

Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Klinikum der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes  
Vormaliger Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Vergleich von R0- und R1-Resektion  
bezüglich *Outcome* und Prognosefaktoren  
bei Patienten mit hepatzellulärem  
Karzinom**

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

vorgelegt von  
Veronika Sterr  
aus München  
2015



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Kolligs

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Axel Kleespies  
Priv. Doz. Dr. med. Enrico De Toni

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Laura Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Oktober 2015



# Eidesstattliche Versicherung

Sterr, Veronika

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich von R0- und R1-Resektion bezüglich *Outcome* und Prognosefaktoren bei Patienten mit hepatzellulärem Karzinom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie . . . . .	1
1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Prävention . . . . .	1
1.3 Pathogenese und Tumorcharakteristika . . . . .	3
1.4 Überwachung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen . . . . .	3
1.5 Diagnostik . . . . .	3
1.6 Tumorstadien . . . . .	5
1.7 <i>Staging</i> und Prognose . . . . .	7
1.8 Therapie . . . . .	11
1.8.1 Kurative Therapie . . . . .	12
1.8.1.1 Resektion . . . . .	12
1.8.1.2 Lebertransplantation . . . . .	15
1.8.1.3 Perkutane Tumorablation . . . . .	16
1.8.2 Palliative Therapie . . . . .	17
1.8.2.1 Chemoembolisation . . . . .	18
1.8.2.2 Sorafenib . . . . .	18
1.9 Definition eines Tumorrezidivs . . . . .	19
<b>2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>21</b>
<b>3 Methodik</b>	<b>23</b>
3.1 Retrospektive Datenerfassung . . . . .	23
3.1.1 Datenerhebung und Datentabelle . . . . .	23
3.1.2 Gruppenbildung und Gruppenvergleichbarkeit . . . . .	27
3.1.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs . . . . .	27
3.1.2.2 Vergleichbarkeit der R0- und R1-resezierten Patienten .	28
3.2 Statistische Auswertung . . . . .	29
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs . . . . .	31
4.1.1 Ätiologische Faktoren . . . . .	31

4.1.2	Zusätzliche prä- und postoperative Therapien . . . . .	32
4.1.3	Deskriptive Beurteilung der Laborwerte . . . . .	33
4.1.4	Beurteilung der Child-Pugh-Kriterien . . . . .	41
4.1.5	Portaler Hypertonus . . . . .	41
4.1.6	Tumorbezogene Daten . . . . .	42
4.1.7	Histologische Befunde . . . . .	43
4.1.8	Tumorstadien . . . . .	44
4.1.9	Prä- und postoperative Begleiterkrankungen . . . . .	47
4.1.10	Prä- und postoperative Medikation . . . . .	48
4.2	Vergleich der R0- und R1-resezierten Patientengruppen hinsichtlich dreier Hauptkriterien . . . . .	49
4.2.1	Gesamtüberleben . . . . .	49
4.2.2	Rezidivfreies Überleben . . . . .	50
4.2.3	Zeit bis zum Rezidiv . . . . .	52
4.3	Evaluation allgemeiner Prognosefaktoren . . . . .	56
4.3.1	Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich Gesamtüberleben . . . . .	56
4.3.1.1	Tumorknotenzahl . . . . .	56
4.3.1.2	Portaler Hypertonus . . . . .	57
4.3.1.3	aPTT . . . . .	59
4.3.2	Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich rezidivfreiem Überleben . . . . .	59
4.3.2.1	Tumorknotenzahl . . . . .	59
4.3.2.2	Portaler Hypertonus . . . . .	62
4.3.2.3	C-reaktives Protein . . . . .	62
4.3.2.4	Alkalische Phosphatase . . . . .	66
4.3.2.5	Hämoglobin . . . . .	66
4.3.2.6	Lipase . . . . .	66
4.3.3	Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich Zeit bis zum Rezidiv . . . . .	69
4.3.3.1	Tumorknotenzahl . . . . .	69
4.3.3.2	C-reaktives Protein . . . . .	69
4.3.3.3	GOT . . . . .	72
4.3.3.4	GPT . . . . .	72
4.3.3.5	Hämoglobin . . . . .	75
4.4	Bildung von Subgruppen anhand fünf ausgewählter Faktoren zum weiteren Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten . . . . .	75

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>83</b>
5.1 Diskussion des Resektionsstatus als Prognosefaktor . . . . .	83
5.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	83
5.1.2 Vergleich zu anderen Studien . . . . .	84
5.1.3 Beurteilung des Ergebnisses . . . . .	85
5.2 Diskussion von Prognosefaktoren . . . . .	85
5.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	85
5.2.2 Vergleich der Prognosefaktoren mit denen anderer Studien . . . . .	86
5.2.3 Weitere Prognosefaktoren anderer Studien . . . . .	89
5.2.4 Relevanz der ermittelten Prognosefaktoren . . . . .	94
5.3 Diskussion der Subgruppenanalysen . . . . .	94
5.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen . . . . .	94
5.3.2 Klinische Relevanz der Subgruppenanalysen . . . . .	95
5.4 Diskussion der Resektionskriterien . . . . .	95
5.4.1 Zusammenfassung der Resektionskriterien . . . . .	95
5.4.2 Analyse des Patientenkollektivs hinsichtlich der Resektionskriterien und Diskussion der Resektionsfähigkeit . . . . .	96
5.4.3 Diskussion der durchgeführten Resektionen primär nicht resezierbarer Patienten . . . . .	99
5.4.4 Klinische Relevanz der Resektionskriterien . . . . .	101
5.5 Zusammenfassung zur klinischen Relevanz der ermittelten Ergebnisse . .	103
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>105</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>119</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>121</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>123</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die sechsthäufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste krebsbezogene Todesursache weltweit. Zugleich ist das HCC die Haupttodesursache von Patienten mit Leberzirrhose. Von allen HCC-Fällen kommen etwa 80 % in Ost-Asien und Afrika vor. [Forner et al., 2012] Männer sind insgesamt zwei- bis viermal häufiger von einer HCC-Erkrankung betroffen als Frauen [El-Serag and Rudolph, 2007].

## 1.2 Ätiologie, Risikofaktoren und Prävention

Die Risikofaktoren des HCC sind vielseitig. Etwa 70 –90 % der Patienten haben eine zugrunde liegende chronische Lebererkrankung unterschiedlicher Genese [Forner et al., 2012]. Diese Koexistenz zweier Erkrankungen hat einen direkten Einfluss auf das Überleben der HCC-Patienten [Kaseb, 2013].

Hauptrisikofaktoren für eine Leberzirrhose sind eine Hepatitis-C-Virus-Infektion (Hepatitis C (HCV)), eine Hepatitis-B-Virus-Infektion (Hepatitis B (HBV)) und Alkohol. Hinzu kommen andere Risikofaktoren wie zum Beispiel eine nichtalkoholische Fettleberkrankheit (NAFL). [Forner et al., 2012]

In Europa und Nordamerika sind die meisten Leberzellkarzinome durch eine Hepatitis-C-Infektion (HCV) oder Alkohol verursacht. Im afrikanischen und asiatischen Raum, ausgenommen Japan, sind die Karzinome hauptsächlich durch Hepatitis B (HBV), oft in Kombination mit einer Aflatoxin B1-Exposition ausgelöst. In Japan verhalten sich die Hauptrisikofaktoren wie in Europa. [Forner et al., 2012]

Insgesamt liegt bei > 50 % aller Leberzellkarzinome eine HBV-Infektion als Risikofaktor zugrunde. Das somit bei HBV-Patienten bestehende erhöhte Tumorrisiko steigt noch weiter, wenn zusätzlich zur Virusinfektion eine Leberzirrhose vorliegt. Die Inzidenz des HCC steigt mit zunehmender Viruslast und Dauer der Infektion. Man spricht hier auch

von einem akkumulierten onkologischen Risiko. Aber auch eine okkulte HBV-Infektion erhöht das Risiko, an einem HCC zu erkranken, da durch die Integration der HBV-DNA in den Leberzellen DNA-Fehler entstehen. Eine Prävention einer HBV-Infektion ist durch eine Impfung möglich. Bei bereits erfolgter Infektion kann die Virusreplikation durch antivirale Substanzen reduziert beziehungsweise aufgehoben werden, wodurch ein Progress der Lebererkrankung verhindert werden kann. [Forner et al., 2012]

Die beste Prävention einer HCV-Infektion besteht bei fehlender Vakzine nur in der Expositionsvorbeugung. Eine antivirale Therapie kann unter Umständen nur den Übergang von einer akuten zur chronischen Infektion verhindern und damit langfristig auch ein HCC. Hat sich allerdings bereits eine Leberzirrhose entwickelt, ist das Risiko zur HCC-Entstehung trotz antiviraler Therapie erhöht. Das jährliche Risiko beträgt dann etwa 3 %. [Forner et al., 2012]

Eine Therapie mit Interferon kann unter Umständen die Entwicklung eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose verhindern. Dies konnte allerdings nicht weiter bestätigt werden. Trotz Behandlung wurden bei HCC-Patienten mit chronischer HCV-Infektion und fortgeschrittenen Leberfibrose sowohl ein Fortschritt der Erkrankung als auch die Entwicklung eines HCC detektiert. [Forner et al., 2012]

Alkohol als Risikofaktor für eine HCC-Entwicklung bildet mit chronischer HCV- oder HBV-Infektion einen synergetischen Effekt und erhöht in Kombination wiederum das Risiko der Tumorenstehung. [Forner et al., 2012]

Außerdem hat man festgestellt, dass bei HIV-Patienten eine Kombination mit einer HBV- oder HCV-Infektion die Lebererkrankung schneller voranschreiten lässt. Wenn zudem noch eine Leberzirrhose vorliegt, erhöht dies abermals das Risiko, an einem HCC zu erkranken. [Forner et al., 2012]

Das aus Fettgewebe freigesetzte Leptin wird ebenfalls als Risikofaktor vermutet. [Wang et al., 2010]

Einen abhängigen Risikofaktor zur Entwicklung einer Fettleber und damit sekundär als Risikofaktor für ein HCC stellt Diabetes mellitus dar. Es ist erwiesen, dass die Mortalität eines HCC bei männlichen Patienten mit einem Body Mass Index (BMI)  $> 40$  fünfmal höher ist als bei Patienten mit einem normalen BMI. [Forner et al., 2012]

Außerdem wurde festgestellt, dass Nikotinabusus ein erhöhtes HCC-Risiko mit sich bringt. Kaffeekonsum hingegen reduziert das Risiko, an einem malignen Lebertumor zu erkranken. [Forner et al., 2012]

### 1.3 Pathogenese und Tumorcharakteristika

Der Karzinogenese eines HCC liegen heterogene molekulare Prozesse zu Grunde, wodurch multiple Signalkaskaden der Leberzellen betroffen sind [Forner et al., 2012]. Für die Karzinogenese und den Tumorprogress sind hochregulierte proangiogenetische Moleküle und Wachstumsfaktoren verantwortlich, die zu Hypervaskularisation und Gefäßinvasion führen [Kaseb, 2013]. Die charakteristischen Veränderungen der Tumorgefäßversorgung mit arterieller Hypervaskularisation entstehen durch eine steigende komplexe Neangiogenese der initial überwiegend portal-venösen Gefäßversorgung [Kolligs et al., 2010]. Das HCC ist demnach ein hochvaskularisierter Tumor [Forner et al., 2012].

Häufig werden Signalkaskaden zum Zellüberleben und zur Zellproliferation aktiviert, sogenannte Proliferationskaskaden, die künftig Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien sein könnten, was zur Zeit in präklinischen und klinischen Studien erforscht wird. [Forner et al., 2012]

### 1.4 Überwachung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

Ziel der *Surveillance* bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist es, die krankheitsbezogene Mortalität zu reduzieren. [Forner et al., 2012]

Die *Surveillance* wird für Leberzirrhose-Patienten, Patienten mit chronischer HBV-Infektion und Patienten mit Fettleberhepatitis angeraten, um frühzeitig die Entstehung eines HCC zu diagnostizieren. Empfohlen wird ein *Screening* der betroffenen Patienten alle sechs Monate mittels Lebersonographie. Ergänzend kann AFP (Alpha-1-Fetoprotein) im Serum bestimmt werden. Dies ist allerdings nicht zwingend erforderlich. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013]

### 1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des Leberzellkarzinoms orientiert sich am Algorithmus der BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Forschungsgruppe (siehe Abbildung 1.1).

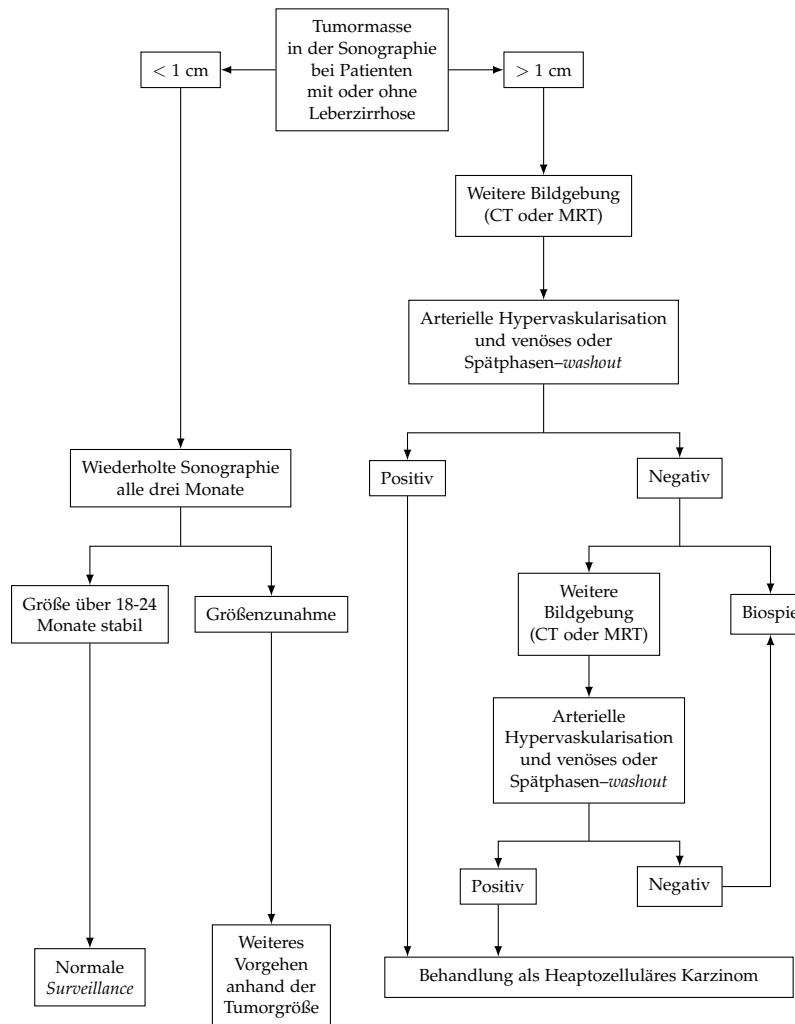


Abbildung 1.1: Diagnostischer Algorithmus [nach Forner et al., 2012]

Wird in der sonographischen Verlaufskontrolle eines Patienten mit Leberzirrhose oder HBV-Infektion ein Knoten in der Leber entdeckt, richtet sich das weitere Vorgehen nach der Knotengröße.

Ist der Knoten < 1 cm, wird drei Monate später eine erneute Sonographie zur Kontrolle der Größenprogredienz des entdeckten Herdes durchgeführt. Ein Knoten dieser Größe kann nicht eindeutig als HCC detektiert werden. Ist die Größe über 18-24 Monate unverändert, kann wieder eine reguläre Verlaufskontrolle alle sechs Monate erfolgen, da es sich dann mit hoher Wahrscheinlichkeit um gutartige Veränderungen wie Regeneratknoten handelt. Hat sich der Herd in der ersten Kontrolluntersuchung vergrößert, wird anhand

der aktuellen Tumorgröße weiter vorgegangen. [Forner et al., 2012]

Ist der in der sonographischen Verlaufskontrolle detektierte Herd  $> 1$  cm, sollte eine weitere bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel erfolgen. Eine Kontrastmittel-Sonographie allein ist nicht ausreichend, da damit keine Abgrenzung vom HCC zum Cholangiozellulären Karzinom (CCC) möglich ist. Ist in der Bildgebung eine arterielle Hypervaskularisation, also eine Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase, oder ein sogenanntes venöses *washout* des Tumorherdes sichtbar, ist die bildgebende Diagnose eines HCC gestellt. Diese nicht-invasiven Diagnosekriterien sind allerdings nur für Patienten mit Leberzirrhose oder chronischer HBV-Infektion gültig. Hat ein Patient keine zugrunde liegende chronische Lebererkrankung, ist eine Biopsie erforderlich. Diese soll auch erfolgen, wenn die eben beschriebenen Tumorcharakteristika in der Bildgebung nicht eindeutig erkennbar sind. Alternativ kann in diesem Fall auch eine weitere Bildgebung (je nach vorangegangem Verfahren entweder zusätzlich eine CT oder MRT) durchgeführt werden. Tritt in der zweiten bildgebenden Variante eines der Tumorcharakteristika auf, wird der Herd wie ein Leberzellkarzinom behandelt. Sind die Tumorzeichen in der Bildgebung abermals negativ, sollte in jedem Fall eine Biopsie erfolgen. [Forner et al., 2012]

Ein zusätzlicher Wegweiser zur Diagnose eines HCC bei Leberzirrhose-Patienten ist der Serum-AFP-Spiegel. Jedoch führen nicht alle Leberzellkarzinome zu einem erhöhten AFP-Spiegel. Ein erhöhter AFP-Wert tritt häufig bei Patienten mit viraler Hepatitis oder nutritiv-toxischem HCC auf. [Kolligs et al., 2010]

## 1.6 Tumorstadien

In die TNM-Stadieneinteilung gehen drei Komponenten ein: Beschreibung des Primärtumors (T: Tumor), Lymphknotenmetastasen (N: Nodes) und Fernmetastasen (M: Metastasen). Die Bedeutung der einzelnen Angaben und die Einteilung der Stadien sind in Tabelle 1.1 aufgeführt [American Joint Committee on Cancer, 2010]. Die Angabe „T“ oder „N“ in Tabelle 1.1 bedeutet, dass jedes der jeweiligen Tumorstadien vorliegen kann und zur Stadienklassifizierung die übrigen Kriterien relevant sind.

Ein weiteres Kriterium zur Stadieneinteilung für Tumorpatienten ist der Differenzierungsgrad des Tumors. Hier unterscheidet man vier Stadien: G1 bedeutet, dass der Tumor gut differenziert ist, G2 bedeutet mäßig differenziert, G3 schlecht differenziert und G4 beschreibt undifferenzierte Tumore. [American Joint Committee on Cancer, 2010]

Das gängigste System zur Einteilung der Tumorstadien ist das der BCLC (siehe Abschnitt 1.7). Die Kriterien der jeweiligen Stadien sind in Tabelle 1.2 detailliert beschrieben [Forner et al., 2012].

Eine weitere Möglichkeit zur Stadieneinteilung ist der CLIP-Score. Die Kriterien, die hier einfließen, sind in Tabelle 1.3 dargestellt. Anhand der Kriterien werden Punkte berechnet. Es sind maximal sechs Punkte möglich [The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 2000].

Ein weiteres Stagingsystem für HCC-Patienten ist die Stadieneinteilung nach Okuda. Die

Tabelle 1.1: Tumorstadien nach TNM [American Joint Committee on Cancer, 2010]

TNM	Bedeutung
T	<ul style="list-style-type: none"> <li>X Primärtumor kann nicht bemessen werden</li> <li>0 Primärtumor kann nicht nachgewiesen werden</li> <li>1 solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion</li> <li>2 solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiplen Tumoren jeweils <math>\leq 5</math> cm</li> <li>3a multiple Tumore <math>&gt; 5</math> cm</li> <li>3b singulärer Tumor oder multiple Tumore jeder Größe mit Infiltration der Portalvene oder hepatischen Venen</li> <li>4 Tumore mit direkter Invasion der angrenzenden Organe oder mit Perforation in das viszerale Peritoneum</li> </ul>
N	<ul style="list-style-type: none"> <li>X regionale Lymphknoten können nicht bemessen werden</li> <li>0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar</li> <li>1 regionale Lymphknotenmetastasen</li> <li>2 periphere Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
M	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 keine periphere Metastasierung</li> <li>1 periphere Metastasierung</li> </ul>
Stage	Definition
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
IIIa	T3a, N0, M0
IIIb	T3b, N0, M0
IIIc	T4, N0, M0
IVa	T, N1, M0
IVb	T, N, M1

Tabelle 1.2: BCLC-Stadien [Forner et al., 2012]

Stadien	Definitionskriterien
Sehr frühes Stadium Stadium 0	singulärer Tumor < 2 cm, PS 0, Child-Pugh A
Frühes Stadium Stadium A	singulärer Tumor oder drei Tumorknoten < 3 cm, PS 0, Child-Pugh A-B
Intermediäres Stadium Stadium B	großer multinodularer Tumor, PS 0, Child-Pugh A-B
Fortgeschrittenes Stadium Stadium C	portale Invasion, extrahepatische Metastasen, PS 1-2, Child-Pugh A-B
Endstadium Stadium D	PS 3-4, Child-Pugh C

PS: *performance status* (Maß für das Auftreten von Symptomen)

Kritieren, die zu dieser Einteilung führen, werden in Tabelle 1.4 aufgeführt. Anhand der Kriterien werden „-“ und „+“ vergeben und anhand derer die Stadien eingeteilt. Die Stadieneinteilung selbst ist in Tabelle 1.4 dargestellt. [Levy and Sherman, 2002]

## 1.7 Staging und Prognose

Aufgrund der besseren Diagnosemöglichkeiten kann heutzutage das HCC deutlich früher erkannt und damit auch effektiver therapiert werden. Dadurch lässt sich inzwischen ein medianes Überleben von mehr als fünf Jahren erreichen. [Forner et al., 2012]

Die Prognose eines Leberzellkarzinoms ist abhängig vom Tumorstadium, von der Leberfunktion und vom Vorhandensein tumorbezogener Symptome [Forner et al., 2012]. Ein weiterer, die Prognose beeinträchtigender Faktor ist eine zugrunde liegende chronische Lebererkrankung, die eine neoadjuvante Tumortherapie zur Minimierung des Tumors und damit die Möglichkeit einer kurativen Tumortherapie oder eine intensive systemische Therapie oft nicht zulässt [Kaseb, 2013].

Die Leberfunktion wird durch den Child-Pugh-Score angegeben. Hierfür werden anhand der in Tabelle 1.5 aufgeführten Kriterien Punkte vergeben und entsprechend der ermittelten Punktzahl die Stadien eingeteilt. [Schwartz et al., 2007]

Die BCLC-Forschungsgruppe hat eine gängige Staging-Einteilung mit Behandlungsstrategien entworfen. Diese korreliert mit der Prognose des hepatzellulären Karzinoms (siehe Abbildung 1.2). [Forner et al., 2012]

Tabelle 1.3: Kriterien des CLIP-Score [The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators, 2000]

Kriterien	Anzahl der Punkte
Child-Pugh-Score	
Child-Pugh A	0 Punkte
Child-Pugh B	1 Punkte
Child-Pugh C	2 Punkte
Tumormorphologie	
uninodular und $\leq 50\%$ der Leber	0 Punkte
multinodular und $\leq 50\%$ der Leber	1 Punkt
massiv oder $> 50\%$ der Leber	2 Punkte
AFP	
$< 400 \text{ ng/ml}$	0 Punkte
$\geq 400 \text{ ng/ml}$	1 Punkt
Pfortaderthrombose	
nein	0 Punkte
ja	1 Punkt

Tabelle 1.4: Kriterien und Stadieneinteilung nach Okuda [Levy and Sherman, 2002]

Kriterien	Beurteilung
Tumogröße	
$< 50\%$ der Leber	-
$\geq 50\%$ der Leber	+
Aszites	
nicht vorhanden	-
vorhanden	+
Albumin	
$> 30 \text{ g/l}$	-
$\leq 30 \text{ g/l}$	+
Bilirubin	
$< 3 \text{ mg/dl}$	-
$\geq 3 \text{ mg/dl}$	+
Stadium	
Stadium 1	vier „-“
Stadium 2	ein oder zwei „+“
Stadium 3	drei oder vier „+“

Tabelle 1.5: Child-Pugh-Score [Schwartz et al., 2007]

Kriterien des Child-Pugh-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	kein Aszites	geringer bis moderater Aszites	ausgeprägter Aszites
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Gesamt-Bilirubin im Serum [in mg/dl]	< 2	2-3	> 3
Albumin im Serum [in g/l]	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV
Child Pugh Stadium A	5-6 Punkte		
Child Pugh Stadium B	7-9 Punkte		
Child Pugh Stadium C	10-15 Punkte		

Das HCC wird in fünf Stadien eingeteilt. Im sehr frühen Stadium 0 existiert ein einziger Tumorknoten < 2 cm. Die Erkrankung verläuft bis dahin asymptomatisch (PS 0). Die Patienten haben einen Child-Pugh-Score A, das heißt, sie verfügen über eine gute Leberfunktion. Es bestehen keinerlei vaskuläre Invasion oder Satellitenherde. Das Risiko der Patienten, die diesem Tumorstadium angehören, ein Rezidiv zu entwickeln, ist sehr gering. Die Patienten sind potentielle Kandidaten für eine Lebertransplantation. Sollten die Patienten die Kriterien für eine Transplantation nicht erfüllen, wird eine Tumorablation durchgeführt. [Forner et al., 2012]

Im frühen Stadium A lässt sich entweder ein einzelner Tumorknoten feststellen, wobei die Größe des Knotens hierbei keine Rolle spielt, oder es liegen maximal drei Tumorknoten < 3 cm vor. Die Erkrankung ist wiederum asymptomatisch (PS 0) und der Child-Pugh-Score entweder A oder B. Wenn nur ein einzelner Tumorknoten besteht, wird zunächst überprüft, ob der Patient an einem klinisch relevanten portalen Hypertonus oder einem erhöhten Bilirubinspiegel leidet. Für einen klinisch relevanten portalen Hypertonus sind folgende Kriterien relevant: hepatischer Venendruck-Gradient > 10 mmHg, Ösophagus- oder Fundusvarizen, Splenomegalie und ein erniedrigter Thrombozytenwert von < 100 G/l. Wenn weder ein portaler Hypertonus noch ein erhöhter Bilirubinspiegel vorliegen, ist eine Tumorresektion der optimale Therapieweg. Sollte einer der beiden Faktoren positiv sein, wird – abhängig von anderen Begleiterkrankungen, an denen der Patient möglicherweise leidet – entschieden, ob der Patient für eine Lebertransplantation in Frage kommt oder nicht. Sollte diese Option nicht möglich sein, wird wiederum eine Tumorablation vorgeschlagen. [Forner et al., 2012]

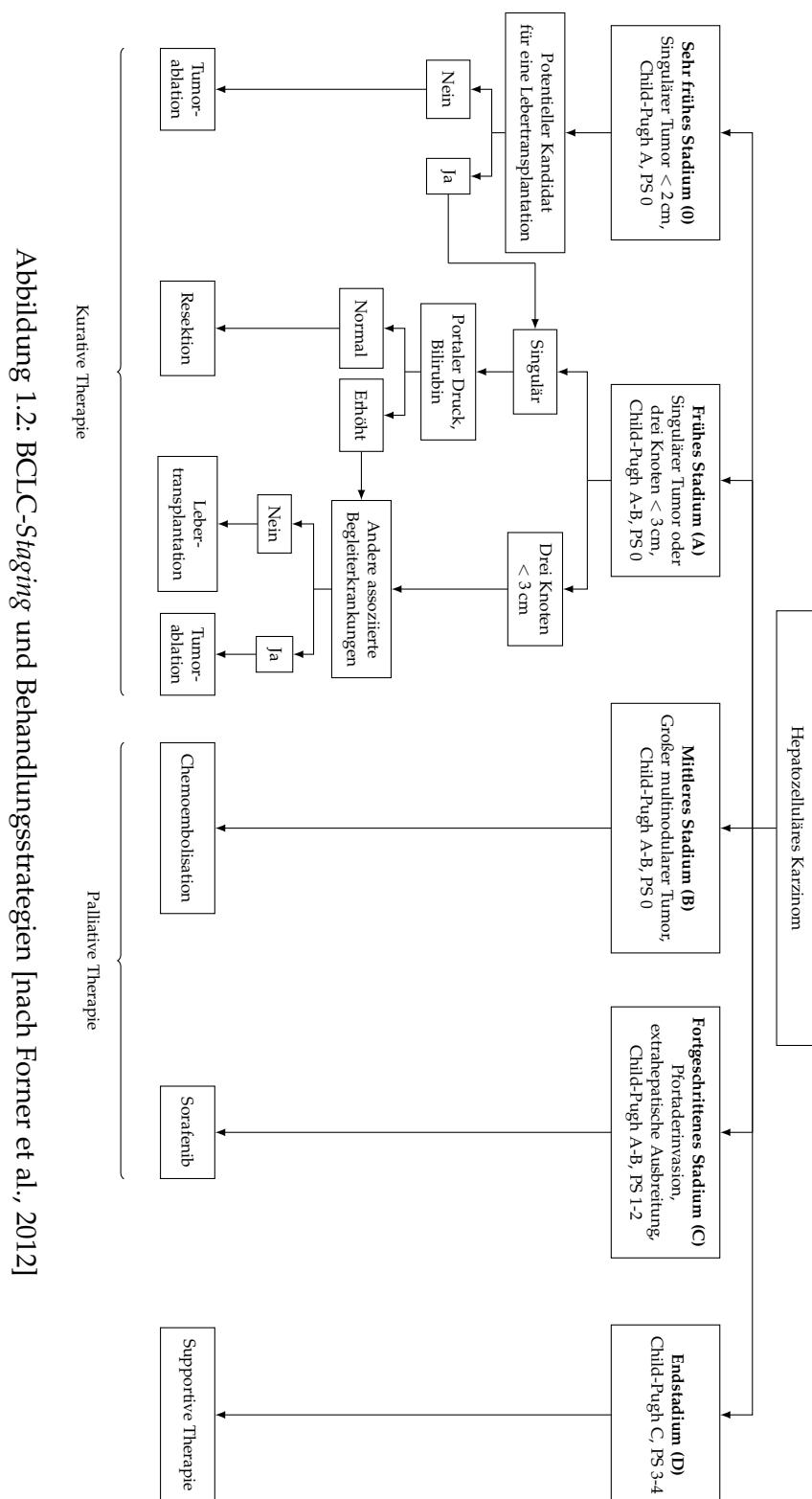


Abbildung 1.2: BCLC-Staging und Behandlungsstrategien [nach Forner et al., 2012]

Im mittleren Tumorstadium B besteht bereits ein großer oder multinodularer Tumor, allerdings immer noch im Child-Pugh-Stadium A oder B und asymptomatisch (PS 0). Therapie der Wahl ist nun eine Chemoembolisation der Tumorherde. [Forner et al., 2012]

Im fortgeschrittenen Stadium C besteht bereits zusätzlich zum ausgedehnten Tumorbefall eine portale Tumorinvasion, eine extrahepatische Ausbreitung des Tumors, tumorbezogene Symptome wie Schmerzen, Krankheitsgefühl oder Unwohlsein (PS 1-2) oder eine Kombination aller genannten Kriterien. Die Patienten zeigen wiederum Kriterien eines Child-Pugh-Stadiums A oder B. Hier ist eine Therapie mit Sorafenib sinnvoll. [Forner et al., 2012]

Im Tumorenstadium D mit Child-Pugh-Score C und einem Symptom-Status von PS 3-4 ist nur noch eine supportive Therapie möglich. Die Prognose in diesem Stadium ist schlecht. [Forner et al., 2012]

Die Prognose verschlechternde Faktoren sind zum einen Aszites, auch im Child-Pugh-Stadium A, zum anderen ein erhöhter Serumspiegel von AFP. Durch das Vorhandensein eines Aszites wird ein individuelles Assessment und eine individuelle Tumorbehandlung nötig. Bei einem erhöhten AFP-Wert ist jedoch keine veränderte Therapie definiert. Andere Tumormarker beeinflussen die Prognose nicht. [Forner et al., 2012]

## 1.8 Therapie

Für die Therapie des Leberzellkarzinoms ist ein multidisziplinäres Behandlungsteam, bestehend aus Hepatologen, Radiologen, Chirurgen, Pathologen und Onkologen, wichtig. Zur Planung der Therapie sind Tumorausdehnung, Tumorausbreitung, Allgemeinzustand des Patienten und die Leberfunktion entscheidend [Kolligs et al., 2010].

Das Leberzellkarzinom ist ein chemoresistenter Tumor. Grundsätzlich unterscheidet man kurative und palliative Therapiestrategien. [Forner et al., 2012]

Zu den kurativen Therapiemöglichkeiten gehören die Tumorresektion, die Lebertransplantation und die perkutane Tumorablation. [Forner et al., 2012]

Palliative Therapien sind primär die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und eine Behandlung mit Sorafenib.

### 1.8.1 Kurative Therapie

#### 1.8.1.1 Resektion

Eine Tumorresektion ist ein lokales Therapieverfahren und die ideale HCC-Therapie für Patienten mit kleinen solitären Tumoren und guter Leberfunktion. Zudem ist es die Therapie der Wahl bei Patienten ohne Leberzirrhose. Diese Patienten tolerieren großzügige Resektionen mit wenig lebensbedrohlichen Komplikationen. [Forner et al., 2012]

Bei Patienten mit Leberzirrhose muss man dagegen sorgfältig abwägen, ob eine Tumorresektion sinnvoll ist, um therapiebezogene Komplikationen aufgrund der eingeschränkten Regenerationskapazität der Leber zu vermeiden, da ein Leberversagen mit einem erhöhten Sterberisiko einhergeht. Auch bei Patienten mit multifokalen Tumoren ist von einer Resektion Abstand zu nehmen, da die Tumor-Rezidivrate deutlich erhöht und damit das Überleben reduziert ist. Die Tumorgröße ist nicht unbedingt ein Ausschlusskriterium für die Resektion, allerdings sollten sowohl eine Gefäßinvasion durch den Tumor als auch eine Metastasierung des Tumors ausgeschlossen sein. [Forner et al., 2012]

Eine Gefäßinvasion ist eine Kontraindikation für die Tumorresektion [Forner et al., 2012]. Außerdem sollte bei Tumoren mit bilobärem Befall und Infiltration in die Nachbarorgane wie zum Beispiel der Gallenblase sowie rupturierten Leberzellkarzinomen von einer Resektion abgesehen werden. Weitere Kontraindikationen für eine Resektion sind bereits vorhandene Komplikationen einer Leberzirrhose, Pfortaderverschluss und Umgehungskreisläufe sowie ein portaler Hypertonus. [Kolligs et al., 2010] Des Weiteren gelten Aszites, Enzephalopathie, Serum-Bilirubin-Werte  $> 2 \text{ mg/dl}$  und in der Vorgeschichte aufgetretene Varizenblutungen als Ausschlusskriterien für eine Resektion [Delis et al., 2009]. Gemäß dem aktuellen Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft gelten lediglich nicht-resektable extrahepatische Tumormanifestationen und allgemeine Inoperabilität des Patienten, Tumorbefall aller drei Lebervenen und fehlende funktionelle hepatische Reserve als Kriterien für eine Nicht-Resektabilität. Die Tumorgröße allein ist kein Ausschlusskriterium, nur die Lage des Tumors und sein Abstand zu den Gefäßen. Die Resektabilität muss durch einen erfahrenen Chirurgen beurteilt werden. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013]

Das Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft empfiehlt, dass alle HCC-Patienten ohne Leberzirrhose mit potentiell resektablem HCC reseziert werden

sollten. Das Leitlinienprogramm schlägt vor, auch Patienten mit nicht-singulärem Tumorbefall zu resezieren, wenn diese, abhängig von der Anzahl und Größe der Tumore, einige andere Kriterien erfüllen. Patienten mit ein bis drei Tumorknoten < 3 cm können reseziert werden, wenn diese ein Child-Stadium A oder B aufweisen, eine adäquate Leberfunktion besitzen und nur einen geringen bis mäßigen portalen Hypertonus, das heißt mit Bilirubin < 2 mg/dl, ohne Splenomegalie und mit Thrombozyten > 100 G/l. Ähnliche Angaben gelten auch bei Patienten mit bis zu drei Tumorherden, allerdings > 3 cm und < 5 cm. Hier sind jedoch individuelle Abwägungen zu treffen. Bei Patienten mit Tumoren > 5 cm müssen die Kriterien zur Resektion etwas strenger gewählt werden. Die Patienten dürfen zwar auch ein Child-Stadium A oder B haben, allerdings ohne portalen Hypertonus. Zudem muss eine ausreichende Leberreserve gesichert sein. Weiterhin ist generell das perioperative Risiko eines Patienten hinsichtlich Alter und Komorbiditäten zu beachten. Bei ungünstiger zentraler Tumorlage oder Tumorherden in verschiedenen Lebersegmenten erweist sich eine Tumortherapie mittels Resektion als eher ungünstig. Außerdem ist der Bezug zu Lebergefäßen zu berücksichtigen. Trotz all dieser Orientierungspunkte zur Resektion muss dennoch bei jedem Patienten individuell eine interdisziplinäre Abwägung erfolgen und demnach eine individuelle Entscheidung getroffen werden. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013]

Eine Resektion sollte möglichst nur dann erfolgen, wenn von einer R0-Resektion auszugehen ist. Für eine Einschätzung diesbezüglich sind die Tumorlokalisation bezogen auf Lebervenen und -arterien, Gallengänge und Pfortaderäste sowie das präoperativ berechnete funktionelle Reservevolumen, das nach einer Operation zu erwarten ist, und die präoperative Leberfunktion entscheidend. Bei einer nicht-zirrhotischen Leber ist ein Restvolumen von 20-25 % ausreichend, bei einer Child-Pugh-A-Leberzirrhose sollte das Restvolumen mindestens 40 % betragen. Vor einer Resektion sollte deshalb mittels Volumetrie das funktionelle Restvolumen der Leber berechnet werden. [Kolligs et al., 2010] Die Leberfunktion wird im asiatischen Raum mittels Retention von Indocyaningrün getestet. In westlichen Ländern wie Europa wird dagegen klinisch der portale Hypertonus und der Serum-Bilirubinspiegel berücksichtigt. [Yang and Roberts, 2010]

Bei Patienten mit normalem Portalvenendruck und normaler Bilirubin-Konzentration im Serum beträgt das 5-Jahres-Überleben etwa 70 %. Bei Patienten mit einem erhöhten Portalvenendruck sinkt der Wert bereits auf etwa 50 %, mit zusätzlich erhöhter Serum-Bilirubin-Konzentration wird das Überleben noch geringer. [Forner et al., 2012]

Trotz des kurativen Therapieansatzes einer Resektion beträgt die Rezidivrate in den

ersten fünf Jahren circa 70 %. [Forner et al., 2012]

Bei potentiell resektablen Tumoren, allerdings eingeschränkter funktioneller hepatischer Reserve oder voraussichtlich nicht möglicher R0-Resektion, können neoadjuvante Therapien zum sogenannten *Downstaging* in Erwägung gezogen werden, wie zum Beispiel eine TACE oder Ablation. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013]

Eine adjuvante Tumortherapie hat in vielen Studien keine Risikoreduktion für ein Rezidiv gezeigt. Viele systemische Chemotherapien oder Chemoembolisationen hatten keinerlei Effekte. Immuntherapie, Retinoide und Interferon ergaben zwar insgesamt positive Effekte, allerdings nicht ausreichend, um eine klinische Anwendung durchzusetzen. [Forner et al., 2012] Wang et al. untersuchten in ihrer Studie, ob HCC-Patienten, die nach einer kurativen Tumortherapie entweder eine mikrovaskuläre Invasion oder Satellitenherde zeigten, von einer adjuvanten Therapie mit Sorafenib profitieren. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Sorafenib-Therapie einem frühen Tumorrezidiv vorbeugen konnte. Diese signifikanten Ergebnisse werden in der sogenannten STORM-Studie weiter untersucht. [Wang et al., 2013] Hier soll in einer randomisierten kontrollierten Studie evaluiert werden, wie effektiv eine adjuvante Sorafenib-Therapie nach initial kurativer Tumortherapie mittels Tumorresektion oder Tumorablation tatsächlich ist. Bisher liegen allerdings noch keine endgültigen Ergebnisse dieser Studie vor.

Breitenstein et al. konnten nachweisen, dass eine adjuvante Therapie mit Interferon bei Patienten mit viraler Hepatitis das Rezidivrisiko eines HCC reduzieren konnte [Breitenstein et al., 2009]. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Kubo et al.. Auch hier konnte ein besseres *Outcome* bei HCC-Patienten mit HCV-Infektion nach kurativer Resektion festgestellt werden, sowohl hinsichtlich Rezidivrate als auch Leberfunktion. Kubo et al. konnten zudem einen positiven Effekt von Nukleosid- und Nukleotidanalogen in der adjuvanten Therapie bei Patienten mit HBV-assoziiertem HCC nach kurativer Therapie nachweisen. Für neue antivirale Medikamente wie Protease- oder Polymeraseinhibitoren werden ähnliche Ergebnisse erwartet. [Kubo et al., 2013]

Lau et al. schlagen vor, dass durch Infusion von  $^{131}\text{I}$ -Jod-markiertem Lipiodol in die Leberarterie, die das übrige Lebergewebe versorgt, die Inzidenz von Rezidiven gesenkt und damit das Langzeitüberleben gesteigert werden kann [Lau et al., 1999].

Die effektivste Prävention für intrahepatische Rezidive (Rezidivrisiko < 25 %) ist die Lebertransplantation. Diese ist sinnvoll für Patienten, die primär reseziert wurden, allerdings bezogen auf pathologische Analysen ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. [Forner

et al., 2012] Patienten, die in einer histopathologischen Untersuchung Satellitenherde und eine vaskuläre Tumorinvasion aufweisen, sollten umgehend nach einer Resektion zur Lebertransplantation gelistet werden [Sala et al., 2004].

### 1.8.1.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist grundsätzlich eine gute Therapieoption für Patienten, die nicht zur Resektion geeignet sind. Der Vorteil der Lebertransplantation besteht darin, dass sowohl der Tumor als auch die zugrunde liegende Lebererkrankung geheilt und damit oft die Präkanzerose beseitigt werden kann [Kolligs et al., 2010]. Diese Therapie des HCC ist vor allem für Patienten geeignet, welche die Milan-Kriterien erfüllen, das heißt einen solitären Tumor  $\leq 5$  cm oder bis zu maximal drei Tumorknoten  $\leq 3$  cm ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischer Ausbreitung haben [Forner et al., 2012]. Orientiert man sich an diesen Kriterien, wird eine 4-Jahres-Überlebensrate von  $> 75\%$  erreicht. Die Rezidivrate liegt dabei unter 15 %. Die Milan-Kriterien sind das wichtigste Selektionskriterium für die Lebertransplantation. Bei Patienten außerhalb der Milan-Kriterien, die dennoch eine Lebertransplantation erhalten, ist das Rezidivrisiko für ein HCC aufgrund von Mikrosatelliten und Mikrogefäßinvasionen deutlich erhöht. [Forner et al., 2012]

Der limitierende Faktor dieser Therapieoption ist der weltweite Spendermangel. Das Problem besteht darin, dass es während der Wartezeit auf eine Spenderleber zu einem stetigen Tumorprogress kommt. Der Effekt der Lebertransplantation sinkt jedoch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Die Wartezeit auf ein Organ beträgt derzeit mehr als sechs Monate. Währenddessen wird versucht, durch Behandlung mittels Tumorablation oder TACE den Tumorprogress zu verringern. [Forner et al., 2012]

Weiterhin werden immer wieder Studien zum *Downstaging* des Tumors durchgeführt, um die Milan-Kriterien sekundär zu erfüllen und den betroffenen Patienten dadurch langfristig eine Lebertransplantation zu ermöglichen. Neue Studienergebnisse zeigen, dass Patienten, die die Voraussetzungen zur Transplantation primär nicht erfüllten, nach einer lokalen Tumorbehandlung wie zum Beispiel TACE und Radiofrequenzablation (RFA) die Transplantationskriterien erreichten. Allerdings sollten Patienten bestimmte Voraussetzungen erfüllen, damit eine *Downstaging*-Therapie sinnvoll erscheint. Der Tumor sollte demnach bei einer Läsion maximal 8 cm im Durchmesser betragen, bei zwei bis drei Läsionen maximal 5 cm. Zudem sollte der Tumor keinerlei infiltratives Wachstum aufweisen und der Tumormarker AFP  $\leq 1000$  ng/ml betragen. Des Weiteren ist es erforderlich, dass die betroffenen Patienten mindestens drei Monate nach ihrer

Tumortherapie zum Downstaging beobachtet werden, bevor eine Transplantation durchgeführt wird. Es wird empfohlen, dass eine Transplantation generell nur dann erfolgen soll, wenn von einem 5-Jahresüberleben nach Transplantation ausgegangen werden kann. [Schmale, 2013] [Yao, 2013] Gemäß dem Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft sollten *Downstaging*- beziehungsweise Überbrückungstherapieverfahren wie Tumorablation, Chemoembolisation oder sogar Resektion vor einer Lebertransplantation nur dann durchgeführt werden, wenn mit einer längeren Wartezeit zu rechnen ist. Da bisher jedoch aufgrund mangelnder Studienlage keine Daten vorliegen, die diesbezüglich einen Überlebensvorteil zeigten, der Effekt von Ablation oder Chemoembolisation bei nicht-resektablen HCC-Patienten allerdings unumstritten ist, werden diese Überbrückungstherapieverfahren weiterhin empfohlen, solange sie eine potentielle Transplantation nicht erschweren oder gar verhindern. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013]

Studien haben gezeigt, dass sich bei Patienten mit Lebertransplantation durch eine adjuvante Therapie mit dem MTOR (*mammalian target of rapamycin*)-Inhibitor Sirolimus das tumorfreie Überleben steigern lässt. Die ersten Untersuchungsergebnisse dazu sind jedoch noch nicht zweifelsfrei belegt. [Schnitzbauer et al., 2010]

#### 1.8.1.3 Perkutane Tumorablation

Die bildgesteuerte perkutane Tumorablation ist eine der am häufigsten durchgeführten Therapien des Leberzellkarzinoms. Auch hierbei handelt es sich um ein lokales kuratives Therapieverfahren. Die Effektivität der Therapie ist allerdings begrenzt durch die Tumogröße und die Tumorlokalisation. Am besten geeignet ist die Tumorablation für Patienten im frühen Tumorstadium (siehe Abbildung 1.2).

Die Tumorablation führt zu einer Tumornekrose, indem Chemikalien wie Ethanol oder Essigsäure injiziert oder Temperaturmodifikationen wie Radiofrequenz, Mikrowellen, Laser oder Kryoablation durchgeführt werden. Die häufigste Methode ist die Radiofrequenzablation (RFA). [Forner et al., 2012]

Sowohl eine Ablation mit Ethanol als auch mit Radiofrequenz führt zu einer Tumornekrose von annähernd 100 %, wenn der HCC-Knoten  $< 2$  cm ist. Während bei einer RFA die hohe Effektivität auch bei größeren Tumoren bestehen bleibt, sinkt dagegen der Effekt von einer Ethanol-Ablation mit steigender Tumogröße. Grundsätzlich wird jedoch von einer Ablation abgeraten, wenn der Tumorherd  $> 5$  cm misst. [Forner et al., 2012]

Bei der RFA wird über Nadelelektroden Energie in den Tumor appliziert, was zu einer Aufheizung des Tumors auf Temperaturen zwischen 60 °C und 150 °C führt. Dadurch kommt es zu einer Proteindenaturierung und einem Gefäßverschluss und somit zu einer Koagulationsnekrose des Tumors. [Kolligs et al., 2010]

Die RFA ist zwar die beste Variante zur Krankheitskontrolle, hat allerdings auch einige Nebeneffekte. Bestimmte Tumorlokalisationen sollten grundsätzlich vermieden werden, zum Beispiel subkapsuläre Tumorlage, die Nähe zu einem großen Gefäß, der Gallenblase oder den Gallenwegen oder die Nähe zu Darm oder Herz. [Forner et al., 2012] Diese und einige andere Ausschlusskriterien für die RFA sind in Tabelle 1.6 zusammengefasst.

Die Überlebenschance von Patienten im Child-Pugh-Stadium A ist nach Tumorablation mit 50 – 75 % in fünf Jahren mit der Überlebenschance nach einer Therapie mittels Resektion vergleichbar. [Forner et al., 2012]

### 1.8.2 Palliative Therapie

Die einzigen beiden palliativen Therapiemethoden, die ein verbessertes Überleben gezeigt haben, sind die lokale Chemoembolisation des Tumors und die systemische Behandlung mit Sorafenib. [Forner et al., 2012]

Es sind jedoch auch arterielle Embolisationen ohne Chemotherapie-Komponente, externe Radiotherapie und Radioembolisation möglich. Diese Therapien haben zwar eine Anti-Tumor-Aktivität, zeigten bisher allerdings keinen Überlebensvorteil. Letzteres gilt auch

Tabelle 1.6: Ausschlusskriterien für die RFA [Kettenbach et al., 2004]

Kriterien
Absolute Ausschlusskriterien
Lebenserwartung < 6 Monate
Aktive Infektion
Therapierefraktäre Koagulopathie
Portale Hypertension
Ausgeprägter Aszites
Unmittelbare Nähe des Tumors zu großen Gallenwegen, Perikard oder gastrointestinaler Strukturen
Relative Ausschlusskriterien
Tumordurchmesser > 5 cm
Extrahepatisches Tumorwachstum

für die systemische Chemotherapie, die zwar einen geringen toxischen Effekt hat, jedoch ebenfalls kein besseres Überleben erzielt hat. [Forner et al., 2012]

#### 1.8.2.1 Chemoembolisation

Die bildgesteuerte arterielle Chemoembolisation, bei der mittels Katheterverfahren Chemotherapeutika, embolische Teilchen oder radioaktive Materialien zur Induktion einer Tumornekrose injiziert werden, wird für Patienten mit großen Tumoren oder multifokalem Befall empfohlen, die nicht kuartiv behandelt werden können. Sie bietet für asymptomatische Patienten mit multifokalen Tumorherden ohne vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasierung einen Überlebensvorteil. [Forner et al., 2012]

Die häufigste Nebenwirkung der TACE ist das Postembolisationssyndrom mit abdominellen Beschwerden, Fieber und erhöhten Transaminasen. Seltene Komplikationen sind unter anderem eine progrediente Aszites-Entwicklung, Leberversagen, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen, Enzephalopathie und Leberabszesse. [Kolligs et al., 2010]

Kontraindikationen für eine TACE-Behandlung sind Pfortaderthrombose, portosystemische Anastomosen und ein hepatofugaler Blutfluss [Kolligs et al., 2010].

#### 1.8.2.2 Sorafenib

Eine systemische orale Behandlung mit Sorafenib ist für Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom oder Tumorprogress nach Versagen anderer Therapien angedacht. Sorafenib ist bisher das einzige Medikament, das nachweislich positive Effekte gezeigt hat und zur Therapie des metastasierten Leberzellkarzinoms zugelassen ist. Das Medikament wirkt antiproliferativ, antiangiogenetisch und reduziert den Tumorprogress. Allerdings können sowohl gastrointestinale als auch dermatologische und konstitutionelle Nebenwirkungen auftreten. [Forner et al., 2012]

Andere palliative Therapiemöglichkeiten zeigten bisher keine positiven Effekte [Forner et al., 2012] oder sind aufgrund ihrer Nebenwirkungsprofile bisher nicht zugelassen [Kolligs et al., 2010] [Llovet et al., 2012].

## 1.9 Definition eines Tumorrezidivs

Zunächst ist zu klären, wie ein Rezidiv am besten definiert werden kann.

In der Regel werden frühe und späte Rezidive unterschieden. Erstere entstehen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion, späte Rezidive treten erst nach zwei Jahren oder später auf [Zhou et al., 2011] [Forner et al., 2012]. Die frühen Rezidive werden auch echte Rezidive genannt [Forner et al., 2012].

Frühe Rezidive entstehen hauptsächlich durch intrahepatische Metastasen des ursprünglichen HCC [Zhou et al., 2011]. Metastatische Läsionen und damit echte Rezidive bilden die Mehrheit der Rezidive [Schwartz et al., 2007] [Llovet et al., 2005]. Metastasen sind multiple kleine Knoten, die früh nach einer Resektion im gleichen anatomischen Gebiet wie der resezierte Ursprungstumor entstehen [Schwartz et al., 2007]. Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv sind nicht-anatomische Resektionen, mikrovaskuläre Tumorinvasion des Ursprungstumors und ein Serum-AFP-Wert  $> 32 \text{ ng/ml}$  [Kim et al., 2009] [Imamura et al., 2003]. Forner et al. geben zudem als Risiken für frühe Rezidive eine geringe histologische Differenzierung, Satellitenherde sowie einen multifokalen Tumorbefall an [Forner et al., 2012]. Aufgrund der okkulten Metastasierung früher Tumorrezidive ist ein frühes *Follow-Up* sowohl bei R0- als auch R1-resezierten Patienten wichtig.

Die späten Rezidive sind in der Regel auf eine *de novo*-Karzinogenese aufgrund der zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung zurückzuführen [Zhou et al., 2011]. Das Risiko wird anhand von Leberfunktionsvariablen, bezogen auf entzündliche Aktivität oder evolutionäres Stadium des Tumors oder beidem, abgeschätzt. [Forner et al., 2012] Ein neuer Leberzelltumor ist ein solitärer Knoten, der spät nach einer Resektion meist im gegenüberliegenden Leberlappen entsteht [Schwartz et al., 2007]. Als Risikofaktor für ein spätes Rezidiv gelten eine Hepatitis-Aktivität und multiple Tumore [Kim et al., 2009] [Imamura et al., 2003]. Außerdem spielt der Tumorgrad der *Gross Tumor Classification* für späte Rezidive eine Rolle [Kim et al., 2009] [Imamura et al., 2003], welche den Tumor in vier Stufen hinsichtlich nodulärem Wachstum und Kapselung einteilt [Kai et al., 2012].

Da zu den Anzeichen für ein Rezidiv eine vaskuläre Tumorinvasion und Satellitenherde gehören und diese beiden Faktoren in einer histopathologischen Untersuchung nachgewiesen werden können, sind somit für die Bestimmung der Rezidivart eine histologische Untersuchung [Sala et al., 2004] sowie eine Angabe der Tumorlokalisation im Vergleich zum Ursprungstumor notwendig.



## 2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Tumorresektion ist nach wie vor Therapie erster Wahl bei Leberzellkarzinom-Patienten, die die Resektionskriterien erfüllen. Da im Rahmen der Leberteilresektion singuläre Tumore meist vollständig entfernt und damit die Erkrankung geheilt werden kann, ist die Tumorresektion neben der Lebertransplantation die beste kurative Therapieoption für HCC-Patienten. Als dritte kurative Therapiemöglichkeit für das HCC ist die perkutane Tumorablation zu nennen, die für Patienten im sehr frühen Tumorstadium oder im frühen Tumorstadium in Frage kommt, wenn eine Resektion nicht möglich ist. Für die Resektion müssen Patienten sorgfältig ausgewählt werden. Wie Studien gezeigt haben, profitieren Patienten ohne begleitende Symptomatik, portalen Hypertonus oder erhöhte Bilirubin-Werte, ohne Tumorgefäßinvasion, Metastasierung oder Leberzirrhose am meisten von einer Tumorresektion. Um die richtige Therapieentscheidung treffen zu können, gibt es entsprechende Therapieleitlinien. Da es trotz Berücksichtigung dieser Leitlinien bei resezierten Leberzellkarzinompatienten zu individuellen Rezidivraten kommt, stellt sich die Frage, ob die Patienten nach strengeren Kriterien zur Resektion ausgewählt werden sollten oder von anderen Therapieoptionen profitieren könnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Kriterien herauszuarbeiten, um in Zukunft das Patientenkollektiv für eine Resektion besser auswählen zu können und dadurch das *Outcome* der Patienten zu verbessern. Hierzu sollten zunächst das *Outcome* von R0- und R1-resezierten Patienten verglichen werden sowie in der weiteren Auswertung mögliche Prognosefaktoren hinsichtlich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und Rezidivrate ermittelt werden. Möglicherweise gibt es bestimmte Faktoren, die für eine R1-Resektion prädisponieren und damit die Prognose eines Patienten verschlechtern. Sollten derartige Prognosefaktoren ermittelt werden können, bestünde die Konsequenz darin, dass bestimmte Patienten, die diese evaluierten Faktoren aufweisen, nicht mehr primär reseziert, sondern bevorzugt einer anderen Therapie zugeführt werden könnten, von der sie möglicherweise mehr profitieren als von einer Resektion.

Zunächst sollen zwei Patientengruppen, eine Gruppe mit R0-resezierten Patienten und eine Gruppe mit R1-resezierten HCC-Patienten, in einer retrospektiven Studie hinsicht-

lich *Overall Survival* (OS, Gesamtüberleben), *Recurrence Free Survival* (RFS, rezidivfreies Überleben) und *Time To Recurrence* (TTR, Zeit bis zum Rezidiv) verglichen werden, um zu sehen, ob die Gruppe der R1-resezierten Patienten ein schlechteres *Outcome* und eine schlechtere Prognose hat als die Gruppe der R0-resezierten Patienten. Diese Auswertungen sollen nicht nur für den gesamten Beobachtungszeitraum, sondern auch für ein, zwei und fünf Jahre durchgeführt werden.

Das Ziel des nächsten Schrittes besteht darin, im gesamten chirurgisch behandelten Patientenkollektiv von insgesamt 59 leberteilresezierten HCC-Patienten mögliche Prognosefaktoren zu ermitteln. Hierzu sollen die in einer retrospektiven Datensammlung erhobenen Parameter (siehe Abschnitt 3.1.1) auf ihre Funktion als Prognosefaktoren hinsichtlich aller drei Hauptkriterien (OS, RFS und TTR) überprüft werden.

In einem dritten und letzten Schritt werden im gesamten Patientenkollektiv anhand von fünf ausgewählten, in der retrospektiven Datenbank erhobenen Faktoren, Subgruppen gebildet – jeweils eine Gruppe, in der alle Patienten ein bestimmtes Merkmal aufweisen und im Vergleich dazu eine weitere Gruppe mit Patienten, die dieses Merkmal nicht aufweisen. Innerhalb dieser Subgruppen sollen im Anschluss wiederum R0- und R1-resezierte Patienten hinsichtlich der drei Hauptkriterien OS, RFS und TTR miteinander verglichen werden, um zu sehen, ob in Zusammenhang mit einem bestimmten klinisch relevanten Faktor ein Unterschied in einem dieser Hauptkriterien zwischen R0- und R1-resezierten HCC-Patienten besteht.

# 3 Methodik

## 3.1 Retrospektive Datenerfassung

### 3.1.1 Datenerhebung und Datentabelle

Von insgesamt 59 resezierten HCC-Patienten wurden die in Tabelle 3.1 aufgeführten Daten erhoben. Zudem wurden die in Tabelle 3.2 aufgeführten präoperativen Laborwerte zusammengetragen. Hinsichtlich der prä- und postoperative Medikation wurde auf die in Tabelle 3.3 aufgelisteten Medikamente geachtet. Alle anderen Medikamente sind unter „sonstiger Medikation“ zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Retrospektiv erhobene Daten

---

Erhobene Daten
Patientendaten:
Geburtsdatum
Geschlecht
Todeszeitpunkt bzw. Zeitpunkt des Beobachtungsendes
Tumordaten:
Datum der Erstdiagnose des HCC
Ätiologie des HCC
Tumortherapie:
Datum der Resektion
Resektionsstatus
Anzahl der Resektionen
Ggf. Datum und Ursache für weitere Resektionen
Datum und – soweit möglich – Ursache eines Rezidivs
Art der Rezidivbehandlung
Ggf. prä- und postoperativ veranlasste weitere Therapien
Leberfunktion:
Child-Pugh-Score

---

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 3.1: Retrospektiv erhobene Daten (Fortsetzung von vorheriger Seite)

---

#### Erhobene Daten

---

Art und Datum der präoperativen Bildgebung, insbesondere:

Tumorlokalisation

Tumorknotenzahl

Tumorgröße (in cm) aller Tumorherde mit einem Durchmesser  $\geq 1$  cm

Ausdehnung auf benachbarte Strukturen

Lymphknotenmetastasen

Extrahepatische Metastasen

Pfortaderthrombose oder andere makrovaskuläre Infiltrationen

Histologische Befunde:

Fibrose

Leberzellverfettung

Siderose

Cholestase

Ggf. Bildgebungsanalyse zum Zeitpunkt des Downstaging

Tumorstadien:

TNM-Klassifikation

Differenzierungsgrad

BCLC-Stadium

CLIP-Score

Okuda-Stadium

Vorhandensein eines Portalen Hypertonus [Renz-Polster and Krautzig, 2008] [Forner et al., 2012] [Herold, 2010]:

Vorliegen von portalen Umgehungskreisläufen

Ösophagus- oder Fundusvarizen

Aszites

Splenomegalie mit einer Milzgröße  $> 15$  cm

Pfortaderthrombose

Flussumkehr

Thrombozytenzahl von  $< 100\,000/\text{mm}^3$

Prä- und postoperative Begleiterkrankungen

Prä- und postoperative Medikamente

---

Tabelle 3.2: Retrospektiv erhobene präoperative Laborparameter

Laborwert	Einheit
Natrium	mmol/l
Kalium	mmol/l
Kreatinin	mg/dl
Harnstoff	mg/dl
GFR	ml/min
CRP	mg/dl
Albumin	g/dl
Bilirubin	mg/dl
Alkalische Phosphatase	U/l bei 37 °C
Cholinesterase	kU/l bei 37 °C
Ammoniak	µmol/l
Ferritin	ng/ml
γ-GT	U/l bei 37 °C
GOT	U/l bei 37 °C
GPT	U/l bei 37 °C
Quick	%
INR	
aPTT	s
Leukozyten	G/l
Erythrozyten	T/l
Hämoglobin	g/dl
Hämatokrit	
Thrombozyten	G/l
TSH	µU/ml
fT3	pg/ml
fT4	ng/dl
AFP	ng/ml
Lipase	U/l
LDH	U/l bei 37 °C
CEA	ng/ml
CA 19-9	U/ml
CA 15-3	U/ml
CYFRA 21-1	ng/ml

Tabelle 3.3: Prä- und postoperative Medikation

Prä- oder postoperativ eingenommene Medikamente
Antidiabetika
Biguanide
Glucosidasehemmer
Glitazone
Glinide
Sulfonylharnstoffe
Insulin
Protonenpumpeninhibitoren
Pantoprazol
Omeprazol
Diuretika
Spironolacton
Furosemid
Torasemid
HCT
Blutgerinnungsinhibitoren
ASS
Vitamin-K-Antagonisten
Heparin
Analetika
NSAR
Andere Analgetika
Antihypertensiva
Calcium-Antagonisten
ACE-Hemmer
Angiotensin-Antagonisten
Selektive Beta-Blocker
Unselektive Beta-Blocker
Statine
Thyreostatika
L-Thyroxin
Phytopharmaka
Vitaminpräparate
sonstige Medikation

Die Patientendaten reichten von 1998 bis 2012. Die Daten selbst wurden zum Großteil aus dem Datensystem des Klinikums Großhadern ermittelt. Wenn in diesen Systemen Daten unvollständig waren, wurde auf Papierakten und Mikrofilmkassetten des Medizinischen Zentralarchivs des Klinikums Großhadern und auf zusätzlich angeforderte Befunde externer vorbehandelnder Ärzte und Krankenhäuser zurückgegriffen. Patienten, bei denen die Datenlage dennoch nicht ausreichend für eine Auswertung war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengefasst und anschließend mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 20 ausgewertet.

### **3.1.2 Gruppenbildung und Gruppenvergleichbarkeit**

#### **3.1.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs**

Im Rahmen einer retrospektiven Datenerfassung wurden HCC-Patienten ausgewählt, die im Rahmen der Tumortherapie reseziert wurden und einen Resektionsstatus von R0, das heißt ohne mikroskopischen Rest-Tumornachweis am Resektionsrand, oder R1, das bedeutet mit mikroskopischem, jedoch ohne makroskopischem Tumornachweis am Resektionsrand, erreichten.

Die HCC-Diagnose wurde entweder anhand der präoperativen Bildgebung oder mittels einer im Rahmen der Resektion durchgeführten histologischen Untersuchung gestellt. Die Patienten, bei denen im operativen Histologiebefund kein HCC bestätigt werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen.

In die retrospektive Datenerfassung wurden schlussendlich insgesamt 59 Patienten mit Leberzellkarzinom einbezogen. Von diesen 59 Patienten wurden 36 Patienten R0-reseziert (61 % des gesamten Patientenkollektivs) und 23 Patienten R1-reseziert (39 % des gesamten Patientenkollektivs). R0-reseziert bedeutet, dass das HCC in der histologischen Untersuchung mehr als 1 mm vom Leberabsetzungsrand entfernt war [Nara et al., 2012]. Bei allen R1-resezierten Patienten betrug der Abstand demnach 1 mm oder weniger. Alle einbezogenen Patienten überlebten mindestens die ersten 30 Tage postoperativ, da alle bereits perioperativ verstorbenen Patienten, das heißt innerhalb der ersten 30 Tage nach der Resektion verstorbenen Patienten [Lorenzo et al., 2005], aus der Studie ausgeschlossen worden waren.

### 3.1.2.2 Vergleichbarkeit der R0- und R1-resezierten Patienten

Um zu überprüfen, ob die R0- und R1-resezierten Patientengruppen hinsichtlich *Outcome* und Prognosefaktoren vergleichbare Gruppen darstellten und demnach eine weiterführende Auswertung aussagekräftig sei, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich Geschlechterverteilung, medianem Alter, Child-Pugh-Stadium und medianer Tumorgröße verglichen (siehe Tabelle 3.4).

Bezogen auf die Geschlechterverteilung waren 78,0 % (46 Patienten) aller resezierten Patienten männlich und 22,0 % (13 Patienten) weiblich. Beim Vergleich der beiden Untergruppen waren in der R0-Gruppe neun Patienten weiblich (25,0 %) und 27 Patienten männlich (75,0 %), in der R1-Gruppe waren vier Patienten weiblich (17,4 %) und 19 Patienten männlich (82,6 %) (siehe Tabelle 3.4). Die Geschlechterverteilung der R0- und R1-Gruppe war sehr ähnlich und widersprach nicht dem geplanten Gruppenvergleich.

Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug 67,3 Jahre. In der R0-Gruppe errechnete sich ein medianes Alter von 66,9 Jahren, in der R1-Gruppe ein medianes Alter von 67,4 Jahren (siehe Tabelle 3.4). Auch hier waren die beiden Gruppen sehr ähnlich und demnach für eine weiterführende Auswertung vergleichbar.

Im gesamten Patientenkollektiv konnten 56 Patienten dem Child-Pugh-Stadium A zugeordnet werden, was 94,9 % entsprach, und lediglich drei Patienten dem Child-Pugh-Stadium B (5,1 %) (siehe Tabelle 3.4). Dies entsprach auch den geforderten Voraussetzungen für eine kurative Tumortherapie mittels Resektion [Forner et al., 2012]. In der

Tabelle 3.4: Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten

	R0-resezierte Patienten	R1-resezierte Patienten	Gesamtes Patientenkollektiv
Anzahl der Patienten	36 (100,0 %)	23 (100,0 %)	59 (100,0 %)
Geschlechterverteilung			
Weiblich	9 (25,0 %)	4 (17,4 %)	13 (22,0 %)
Männlich	27 (75,0 %)	19 (82,6 %)	46 (78,0 %)
MedIANES Alter (Jahre)	66,9	67,4	67,3
Child-Pugh-Score			
A	34 (94,4 %)	22 (95,7 %)	56 (94,9 %)
B	2 (5,6 %)	1 (4,3 %)	3 (5,1 %)
Mediane Tumorgröße (in cm)	6,45	6,60	6,60

Gruppe der R0-resezierten Patienten waren 34 Patienten Child A diagnostiziert (94,4 %) und lediglich zwei Patienten Child B (5,6 %) (siehe Tabelle 3.4). In der R1-resezierten Patientengruppe war das Verhältnis mit 22 Child-A-Patienten (95,7 %) und einem Child-B-Patienten (4,3 %) ähnlich (siehe Tabelle 3.4). In beiden Gruppen – sowohl für R0- als auch für R1-resezierte Patienten – galt demnach, dass die meisten Patienten dem Child-Stadium A zugeordnet werden konnten. Die Verteilung in der R0-Gruppe entsprach in etwa der Verteilung in der R1-Gruppe, was die Gruppen weiterhin vergleichbar machte.

Die mediane Tumogröße im gesamten Patientenkollektiv betrug 6,60 cm. Bei der R0-resezierten Patientengruppe ergab sich ein Wert von 6,45 cm, bei der R1-Gruppe eine mediane Größe von 6,60 cm (siehe Tabelle 3.4). Ein Unterschied von 0,15 cm war hierbei gering genug, um auch bezüglich der Tumogröße die Vergleichsgruppen beibehalten zu können.

## 3.2 Statistische Auswertung

Die in der retrospektiven Datenbank erhobenen Daten wurden mit dem Statistik Programm IBM SPSS Statistics Versions 20 ausgewertet.

Zuerst wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, in denen R0- und R1-resezierte Patienten bezüglich der drei Hauptkriterien OS, RFS und TTR verglichen wurden. Beim OS war relevant, ob ein Patient noch lebte oder bereits verstorben war. Beim RFS zählte als ausschlaggebendes Ereignis, ob der Patient ein Rezidiv entwickelt hat oder – auch ohne Rezidiv – verstorben war. Die zweite Untergruppe bestand aus Patienten, die ohne Rezidiv noch am Leben waren. Hinsichtlich der TTR unterschied man die Gruppen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs. Eine Untergruppe hatte kein Rezidiv entwickelt beziehungsweise war ohne Rezidiv verstorben, die andere Gruppe hatte ein Rezidiv entwickelt.

In einem nächsten Schritt wurden univariat – ebenfalls im Log-Rank-Test – Prognosefaktoren für das gesamte resezierte Patientenkollektiv überprüft und anschließend univariat in der COX-Regression analysiert, was zum einen für die Tumogröße und einige Laborwerte eine metrische Auswertung ermöglichte, zum anderen eine Überprüfung der im Log-Rank-Test erhaltenen Ergebnisse zuließ. Alle ausgewählten Prognosefaktoren wurden hinsichtlich der drei Hauptkriterien OS, RFS und TTR überprüft.

In einem dritten Schritt wurden die zuvor univariat getesteten Prognosefaktoren im Rahmen einer multivariaten COX-Regression auf Abhängigkeiten überprüft.

Zusätzlich wurden anhand von fünf ausgewählten Faktoren (Leberzirrhose, Tumorknotenzahl, Tumogröße, portaler Hypertonus, AFP-Wert) im gesamten resezierten Patientenkollektiv Subgruppen gebildet und innerhalb der Subgruppen wiederum OS, RFS und TTR im Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten ausgewertet. Auch hierfür wurden Log-Rank-Tests durchgeführt. Des Weiteren fand eine Überprüfung der mit einem Ergebnis detektierten Subgruppenanalysen im Rahmen einer COX-Regression statt, um festzustellen, ob es sich bei den ermittelten signifikanten Ergebnissen um Zufälle handelte oder ein tatsächliches Ergebnis sehr wahrscheinlich war.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

### 4.1.1 Ätiologische Faktoren

Im gesamten Patientenkollektiv waren 29 Patienten an Leberzirrhose erkrankt (49,2 %). Unter den R0-resezierten Patienten litten 14 Patienten an einer Leberzirrhose (38,9 %). Unter den R1-Patienten waren 15 Patienten von einer Leberzirrhose betroffen, was 65,2 % aller R1-resezierten Patienten entsprach (siehe Tabelle 4.1).

Bei 20 der 59 HCC-Patienten (33,9 %) traten das HCC und die gegebenenfalls zugrunde liegende Leberzirrhose auf Grund einer nutritiv-toxischen Genese auf. In der R0-Gruppe waren 36,1 % aller Leberzellkarzinome nutritiv-toxisch bedingt (13 der 36 Patienten), in der R1-resezierten Gruppe 30,4 % (sieben Patienten von 23) (siehe Tabelle 4.1).

17 % aller Patienten (zehn Patienten von 59) litten an einer Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV), von denen sechs Patienten R0-reseziert waren (16,7 % der R0-resezierten Patienten) und vier Patienten R1-reseziert (17,4 % der R1-Patienten) (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Ätiologische Faktoren

Ätiologie	Gesamtes Patientenkollektiv 59 Patienten (100 %)	R0-resezierte Patienten 36 Patienten (100 %)	R1-resezierte Patienten 23 Patienten (100 %)
Leberzirrhose	29 (49,2 %)	14 (38,9 %)	15 (65,2 %)
Nutritiv-toxische Genese	20 (33,9 %)	13 (36,1 %)	7 (30,4 %)
HBV	10 (17,0 %)	6 (16,7 %)	4 (17,4 %)
HCV	11 (18,6 %)	6 (16,7 %)	5 (21,7 %)
Fettleber	19 (32,2 %)	12 (33,3 %)	7 (30,4 %)
Idiopathisch/Kryptogen	12 (20,3 %)	7 (19,4 %)	5 (21,7 %)
Sonstige (PSC, NASH, Hämochromatose u.a.)	5 (8,5 %)	3 (8,3 %)	2 (8,7 %)

Bezüglich der Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) sah die Verteilung ähnlich aus. Im gesamten Patientenkollektiv waren elf Patienten betroffen (18,6 %), wovon wiederum sechs Patienten R0-reseziert waren (16,7 % der R0-resezierten Patienten) und fünf R1-reseziert (21,7 % aller R1-resezierten Fälle) (siehe Tabelle 4.1).

Mit 32,2 % (19 der insgesamt 59 Patienten) trat eine Fettleber im gesamten Patientenkollektiv fast genauso häufig auf wie eine nutritiv-toxische Genese. Davon konnten zwölf Patienten der R0-resezierten Gruppe zugeordnet werden (33,3 % der gesamten R0-Gruppe) und sieben Patienten der R1-resezierten Gruppe (entspricht 30,4 % der R1-resezierten Patienten) (siehe Tabelle 4.1).

Bei zwölf Patienten (20,3 %) konnte allerdings keine eindeutige Ursache für das HCC detektiert werden. Davon waren sieben Patienten R0-reseziert (19,4 % aller R0-Patienten) und fünf R1-reseziert (21,7 % der R1-Patienten) (siehe Tabelle 4.1).

Einige andere, selten auftretende Ätiologien wie unter anderem die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und die Hämochromatose, wurden unter sonstigen Ursachen zusammengefasst. Dies betraf fünf der insgesamt 59 HCC-Patienten (8,5 %), unter den R0-resezierten Patienten lediglich drei (8,3 %) und unter den R1-resezierten Fällen zwei Patienten (8,7 %) (siehe Tabelle 4.1).

Bei manchen Patienten lagen mehr als eine der gefragten Ätiologien vor, weshalb sich die Anzahl der jeweils erkrankten Personen überschneidet.

Es lässt sich erkennen, dass die Leberzirrhose in der Gruppe der R1-resezierten Patienten häufiger auftrat als in der Gruppe der R0-resezierten Patienten. Die übrigen abgefragten Ätiologien waren in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt.

#### **4.1.2 Zusätzliche prä- und postoperative Therapien**

Einige wenige resezierte Patienten hatten bereits präoperativ andere Therapien erhalten. Insgesamt sechs Patienten des gesamten Patientenkollektivs (10,2 %) waren unter anderem mittels TACE, RFA oder Sorafenib oder einer Kombination mehrerer Therapien bereits vor der Resektion des HCC-Herdes behandelt worden. Ein Patient hatte eine Lebertransplantation erhalten, allerdings in der Transplantatleber ein weiteres HCC entwickelt, das dann reseziert wurde. Von den vorbehandelten Patienten gehörten zwei der R0-resezierten Gruppe an (5,6 %) und vier der R1-resezierten Gruppe (17,4 %) (siehe Tabelle 4.2). In Tabelle 4.2 ist zudem aufgeschlüsselt, wie viele Patienten in welchem zu

Tabelle 4.2: Prä- und postoperative Tumortherapie

	Gesamtes Patientenkollektiv 59 Patienten (100 %)	R0-reseziertes Patientenkollektiv 36 Patienten (100 %)	R1-reseziertes Patientenkollektiv 23 Patienten (100 %)
Präoperative Tumortherapie	6 (10,2 %)	2 (5,6 %)	4 (17,4 %)
TACE	5 (8,5 %)	1 (2,8 %)	4 (17,4 %)
RFA	2 (3,4 %)	0	2 (8,7 %)
Sorafenib	1 (1,7 %)	0	1 (4,3 %)
Lebertransplantation	1 (1,7 %)	1 (2,8 %)	0
Postoperative Tumortherapie	1 (1,7 %)	0	1 (4,3 %)
RFA	1 (1,7 %)	0	1 (4,3 %)

betrachtenden Kollektiv welche Therapien erhalten hatten. Da einige Patienten mehrere Therapien gleichzeitig hatten, überschneidet sich auch hier die Anzahl der Therapien.

Postoperativ war nur ein Patient der R1-Resektionsgruppe mit einer RFA weiterbehandelt worden (siehe Tabelle 4.2). Dies entsprach lediglich 1,7 % des Gesamtkollektivs und 4,3 % der R1-Gruppe.

#### 4.1.3 Deskriptive Beurteilung der Laborwerte

Bezüglich der erhobenen Laborparameter wird zunächst deskriptiv beurteilt, wie viele Patienten im jeweils betrachteten Patientengut innerhalb der Normwerte lagen beziehungsweise erhöhte oder erniedrigte Werte zeigten (siehe Tabellen 4.3, 4.4 und 4.5).

Da die zusammengetragenen Patientendaten zum Teil sehr weit zurückreichen und zudem externe Befunde in die Datenerhebung aufgenommen wurden, in denen nicht immer standardmäßig alle Laborwerte bestimmt worden waren, konnten nicht von allen Patienten alle Laborwerte erhoben werden. Daher wurde die Verteilung der Laborparameter auf die Anzahl der Patienten bezogen, von denen der jeweilige Laborwert vorlag (siehe Tabellen 4.3, 4.4 und 4.5).

Wenn man anhand dieser Tabellen nun die Laborwerte der Gruppe der R0-resezierten Patienten mit denen der R1-resezierten Patienten vergleicht, stellt man fest, dass die

Tabelle 4.3: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter im gesamten Patientenkollektiv

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden Patienten- daten
Natrium	mmol/l	135-145	49 (86,0 %)	8 (14,0 %)	0	57
Kalium	mmol/l	3,5-5,0	54 (93,1 %)	1 (1,7 %)	3 (5,2 %)	58
Kreatinin	mg/dl	0,5-1,2	47 (81,0 %)	0	11 (19,0 %)	58
Harnstoff	mg/dl	9-50	31 (81,6 %)	1 (2,6 %)	6 (15,8 %)	38
GFR	ml/min	> 60	20 (71,4 %)	8 (28,6 %)	-	28
CRP	mg/dl	≤ 0,5	23 (41,8 %)	-	32 (58,2 %)	55
Albumin	g/dl	3,5-5,0	39 (84,8 %)	5 (10,9 %)	2 (4,3 %)	46
Bilirubin	mg/dl	≤ 1,0	42 (71,2 %)	-	17 (28,8 %)	59
Alkalische Phosphatase	U/l bei 37 °C	40-130	29 (52,7 %)	0	26 (47,3 %)	55
Cholinesterase	kU/l bei 37 °C	4,62-11,50	37 (80,4 %)	9 (19,6 %)	0	46
Ammoniak	µmol/l	11-47	2 (50,0 %)	0	2 (50,0 %)	4
Ferritin	ng/ml	30-300	4 (100,0 %)	0	0	4
γ-GT	U/l bei 37 °C	≤ 60	13 (26,0 %)	-	37 (74,0 %)	50
GOT	U/l bei 37 °C	≤ 50	29 (60,4 %)	-	19 (39,6 %)	48
GPT	U/l bei 37 °C	≤ 50	39 (66,1 %)	-	20 (33,9 %)	59
Quick	%	70-130	57 (96,6 %)	2 (3,4 %)	0	59
INR		0,8-1,2	25 (96,2 %)	0	1 (3,8 %)	26
aPTT	s	22-34	39 (67,2 %)	0	19 (32,8 %)	58

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 4.3: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter im gesamten Patientenkollektiv (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden Patienten- daten
Leukozyten	G/l	3,9-11,0	49 (84,5 %)	5 (8,6 %)	4 (6,9 %)	58
Erythrozyten	T/l	4,50-6,00	29 (50,0 %)	29 (50,0 %)	0	58
Hämoglobin	g/dl	13,9-17,5	31 (53,4 %)	27 (46,6 %)	0	58
Hämatokrit		0,380-0,510	41 (71,9 %)	16 (28,1 %)	0	57
Thrombozyten	G/l	150-400	35 (59,3 %)	18 (30,5 %)	6 (10,2 %)	59
TSH	µU/ml	0,44-3,80	31 (83,8 %)	5 (13,5 %)	1 (2,7 %)	37
fT3	pg/ml	2,5-4,3	9 (90,0 %)	1 (10,0 %)	0	10
fT4	ng/dl	0,9-1,7	9 (81,8 %)	0	2 (18,2 %)	11
AFP	ng/ml	≤ 70	30 (54,5 %)	-	25 (45,5 %)	55
Lipase	U/l	≤ 67	27 (71,1 %)	-	11 (28,9 %)	38
LDH	U/l bei 37 °C	≤ 250	35 (68,6 %)	-	16 (31,5 %)	51
CEA	ng/ml	3,8-6,5 abhängig von Alter und Nikotinabusus	6 (13,1 %)	38 (82,6 %)	2 (4,3 %)	46
CA 19-9	U/ml	≤ 37,0	26 (60,5 %)	-	17 (39,5 %)	43
CA 15-3	U/ml	≤ 28,0	1 (50,0 %)	-	1 (50,0 %)	2
CYFRA 21-1	ng/ml	≤ 3,3	1 (33,3 %)	-	2 (66,7 %)	3

Tabelle 4.4: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R0-Patienten

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden Patienten- daten
Natrium	mmol/l	135-145	31 (88,6 %)	4 (11,4 %)	0	35
Kalium	mmol/l	3,5-5,0	32 (91,4 %)	1 (2,9 %)	2 (5,7 %)	35
Kreatinin	mg/dl	0,5-1,2	28 (80,0 %)	0	7 (20,0 %)	35
Harnstoff	mg/dl	9-50	19 (79,2 %)	0	5 (20,8 %)	24
GFR	ml/min	> 60	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	-	19
CRP	mg/dl	≤ 0,5	17 (51,5 %)	-	16 (48,5 %)	33
Albumin	g/dl	3,5-5,0	26 (78,8 %)	5 (15,1 %)	2 (6,1 %)	33
Bilirubin	mg/dl	≤ 1,0	26 (72,2 %)	-	10 (27,8 %)	36
Alkalische Phosphatase	U/l bei 37 °C	40-130	20 (60,6 %)	0	13 (39,4 %)	33
Cholinesterase	kU/l bei 37 °C	4,62-11,50	25 (89,3 %)	3 (10,7 %)	0	28
Ammoniak	µmol/l	11-47	0	0	2 (100,0 %)	2
Ferritin	ng/ml	30-300	2 (100,0 %)	0	0	2
γ-GT	U/l bei 37 °C	≤ 60	8 (25,8 %)	-	23 (74,2 %)	31
GOT	U/l bei 37 °C	≤ 50	17 (54,8 %)	-	14 (45,2 %)	31
GPT	U/l bei 37 °C	≤ 50	22 (61,1 %)	-	14 (38,9 %)	36
Quick	%	70-130	35 (97,2 %)	1 (2,8 %)	0	36
INR		0,8-1,2	16 (100,0 %)	0	0	16
aPTT	s	22-34	25 (69,4 %)	0	11 (30,6 %)	36

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 4.4: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R0-Patienten (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden- Patienten- daten
Leukozyten	G/l	3,9-11,0	29 (80,6 %)	5 (13,9 %)	2 (5,5 %)	36
Erythrozyten	T/l	4,50-6,00	17 (47,2 %)	19 (52,8 %)	0	36
Hämoglobin	g/dl	13,9-17,5	18 (50,0 %)	18 (50,0 %)	0	36
Hämatokrit		0,380-0,510	23 (63,9 %)	13 (36,1 %)	0	36
Thrombozyten	G/l	150-400	22 (61,1 %)	10 (27,8 %)	4 (11,1 %)	36
TSH	µU/ml	0,44-3,80	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)	0	25
fT3	pg/ml	2,5-4,3	6 (100,0 %)	0	0	6
fT4	ng/dl	0,9-1,7	4 (66,7 %)	0	2 (33,3 %)	6
AFP	ng/ml	≤ 70	19 (57,6 %)	-	14 (42,4 %)	33
Lipase	U/l	≤ 67	18 (72,0 %)	-	7 (28,0 %)	25
LDH	U/l bei 37 °C	≤ 250	23 (71,9 %)	-	9 (28,1 %)	32
CEA	ng/ml	3,8-6,5 abhängig von Alter und Nikotinabusus	2 (6,7 %)	26 (86,6 %)	2 (6,7 %)	30
CA 19-9	U/ml	≤ 37,0	19 (70,4 %)	-	8 (29,6 %)	27
CA 15-3	U/ml	≤ 28,0	1 (50,0 %)	-	1 (50,0 %)	2
CYFRA 21-1	ng/ml	≤ 3,3	1 (33,3 %)	-	2 (66,7 %)	3

Tabelle 4.5: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R1-Patienten

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden Patienten- daten
Natrium	mmol/l	135-145	18 (81,8 %)	4 (18,2 %)	0	22
Kalium	mmol/l	3,5-5,0	22 (95,7 %)	0	1 (4,3 %)	23
Kreatinin	mg/dl	0,5-1,2	19 (82,6 %)	0	4 (17,4 %)	23
Harnstoff	mg/dl	9-50	12 (85,8 %)	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)	14
GFR	ml/min	> 60	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	-	9
CRP	mg/dl	≤ 0,5	6 (27,3 %)	-	16 (72,7 %)	22
Albumin	g/dl	3,5-5,0	13 (100,0 %)	0	0	13
Bilirubin	mg/dl	≤ 1,0	16 (69,6 %)	-	7 (30,4 %)	23
Alkalische Phosphatase	U/l bei 37 °C	40-130	9 (40,9 %)	0	13 (59,1 %)	22
Cholinesterase	kU/l bei 37 °C	4,62-11,50	12 (66,7 %)	6 (33,3 %)	0	18
Ammoniak	µmol/l	11-47	2 (100,0 %)	0	0	2
Ferritin	ng/ml	30-300	2 (100,0 %)	0	0	2
γ-GT	U/l bei 37 °C	≤ 60	5 (26,3 %)	-	14 (73,7 %)	19
GOT	U/l bei 37 °C	≤ 50	12 (70,6 %)	-	5 (29,4 %)	17
GPT	U/l bei 37 °C	≤ 50	17 (73,9 %)	-	6 (26,1 %)	23
Quick	%	70-130	22 (95,7 %)	1 (4,3 %)	0	23
INR		0,8-1,2	9 (90,0 %)	0	1 (10,0 %)	10
aPTT	s	22-34	14 (63,6 %)	0	8 (36,4 %)	22

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 4.5: Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R1-Patienten (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Laborwert	Einheit	Normbereich	innerhalb des Norm- bereichs	erniedrigte Werte	erhöhte Werte	Anzahl der vorhanden- Patienten- daten
Leukozyten	G/l	3,9-11,0	20 (90,9 %)	0	2 (9,1 %)	22
Erythrozyten	T/l	4,50-6,00	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	0	22
Hämoglobin	g/dl	13,9-17,5	13 (59,1 %)	9 (40,9 %)	0	22
Hämatokrit		0,380-0,510	18 (85,7 %)	3 (14,3 %)	0	21
Thrombozyten	G/l	150-400	13 (56,5 %)	8 (34,8 %)	2 (8,7 %)	23
TSH	µU/ml	0,44-3,80	11 (91,7 %)	0	1 (8,3 %)	12
fT3	pg/ml	2,5-4,3	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	0	4
fT4	ng/dl	0,9-1,7	5 (100,0 %)	0	0	5
AFP	ng/ml	≤ 70	11 (50,0 %)	-	11 (50,0 %)	22
Lipase	U/l	≤ 67	9 (69,2 %)	-	4 (30,8 %)	13
LDH	U/l bei 37 °C	≤ 250	12 (63,2 %)	-	7 (36,8 %)	19
CEA	ng/ml	3,8-6,5 abhängig von Alter und Nikotinabusus	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)	0	16
CA 19-9	U/ml	≤ 37,0	7 (43,7 %)	-	9 (56,3 %)	16
CA 15-3	U/ml	≤ 28,0	0	0	0	0
CYFRA 21-1	ng/ml	≤ 3,3	0	0	0	0

meisten Laborparameter sehr ähnlich verteilt waren, was den prozentualen Anteil der jeweiligen Gruppe innerhalb der Normwerte und außerhalb der Normwerte betrifft. Einige Laborparameter weisen jedoch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Der CRP-Wert als Entzündungsparameter war beispielsweise in der Gruppe der R1-resezierten Patienten prozentual gesehen häufiger erhöht als in der Gruppe der R0-resezierten Patienten. Beim Albumin-Wert war es genau umgekehrt. Einige Patienten der R0-Gruppe hatten Albumin-Werte außerhalb des Normbereichs, wohingegen alle Patienten der R1-Gruppe innerhalb des Normbereichs lagen. Bezuglich der alkalischen Phosphatase hatten in der R1-Gruppe mehr Patienten erhöhte Werte als in der R0-Gruppe, bezüglich der Cholinesterase lagen die Werte ebenfalls bei mehr R1-resezierten Patienten außerhalb des Normbereichs, allerdings erniedrigt. R0-resezierte Patienten hatten überwiegend normale Cholinesterase-Werte. Die Differenz der beiden Gruppen beim Ammoniak-Wert war wenig aussagekräftig, da dieser Wert in beiden Patientengruppen nur von jeweils zwei Patienten vorlag. Betrachtet man die Transaminasen, fällt auf, dass bei einem größeren Prozentsatz der R1-resezierten Patienten normale GOT- und GPT-Werte vorlagen als in der R0-resezierten Patientengruppe. Eine Leukozytopenie war bei einem Teil der R0-resezierten Patienten vorhanden, bei den R1-resezierten Patienten traten dagegen keinerlei erniedrigte Werte auf, lediglich ein etwas höherer Prozentsatz von Patienten mit Leukozytose. Ebenso waren in der Gruppe der R0-resezierten Patienten prozentual etwas mehr Patienten anäm als in der Gruppe der R1-resezierten Patienten. Thrombozytopenien traten geringfügig häufiger in der R1-resezierten Patientengruppe auf. Bei den R0-resezierten Patienten kam es häufiger zu Hyperthyreosen, die R1-resezierten Patienten waren überwiegend euthyreot. Der Tumormarker AFP war sowohl in der R0- als auch in der R1-resezierten Patientengruppe häufig erhöht, jedoch lag der Prozentsatz in der R1-Gruppe etwas höher. Lipase und LDH waren ebenfalls in beiden Gruppen bei circa 30 % erhöht, wobei sich erhöhte LDH-Werte in der Gruppe der R1-resezierten Patienten geringfügig häufiger feststellen ließen als in der Gruppe der R0-resezierten Patienten. Der unspezifische Tumormarker CEA war in beiden Patientengruppen sehr häufig erniedrigt, lediglich bei zwei Patienten der R0-resezierten Gruppe erhöht. Der Tumormarker CA 19-9 war in der Gruppe der R1-Resezierten bei über der Hälfte der Patienten erhöht, in der Gruppe der R0-Resezierten nicht einmal bei einem Drittel. Bezuglich der Tumormarker CA 15-3 und CYFRA 21-1 kann keine Aussage getroffen werden, da dieser Wert nur bei sehr wenigen Patienten vorlag.

#### 4.1.4 Beurteilung der Child-Pugh-Kriterien

Die Laborwerte, die in den Child-Pugh-Score eingerechnet werden (INR, Gesamt-Bilirubin im Serum und Albumin im Serum) sind bereits im Abschnitt 4.1.3 erläutert worden. Die noch fehlenden klinischen Parameter dieser Gradeinteilung wie Aszites und hepatische Enzephalopathie werden in diesem Abschnitt ergänzt.

Unter allen resezierten Patienten hatten sehr wenige einen Aszites (zwei Patienten im gesamten Patientenkollektiv, entspricht 3,4%) oder eine hepatische Enzephalopathie (ein Patient des gesamten Patientenkollektivs, entspricht 1,7%), was mit den Voraussetzungskriterien für eine Tumortherapie mittels Resektion korreliert. Ein Aszites-Patient konnte den R0-resezierten Patienten zugeordnet werden (2,8 % der R0-resezierten Patientengruppe) und ein Patient der Gruppe der R1-Resezierten (4,3 %). Der Patient mit hepatischer Enzephalopathie gehörte zur R1-resezierten Gruppe (4,3 %). Zudem werden die Patientengruppen hinsichtlich der Child-Stadien aufgeschlüsselt. Die meisten Patienten (56 Patienten des Gesamtkollektivs, entspricht 94,9 %, 34 Patienten der R0-Gruppe, entspricht 94,4 %, und 22 Patienten der R1-resezierten Patientengruppe, entspricht 95,7 %) konnten dem Child-Pugh-Stadium A zugeordnet werden, wie es in den Resektionskriterien empfohlen wird (siehe Abschnitt 1.7). Nur drei Patienten des Gesamtkollektivs (5,1 %) wiesen ein Child-Stadium B auf, davon zwei Patienten der R0-resezierten Gruppe (5,6 %) und ein Patient der R1-resezierten Gruppe (4,3 %).

#### 4.1.5 Portaler Hypertonus

Im folgenden Abschnitt werden die Patientengruppen hinsichtlich vorhandenem portalen Hypertonus verglichen. Die Kriterien hierfür sind bereits in Tabelle 3.1 aufgeführt [Renz-Polster and Krautzig, 2008] [Forner et al., 2012] [Herold, 2010]. Eines der Kriterien reichte im Rahmen der Datenerhebung aus, um einen portalen Hypertonus zu diagnostizieren.

Im gesamten Patientenkollektiv hatten 16 von 59 Patienten einen portalen Hypertonus (27,1 %), in der Gruppe der R0-resezierten Patienten waren sieben von 36 Patienten von einem portalen Hypertonus betroffen (19,4 %) und in der R1-resezierten Patientengruppe litten von 23 Patienten neun unter einem portalen Hypertonus (39,1 %). Es fällt auf, dass prozentual gesehen innerhalb der R1-resezierten Patientengruppe deutlich mehr Patienten einen portalen Hypertonus hatten als unter den R0-resezierten Patienten.

#### 4.1.6 Tumorbezogene Daten

Im Rahmen der Bildgebung wurden die tumorbezogenen Daten wie aus Tabelle 4.6 ersichtlich erhoben.

Bezüglich der Tumorlokalisierung lässt sich feststellen, dass die Mehrzahl der HCC-Herde in allen Patientengruppen einen unilobären Befall aufwiesen (54 Patienten des gesamten Patientenkollektivs, entspricht 91,5 %). Im Gruppenvergleich zwischen R0- und R1-resezierten Patienten ist erkennbar, dass 88,9 % der Patienten in der R0-Gruppe einen unilobären und 11,1 % einen bilobären Tumorbefall aufwiesen. In der R1-Gruppe hatten sogar 95,7 % einen unilobären und nur 4,3 % einen bilobären Befall (siehe Tabelle 4.6).

Betrachtet man die Anzahl der Tumorknoten, so kann man feststellen, dass in allen drei Gruppen die Mehrzahl der Patienten einen einzelnen Tumorknoten aufwies (47 Patienten des gesamten Patientenkollektivs, entspricht 79,7 %, 30 Patienten der R0-resezierten Gruppe, entspricht 83,3 % und 17 Patienten der R1-Gruppe, entspricht 74,0 %). Vergleicht man die Gruppe der R1-resezierten Patienten mit der Gruppe der R0-Resezierten, so sieht man, dass in der Gruppe der R1-Resezierten prozentual gesehen geringfügig mehr Patienten zwei oder mehr Tumorknoten hatten (siehe Tabelle 4.6).

Die mediane Tumogröße (in cm) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Sie war in allen betrachteten Patientengruppen in etwa gleich. Im gesamten Patientenkollektiv betrug sie 6,60 cm, in der R0-resezierten Patientengruppe 6,45 cm und in der R1-resezierten Gruppe wiederum 6,60 cm (siehe Tabelle 4.6).

Bezüglich der Ausdehnung auf benachbarte Strukturen war zwar der prozentuale Anteil der beiden Vergleichsgruppen minimal abweichend (im gesamten Patientenkollektiv 3,4 %, in der R0-resezierten Gruppe 2,8 % und in der R1-Gruppe 4,3 %), allerdings war sowohl in der R0- als auch in der R1-Gruppe jeweils nur ein Patient davon betroffen (siehe Tabelle 4.6).

Alle Patienten, die Lymphknotenmetastasen aufwiesen, waren R1-reseziert (drei Patienten, entspricht 13,0 %). Unter den R0-resezierten Patienten befand sich kein Patient mit nachweisbaren Lymphknotenmetastasen (siehe Tabelle 4.6).

Ebenso verhielt es sich bei den extrahepatischen Tumormetastasen. Nur bei einem Patienten des gesamten Kollektivs (1,7 %) konnten diese nachgewiesen werden. Dieser Patient war R1-reseziert (entspricht hier 4,3 %). Unter den R0-resezierten Patienten hatte kein Patient nachweisbare extrahepatische Metastasen (siehe Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Tumorbezogene Daten der präoperativen Bildgebungsanalyse im Gruppenvergleich

Tumorbezogene erhobene Parameter	Gesamtes Patientenkollektiv (59 Patienten)	R0-resezierte Patienten (36 Patienten)	R1-resezierte Patienten (23 Patienten)
<b>Tumorlokalisation</b>			
unilobär links	17 (28,8 %)	11 (30,6 %)	6 (26,1 %)
unilobär rechts	37 (62,7 %)	21 (58,3 %)	16 (69,6 %)
bilobär	5 (8,5 %)	4 (11,1 %)	1 (4,3 %)
<b>Tumorknotenzahl ab 1 cm</b>			
1 Knoten	47 (79,7 %)	30 (83,3 %)	17 (74,0 %)
2 Knoten	6 (10,2 %)	3 (8,3 %)	3 (13,0 %)
3 Knoten	2 (3,3 %)	2 (5,6 %)	0
multifokal	4 (6,8 %)	1 (2,8 %)	3 (13,0 %)
(> 3 Knoten)			
Mediane Tumogröße (in cm)	6,60	6,45	6,60
Ausdehnung auf benachbarte Strukturen	2 (3,4 %)	1 (2,8 %)	1 (4,3 %)
Lymphknotenmetastasen	3 (5,1 %)	0	3 (13,0 %)
Extrahepatische Metastasen	1 (1,7 %)	0	1 (4,3 %)
Pfortaderthrombose	8 (13,6 %)	2 (5,6 %)	6 (26,1 %)
Andere makrovaskuläre Infiltration	8 (13,6 %)	3 (8,3 %)	5 (21,7 %)

Pfortaderthrombosen, in allen Fällen Teilthrombosen, traten im Gruppenvergleich deutlich häufiger bei den R1-resezierten Patienten auf (zwei Patienten in der R0-resezierten Patientengruppe, entspricht 5,6 % und sechs Patienten in der R1-resezierten Gruppe, entspricht 26,1 %). Ein Gleches galt für andere makrovaskuläre Infiltrationen, die auch zu einem deutlich größeren Prozentsatz bei Patienten, die R1-reseziert waren, auftraten (drei Patienten in der R0-resezierten Patientengruppe, entsprechend 8,3 % und fünf Patienten in der R1-resezierten Gruppe, entsprechend 21,7 %) (siehe Tabelle 4.6).

#### 4.1.7 Histologische Befunde

Im Rahmen der histologischen Untersuchung wurde auf vier histologische Befunde geachtet, die in Tabelle 4.7 innerhalb der Patientengruppen verglichen werden. Einige

Tabelle 4.7: Histologische Befunde

Histologie	Gesamtes Patientenkollektiv (59 Patienten)	R0-resezierte Patienten (36 Patienten)	R1-resezierte Patienten (23 Patienten)
Fibrose	21 (35,6 %)	13 (36,1 %)	8 (34,8 %)
Steatosis hepatis	20 (33,9 %)	13 (36,1 %)	7 (30,4 %)
Siderose	7 (11,9 %)	4 (11,1 %)	3 (13,0 %)
Cholestase	5 (8,5 %)	5 (13,9 %)	0

Patienten hatten mehr als einen der genannten histologischen Befunde.

Fibrose, Leberzellverfettung und Siderose waren in allen Patientengruppen sehr ähnlich verteilt (siehe Tabelle 4.7). Die Steatosis hepatis war prozentual gesehen in der R0-resezierten Patientengruppe etwas häufiger nachweisbar (36,1 %). Cholestatiche Veränderungen zeigten sich sogar nur bei Patienten der R0-resezierten Gruppe (13,9 %). Die Leberzirrhose wurde im Rahmen der histologischen Befunde deshalb nicht mehr berücksichtigt, weil dieser Aspekt bereits in Abschnitt 4.1.1 betrachtet wurde.

#### 4.1.8 Tumorstadien

Zunächst wurde das untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der Tumorstadien nach TNM betrachtet (siehe Tabelle 4.8). Die Mehrzahl der Patienten befand sich in einem frühen Tumorstadium. Nur zwei Patienten des gesamten Kollektivs hatten bereits Lymphknotenmetastasen (3,4 %) und bei nur einem Patienten konnten periphere Metastasen

Tabelle 4.8: Bestrachtung des Patientenkollektivs anhand der Tumorstadien nach TNM

Stage	Gesamtes Patientenkollektiv (59 Patienten)	R0-resezierte Patienten (36 Patienten)	R1-resezierte Patienten (23 Patienten)
I (T1, N0,M0)	38 (64,4 %)	28 (77,8 %)	10 (43,5 %)
II (T2,N0,M0)	7 (11,9 %)	3 (8,3 %)	4 (17,4 %)
IIIa (T3a,N0,M0)	4 (6,8 %)	3 (8,3 %)	1 (4,3 %)
IIIb (T3b,N0,M0)	7 (11,9 %)	2 (5,6 %)	5 (21,8 %)
IIIc (T4,N0,M0)	0	0	0
IVa (T,N1,M0)	2 (3,4 %)	0	2 (8,7 %)
IVb (T,N,M1)	1 (1,6 %)	0	1 (4,3 %)

nachgewiesen werden (1,6 %). Diese drei Patienten gehörten der R1-resezierten Gruppe an (für Lymphknotenmetastasen 8,7 % und für periphere Metastasen 4,3 %) (siehe Tabelle 4.8). Alle anderen Patienten hatten lokal begrenzte Tumore mit maximal einer Invasion der Gefäße. Die Patienten der R0-Gruppe konnten zum Großteil dem TNM-Stadium I zugeordnet werden (28 Patienten, entspricht 77,8 %) (siehe Tabelle 4.8). Der Anteil der Patienten im TNM-Stadium I war in der R1-Gruppe deutlich geringer (10 Patienten, entsprechend 43,5 %), dafür waren mehr Patienten dem TNM-Stadium II (vier Patienten, entsprechend 17,4 %) und IIIb (fünf Patienten, entsprechend 21,8 %) zugeordnet (siehe Tabelle 4.8). Generell war in der deskriptiven Beurteilung festzustellen, dass die R1-resezierten Patienten primär ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen als die R0-resezierten Patienten.

In Tabelle 4.9 werden die Patientengruppen hinsichtlich des Tumor-Differenzierungsgrades verglichen. Auf Grund der teilweise fehlenden Daten von einigen Patienten weichen die Patientenzahlen von den ursprünglichen Gruppengrößen ab. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Differenzierungsgrad von G2 (27 Patienten des gesamten Patientenkollektivs, entspricht 51,9 %). Es zeigte sich, dass die Patienten der R1-resezierten Gruppe deutlich bessere Differenzierungsgrade aufwiesen. Zwei der 17 R1-resezierten Patienten hatten G1 (11,8 %), zehn Patienten G2 (58,8 %), fünf Patienten G3 (29,4 %) und kein Patienten G4, wohingegen nur drei von 35 R0-resezierten Patienten (8,6 %) G1 hatten, 17 Patienten G2 (48,6 %), 14 Patienten G3 (40,0 %) und ein Patient sogar G4 (2,8 %). Die Patienten mit einem Tumor in schlechtem Differenzierungsstadium gehörten demnach hauptsächlich der R0-resezierten Gruppe an (siehe Tabelle 4.9).

In Tabelle 4.10 werden nun die Gruppen anhand der BCLC-Stadien verglichen. Wie in den Staging- und Prgnosekriterien der BCLC-Einteilung zur Resektion gefordert (siehe Abschnitt 1.7) [Forner et al., 2012], befanden sich die meisten Patienten des resezierten Patientenkollektivs im Stadium A (42 Patienten des gesamten Kollektivs, entspricht 71,2 %).

Tabelle 4.9: Beurteilung des Differenzierungsgrades

Differenzierungsgrad	Gesamtes Patientenkollektiv (52 Patienten)	R0-resezierte Patienten (35 Patienten)	R1-resezierte Patienten (17 Patienten)
G1	5 (9,6 %)	3 (8,6 %)	2 (11,8 %)
G2	27 (51,9 %)	17 (48,6 %)	10 (58,8 %)
G3	19 (36,5 %)	14 (40,0 %)	5 (29,4 %)
G4	1 (2,0 %)	1 (2,8 %)	0

Tabelle 4.10: Vergleich anhand der BCLC-Stadien

BCLC-Stadium	Gesamtes Patientenkollektiv (59 Patienten)	R0-resezierte Patienten (36 Patienten)	R1-resezierte Patienten (23 Patienten)
Stadium 0	0	0	0
Stadium A	42 (71,2 %)	30 (83,3 %)	12 (52,2 %)
Stadium B	7 (11,9 %)	4 (11,1 %)	3 (13,0 %)
Stadium C	10 (16,9 %)	2 (5,6 %)	8 (34,8 %)
Stadium D	0	0	0

Der Prozentsatz in der Gruppe der R0-resezierten Patienten war deutlich höher (83,3 %, 30 Patienten) als der in der R1-resezierten Patientengruppe (52,2 %, zwölf Patienten). Ein deutlich höherer Prozentsatz der R1-Resezierten als in der R0-Gruppe befand sich bereits im Stadium C (34,8 %, acht Patienten in der R1-resezierten Patientengruppe versus 5,6 %, zwei Patienten in der R0-resezierten Gruppe). Viele Patienten der R1-resezierten Gruppe erfüllten damit die Kriterien zur Resektion nicht ausreichend.

In Tabelle 4.11 werden diesmal die Patientengruppen anhand des CLIP-Score verglichen. Die meisten Patienten des Patientenkollektivs erzielten null Punkte oder einen Punkt (bei 28 Patienten des gesamten Kollektivs lagen null Punkte vor, entspricht 50,9 %, und bei 20 Patienten ein Punkt, was 36,4 % entspricht). Die R1-resezierte Gruppe besaß, verglichen zur R0-resezierten Patientengruppe, einen geringfügig höheren Prozentsatz an Patienten mit zwei oder drei Punkten (jeweils zwei Patienten (9,1 %) bei der R1-Gruppe und in der R0-Gruppe nur zwei Patienten mit zwei Punkten (6,1 %) und ein Patient mit drei Punkten, was 3,0 % entspricht). Vier Punkte oder mehr erreichte kein einziger Patient des untersuchten Kollektivs.

Tabelle 4.11: Vergleich anhand des CLIP-Score

Punkte des CLIP-Score	Gesamtes Patientenkollektiv (55 Patienten)	R0-resezierte Patienten (33 Patienten)	R1-resezierte Patienten (22 Patienten)
0 Punkte	28 (50,9 %)	18 (54,5 %)	10 (45,5 %)
1 Punkt	20 (36,4 %)	12 (36,4 %)	8 (36,3 %)
2 Punkte	4 (7,3 %)	2 (6,1 %)	2 (9,1 %)
3 Punkte	3 (5,4 %)	1 (3,0 %)	2 (9,1 %)
4-6 Punkte	0	0	0

Zum Schluss wurden die Patientengruppen im Rahmen der Okuda-Einteilung verglichen. In allen drei untersuchten Patientengruppen waren über 90 % der Patienten im Okuda-Stadium 1 (55 Patienten (93,2 %) im gesamten Patientenkollektiv, 33 Patienten (91,7 %) in der R0-resezierten Patientengruppe und 22 Patienten (95,7 %) in der R1-resezierten Gruppe). Nur wenige Patienten erfüllten die Kriterien des Stadiums 2 (vier Patienten (6,8 %) im gesamten Patientenkollektiv, drei Patienten (8,3 %) in der Gruppe der R0-resezierten Patienten und ein Patient (4,3 %) in der R1-resezierten Patientengruppe). Im Stadium 3 befand sich keiner der untersuchten Patienten. Der Unterschied zwischen R0- und R1-resezierter Patientengruppe war marginal, wobei prozentual gesehen in der R0-resezierten Gruppe mehr Patienten dem Stadium 2 zugeordnet werden konnten als unter den R1-Resezierten.

#### 4.1.9 Prä- und postoperative Begleiterkrankungen

Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung wurden – soweit möglich – prä- und postoperative Begleiterkrankungen betrachtet. Die dabei ermittelten Erkrankungen sind in Tabelle 4.12 aufgelistet. Unter „sonstige Begleiterkrankungen“ wurden einige andere Erkrankungen zusammengefasst, die nicht im Einzelnen aufgeführt sind.

Nun werden die Patientenkollektive hinsichtlich dem Vorhandensein prä- und postoperativer Begleiterkrankungen verglichen. Von zwei Patienten fehlten präoperative Angaben hinsichtlich Begleiterkrankungen. Die postoperativen Daten waren vollständig.

Die meisten Patienten zeigten bereits vor der Diagnose ihres Leberzellkarzinoms andere Erkrankungen (51 Patienten von 57, entspricht 89,5 % des gesamten Patientenkollektivs, davon 32 Patienten der R0-resezierten Patienten (88,9 %) und 19 Patienten (90,5 %) der R1-Resezierten). Die beiden häufigsten Begleiterkrankungen waren ein Diabetes mellitus Typ 2 (bei 16 von 57 Patienten, entspricht 28,1 % des gesamten Patientenkollektivs) und ein arterieller Hypertonus (bei 25 von 57 Patienten, entspricht 43,9 % des gesamten Patientenkollektivs). Nur wenige Patienten (sechs des gesamten Kollektivs, entspricht 10,5 %, davon vier (11,1 %) in der R0-Gruppe und zwei in der R1-Gruppe, entspricht 9,5 %) hatten ausschließlich ein HCC.

Im weiteren postoperativen Verlauf entwickelten auch vier der sechs bisher nicht vorerkrankten Patienten andere Erkrankungen, sodass nur noch zwei Patienten des gesamten Kollektivs ausschließlich von ihrem HCC betroffen waren (3,4 %), davon je ein Patient in der R0- (2,8 %) und R1-resezierten Gruppe (4,3 %). Die postoperativ entstandenen

Tabelle 4.12: Ermittelte Begleiterkrankungen

Prä- oder postoperative Begleiterkrankungen
Diabetes mellitus Typ I
Diabetes mellitus Typ II
Arterieller Hypertonus
Myokardinfarkt
PTCA mit Stent-Anlage
ACVB
Stabile Angina pectoris
Niereninsuffizienz
Adipositas
Hyperthyreose
Hypothyreose
Hyperlipidämie
Cholezystolithiasis oder Cholangitis
Maligne Erkrankung (außerhalb des HCC)
Sonstige Begleiterkrankungen

Erkrankungen hatten jedoch keinen Zusammenhang zur Tumoroperation und sollen hier nur der Vollständigkeit halber hinsichtlich der weiteren Mortalität der Patienten aufgeführt werden.

#### 4.1.10 Prä- und postoperative Medikation

Im folgenden Abschnitt werden die Patientengruppen hinsichtlich prä- und postoperativer Medikamenteneinnahme verglichen. Präoperative Daten zur Medikation waren nur von insgesamt 46 Patienten vorhanden. Postoperative Daten lagen wiederum von allen Patienten vor.

Aufgrund der hohen Prozentsätze an Patienten mit präoperativen Vorerkrankungen war es leicht nachvollziehbar, dass auch viele Patienten bereits präoperativ Medikamente einnahmen (39 der 46 Patienten (84,8 %) des gesamten Kollektivs). Ein Unterschied zwischen den untersuchten Patientenkollektiven war kaum feststellbar (85,2 % in der Gruppe der R0-resezierten Patienten und 84,2 % in der R1-resezierten Gruppe). Nur insgesamt sieben Patienten (15,2 %) nahmen präoperativ keine Medikamente, davon vier R0-Resizierte (14,8 %) und drei R1-Resizierte (15,8 %).

Postoperativ erhielten alle Patienten Medikamente. Auffällig war, dass viele Patienten

prä- und vor allem postoperativ Protonenpumpeninhibitoren einnahmen, die angesichts der übrigen Medikamenteneinnahme und/oder möglicherweise vorhandener Ösophagus- und Fundusvarizen im Rahmen ihres Leberzellkarzinoms zur verringerten Säureproduktion und damit zur Magenprotektion verordnet worden waren, um Ulkuserkrankungen und damit ein bei Varizenerkrankungen erhöhtes Blutungsrisiko zu minimieren.

## 4.2 Vergleich der R0- und R1-resezierten Patientengruppen hinsichtlich dreier Hauptkriterien

In einem ersten Auswertungsschritt wurden die Patienten der R0-resezierten Gruppe mit denen der R1-resezierten Gruppe verglichen. Die Gruppen wurden zunächst hinsichtlich drei ausgewählter Hauptkriterien verglichen: *Overall Survival* (OS, Gesamtüberleben), *Recurrence Free Survival* (RFS, Rezidivfreies Überleben) und *Time To Recurrence* (TTR, Zeit bis zum Rezidiv).

### 4.2.1 Gesamtüberleben

Das mediane *Overall Survival* (OS) im gesamten Patientenkollektiv betrug 44,8 Monate, in der R0-Gruppe 50,1 Monate und in der R1-Gruppe 33,9 Monate. Das OS in der R1-Gruppe war demnach etwas geringer als in der R0-Gruppe.

Die Gruppen der R0- und R1-resezierten Patienten wurden nun im Log-Rank-Test mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven hinsichtlich 1-Jahres-, 2-Jahres, 5-Jahres- und der Gesamtüberlebensrate verglichen. Die Daten der statistischen Auswertung sind aus Tabelle 4.13 ersichtlich.

Betrachtet man die Überlebensraten, so stellt man fest, dass in der R0-resezierten Patientengruppe die Überlebensraten prozentual über denen der R1-resezierten Patientengruppe lagen. Dies gilt sowohl für die 1-Jahresüberlebensrate (86 % in der R0-resezierten Gruppe, 70 % in der R1-resezierten Gruppe) als auch für die 2-Jahresüberlebensrate (75 % in der R0-resezierten Gruppe, 61 % in der R1-resezierten Gruppe), die 5-Jahresüberlebensrate (53 % in der R0-resezierten Gruppe, 48 % in der R1-resezierten Gruppe) und die Gesamtüberlebensrate (44 % in der R0-resezierten Gruppe, 39 % in der R1-resezierten Gruppe). Vergleicht man allerdings die zugehörigen p-Werte ( $p_1 = 0,114$ ,  $p_2 = 0,181$ ,  $p_5 = 0,331$ ,  $p_g = 0,558$ ), stellt man fest, dass die Unterschiede nicht signifikant waren.

Tabelle 4.13: *Overall Survival*

	1-Jahres- überlebens- rate	2-Jahres- überlebens- rate	5-Jahres- überlebens- rate	Gesamt- überlebens- rate
<b>Überlebensrate</b>				
Gesamt- kollektiv	80 %	70 %	51 %	42 %
R0-Gruppe	86 %	75 %	53 %	44 %
R1-Gruppe	70 %	61 %	48 %	39 %
p-Wert	0,114	0,181	0,331	0,558
95 %-Konfidenz- intervall				
Gesamt- kollektiv	[10,20; 11,50]	[17,59; 21,32]	[32,19 ;44,15]	[42,94; 71,98]
R0-Gruppe	[10,68; 11,94]	[18,60; 22,70]	[34,19; 48,43]	[40,24; 70,19]
R1-Gruppe	[8,84; 11,41]	[14,18; 21,00]	[22,80; 43,26]	[28,67; 78,24]

Die nachfolgenden Abbildungen (Abbildungen 4.1a, 4.1b, 4.1c und 4.1d) zeigen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum OS bezüglich allen vier Beobachtungszeiträumen, jeweils im Vergleich R0 versus R1.

#### 4.2.2 Rezidivfreies Überleben

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Rezidive gleich gewertet und nicht nach frühen oder späten Rezidiven differenziert. Hierzu konnte wegen mangelnder Daten bei der Rezidivdiagnostik aufgrund unzureichender Diagnostik und Dokumentation hinsichtlich Lokalisation und Histologie des Rezidivtumors beziehungsweise wegen weitem Zurückkreichen der erhobenen Patientendaten keine Aussage getroffen und demnach keine Differenzierung durchgeführt werden.

Das mediane *Recurrence Free Survival* (RFS) betrug bei allen resezierten Patienten 19,1 Monate, bei den R0-resezierten Patienten 21,2 Monate und bei den R1-resezierten Patienten 12,9 Monate. Auch das RFS war in der Gruppe der R1-resezierten Patienten geringer als in der Gruppe der R0-resezierten Patienten.

Im nächsten Schritt wurden die rezidivfreien Überlebensraten für ein Jahr, zwei Jahre, fünf Jahre und den gesamten Beobachtungszeitraum ermittelt (siehe Tabelle 4.14).

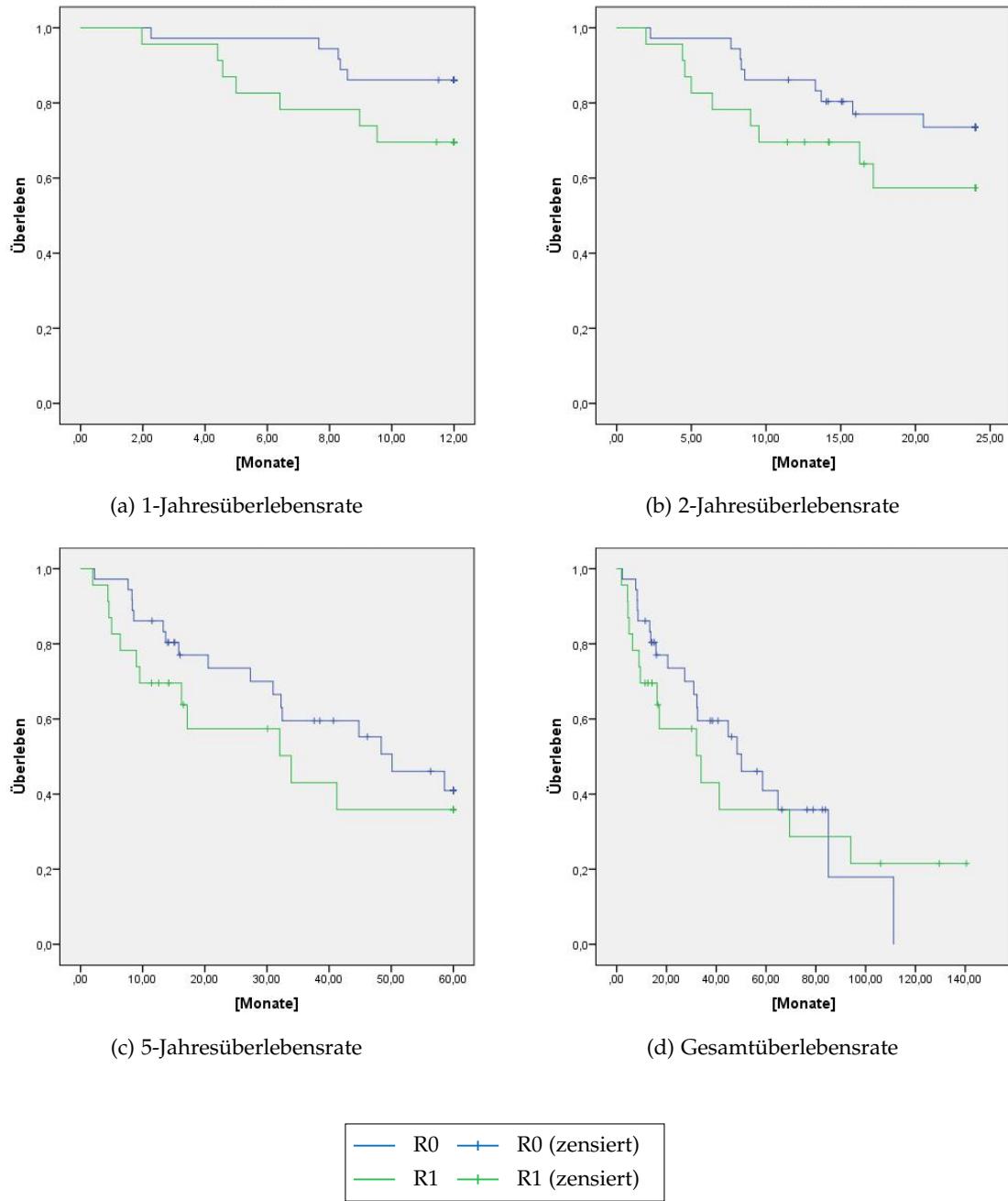
Abbildung 4.1: *Overall Survival – Überlebensraten*

Tabelle 4.14: *Recurrence Free Survival*

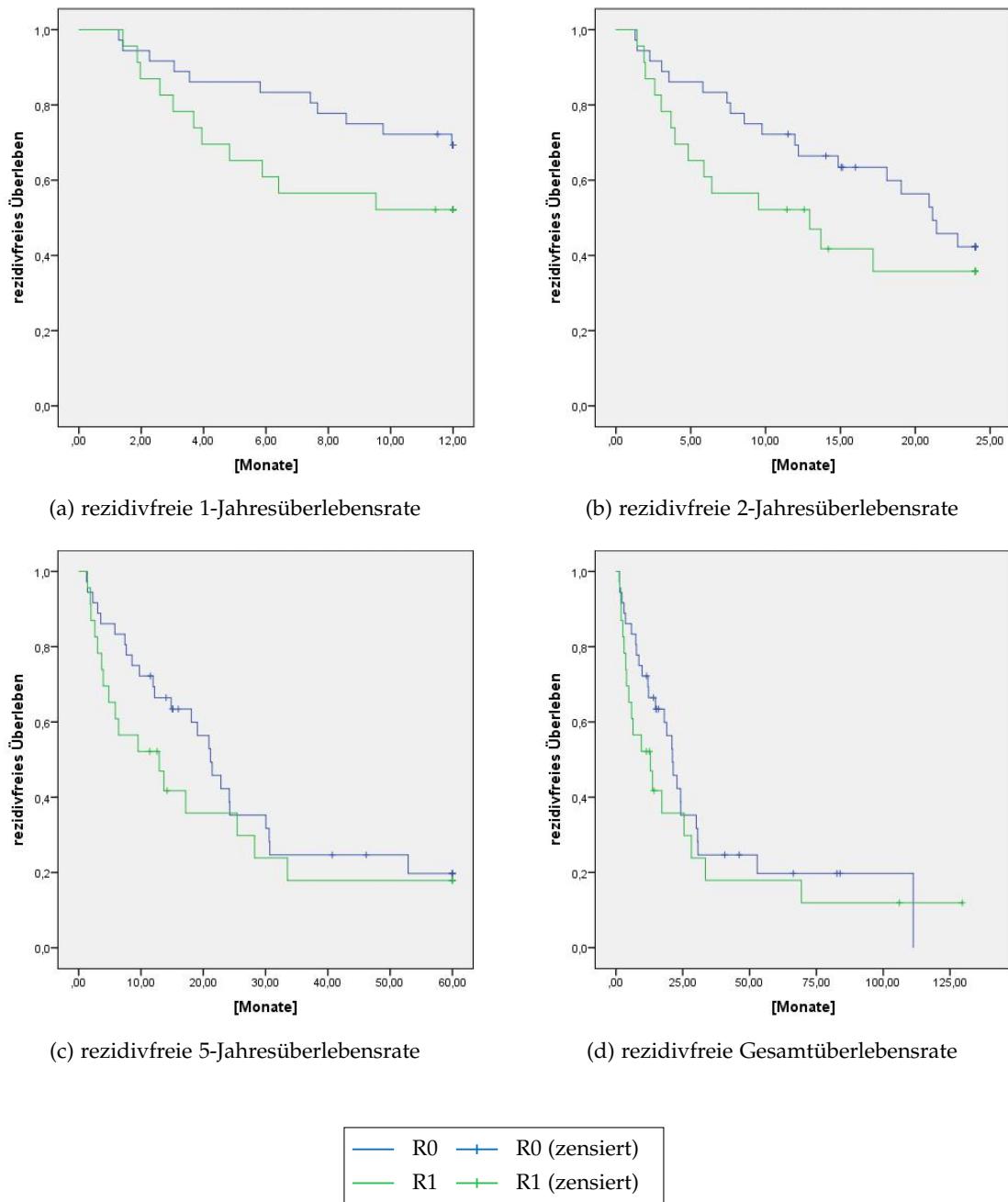
	rezidivfreie 1-Jahres- überlebens- rate	rezidivfreie 2-Jahres- überlebens- rate	rezidivfreie 5-Jahres- überlebens- rate	rezidivfreie Gesamt- überlebens- rate
<b>Rezidivfreie Überlebensrate</b>				
Gesamt- kollektiv	63 %	44 %	29 %	25 %
R0-Gruppe	69 %	47 %	31 %	28 %
R1-Gruppe	52 %	39 %	26 %	26 %
p-Wert	0,138	0,232	0,300	0,313
95 %-Konfidenz- intervall				
Gesamt- kollektiv	[8,36; 10,35]	[13,20; 17,76]	[18,38; 29,62]	[22,35; 45,70]
R0-Gruppe	[8,94; 11,22]	[14,36; 19,76]	[19,23; 33,34]	[22,05; 50,74]
R1-Gruppe	[6,48; 9,96]	[9,15; 16,78]	[11,26; 29,36]	[10,90; 47,44]

Die rezidivfreien Überlebensraten der R0-resezierten Patienten lagen prozentual in der deskriptiven Analyse höher als die der R1-resezierten Patienten. Dies galt sowohl für die rezidivfreie 1-Jahresüberlebensrate (69 % in der R0-resezierten Gruppe, 52 % in der R1-resezierten Gruppe), als auch für die rezidivfreie 2-Jahresüberlebensrate (47 % in der R0-resezierten Gruppe, 39 % in der R1-resezierten Gruppe), die rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate (31 % in der R0-resezierten Gruppe, 26 % in der R1-resezierten Gruppe) und die rezidivfreie Gesamtüberlebensrate (28 % in der R0-resezierten Gruppe, 26 % in der R1-resezierten Gruppe). Allerdings waren die p-Werte wiederum nicht signifikant ( $p_1 = 0,138$ ,  $p_2 = 0,232$ ,  $p_5 = 0,300$ ,  $p_g = 0,313$ ) (siehe Tabelle 4.14).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zum RFS im Vergleich R0 versus R1 sind wiederum für alle vier Beobachtungszeiträume aus den Abbildungen 4.2a, 4.2b, 4.2c und 4.2d ersichtlich.

#### 4.2.3 Zeit bis zum Rezidiv

Die mediane *Time To Recurrence* (TTR) umfasste im gesamten Patientenkollektiv 22,8 Monate, in der R0-Gruppe ebenfalls 22,8 Monate und in der R1-Gruppe sogar 25,5 Monate.

Abbildung 4.2: *Recurrence Free Survival* – rezipidivfreie Überlebensraten

Die Zeit bis zur Diagnose des ersten Rezidivs war in der R1-Gruppe wider Erwarten länger als in der R0-Gruppe.

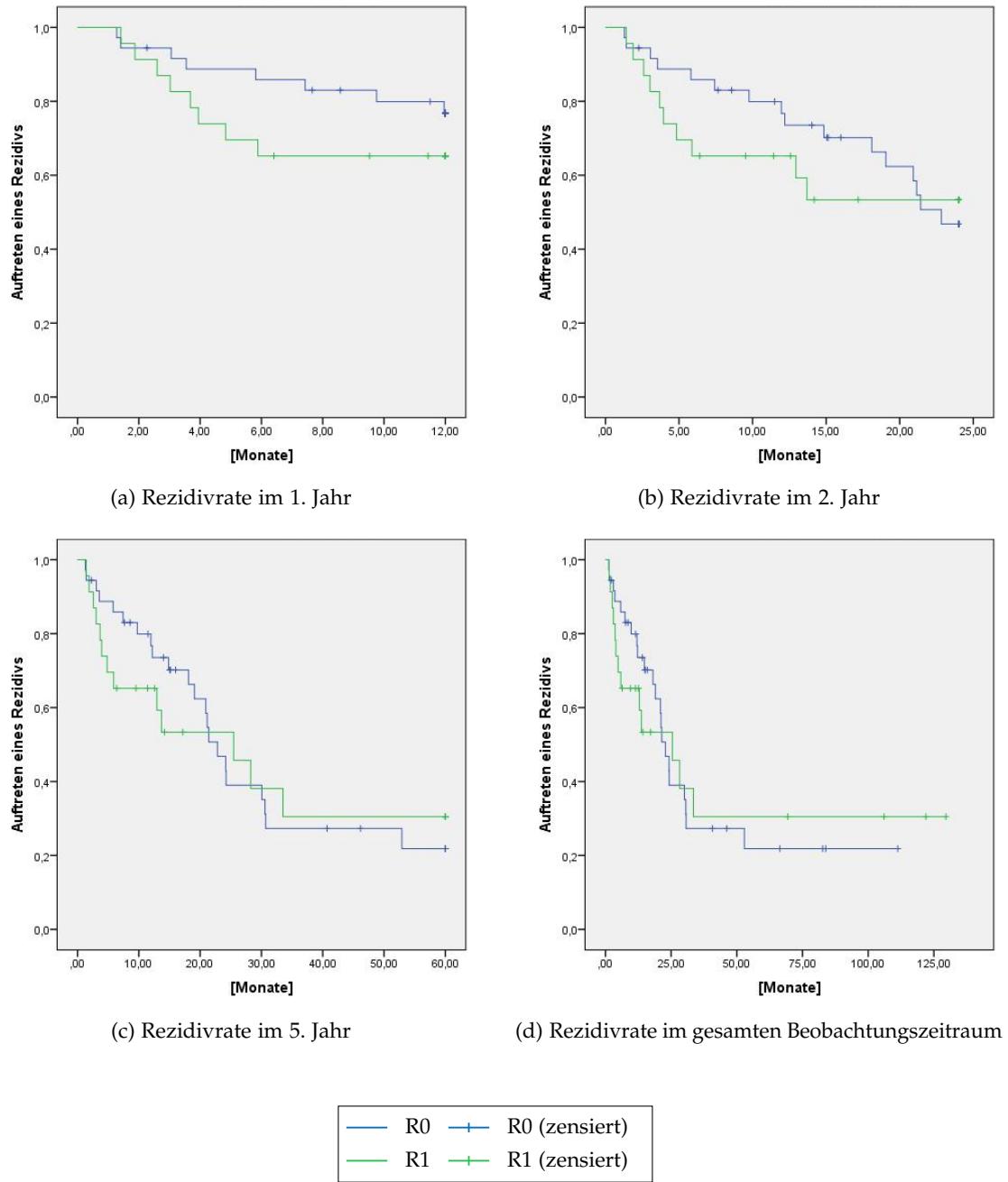
Für das letzte Hauptkriterium wurden ebenfalls die Rezidivraten für ein Jahr, zwei Jahre, fünf Jahre und für den gesamten Beobachtungszeitraum ermittelt (siehe Tabelle 4.15).

Die Rezidivrate war prozentual gesehen im ersten Jahr in der R1-resezierten Patientengruppe höher als in der R0-resezierten Gruppe (35 % in der R1-resezierten Gruppe, 22 % in der R0-resezierten Gruppe). Beobachtet man die ersten zwei Jahre, gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (44 % in beiden Gruppen). In einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren beziehungsweise im gesamten Beobachtungszeitraum war die Rezidivrate der R0-resezierten Patienten prozentual sogar höher als die der R1-resezierten Patienten (61 % in der R0-resezierten Gruppe, 57 % in der R1-resezierten Gruppe). Betrachtet man die p-Werte ( $p_1 = 0,260, p_2 = 0,661, p_5 = 0,837, p_g = 0,837$ ), stellt man wiederum fest, dass auch hier keiner der Unterschiede ein signifikantes Niveau erreichte (siehe Tabelle 4.15).

Die Abbildungen 4.3a, 4.3b, 4.3c und 4.3d stellen die Kaplan-Meier-Kurven zu den jeweiligen Rezidivraten im Vergleich R0 versus R1 für die entsprechenden Beobachtungszeiträume dar.

Tabelle 4.15: *Time To Recurrence*

	Rezidivrate im 1. Jahr	Rezidivrate im 2. Jahr	Rezidivrate im 5. Jahr	Rezidivrate im gesamten Beobachtungs- zeitraum
<b>Rezidivrate</b>				
Gesamt- kollektiv	27 %	44 %	59 %	59 %
R0-Gruppe	22 %	44 %	61 %	61 %
R1-Gruppe	35 %	44 %	57 %	57 %
p-Wert	0,260	0,661	0,837	0,837
<b>95 %-Konfidenz- intervall</b>				
Gesamt- kollektiv	[8,98; 10,88]	[14,93; 19,41]	[21,81; 34,05]	[30,35; 60,18]
R0-Gruppe	[9,47; 11,59]	[15,68; 20,84]	[21,13; 35,80]	[24,60; 54,71]
R1-Gruppe	[7,30; 10,72]	[11,59; 19,55]	[17,00; 38,42]	[22,65; 75,20]

Abbildung 4.3: *Time To Recurrence* – rezidivfreie Überlebensraten

## 4.3 Evaluation allgemeiner Prognosefaktoren

Im folgenden Abschnitt wurden mögliche Prognosefaktoren für Überleben und Rezidivrate im gesamten Patientenkollektiv evaluiert. Die untersuchten Faktoren waren in Hinblick auf klinisch relevante Faktoren für Staging-Systeme oder Resektionskriterien beziehungsweise anhand aktueller Literatur und dort aufgeführter Prognosefaktoren ausgewählt und in dieser klinisch-statistischen Studie erneut überprüft worden. Die Relevanz und die Ergebnisse anderer Studien zu diesem Thema werden im Kapitel 5 weiter beschrieben und diskutiert. Die überprüften Faktoren sind in Tabelle 4.16 aufgeführt.

Einige Faktoren wurden aufgrund ihrer Normwertigkeit (zum Beispiel bei Laborparametern) oder fehlender Differenz zwischen den Resektionsgruppen nicht weiter analysiert.

Alle Parameter, die in Hinblick auf den gesamten Beobachtungszeitraum einen signifikanten Einfluss im Sinne eines multivariat unabhängigen Prognosefaktors auf eines der drei Hauptkriterien OS, RFS und TTR gezeigt haben ( $p$ -Wert  $< 0,050$ ), sind in den nachfolgenden Abschnitten näher beschrieben. Überprüfte Parameter, unter anderem Laborwerte, die kein signifikantes Ergebnis erbrachten, werden hier nicht weiter aufgeführt.

### 4.3.1 Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich Gesamtüberleben

#### 4.3.1.1 Tumorknotenzahl

Zunächst wurde die Tumorknotenzahl als Prognosefaktor überprüft. Dafür wurde univariat ein Log-Rank-Test durchgeführt, wobei die Analyse hinsichtlich singulären und nicht-singulären Tumoren erfolgte. Das Ergebnis wurde dann in der univariaten COX-Regression überprüft, wobei hier eine metrische Analyse vorgenommen werden konnte. Zum Schluss wurde noch eine multivariate Analyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob es sich um einen abhängigen oder unabhängigen Prognosefaktor handelte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.17 dargestellt.

Die Tumorknotenzahl ergab in der univariaten Analyse im Log-Rank-Test ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,001$ ) als Prognosefaktor für das OS im gesamten Patientenkollektiv. Die Log-Rank-Kurven zu diesem Ergebnis zeigten, dass das *Outcome* bezüglich des OS für Patienten mit singulären Tumoren besser war als für Patienten mit nicht-singulären Tumoren (siehe Abbildung 4.4). Diese Signifikanz bestätigte sich in der univariaten COX-Regression ( $p = 0,000$ ). Die multivariate Analyse belegte diese Signifikanz ( $p = 0,001$ )

Tabelle 4.16: Evaluierte allgemeine Prognosefaktoren

Als Prognosefaktoren evaluierte Parameter	<i>Overall Survival</i>	<i>Recurrence Free Survival</i>	<i>Time To Recurrence</i>
Leberzirrhose			
Tumorknotenzahl	signifikant	signifikant	signifikant
Tumogröße			
Portaler Hypertonus	signifikant	signifikant	
Ätiologische Faktoren			
Nutritiv-toxisch			
HBV			
HCV			
Fettleber			
Idiopathisch			
Pfortaderthrombose oder andere makrovaskuläre Infiltration			
Leberfibrose			
Diabetes mellitus Typ II			
Differenzierungsgrad			
Laborwerte			
AFP			
CRP		signifikant	
Alkalische Phosphatase		signifikant	
GOT			
GPT			
aPTT	signifikant		
Erythrozyten			
Hämoglobin		signifikant	signifikant
Thrombozyten			
Lipase		signifikant	
LDH			
CA 19-9			

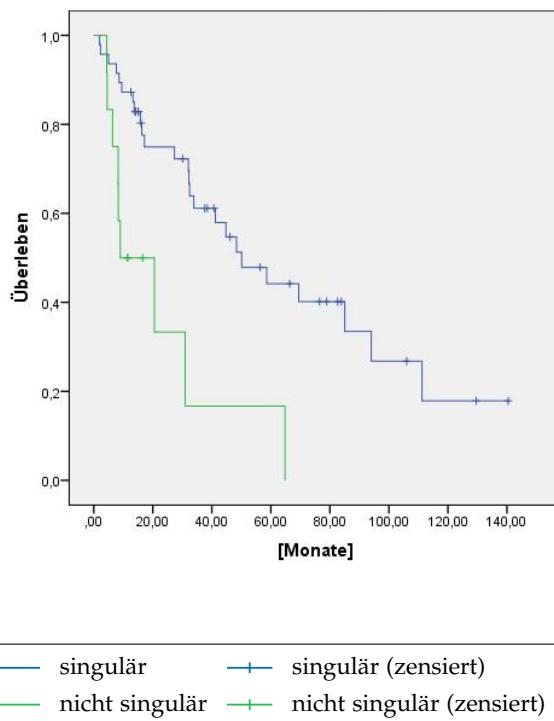
und zeigte zudem, dass es sich bei diesem Parameter um einen unabhängigen Prognosefaktor handelte.

#### 4.3.1.2 Portaler Hypertonus

Das gleiche Auswertungsvorgehen wurde für den Portalen Hypertonus angewandt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 4.18 aufgeführt.

Tabelle 4.17: Prognosefaktor für *Overall Survival*: Tumorknotenzahl

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,001
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,000
Exp(B)	2,195
95 %-Konfidenzintervall	[1,46; 3,30]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,001
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	2,146
95 %-Konfidenzintervall	[1,38; 3,35]

Abbildung 4.4: Prognosefaktor für *Overall Survival*: Tumorknotenzahl

Die univariate Log-Rank-Analyse ergab ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,007$ ) für den portalen Hypertonus als Prognosefaktor für das OS. Die Kurven hierzu sind in Abbildung 4.5 dargestellt. Das signifikante Ergebnis konnte in der univariaten COX-Regression bestätigt werden ( $p = 0,009$ ). Die multivariate Analyse bestätigte wiederum die Signifikanz des Ergebnisses ( $p = 0,002$ ) und ergab zudem, dass es sich beim portalen Hypertonus um einen unabhängigen Prognosefaktor handelte.

#### 4.3.1.3 aPTT

Im folgenden Abschnitt ist die Auswertung für den Laborwert aPTT als Prognosefaktor für das OS ersichtlich (siehe Tabelle 4.19). Die univariate Log-Rank-Analyse wurde in Hinsicht auf die Normwerte durchgeführt. Hierbei war relevant, ob die Patienten mit ihren Laborwerten innerhalb (22-34 s) oder außerhalb der Normwerte ( $< 22$  s oder  $> 34$  s) lagen.

Die univariate Analyse im Log-Rank-Test ergab bereits einen signifikanten Einfluss der aPTT als Prognosefaktor für das OS ( $p = 0,000$ ). Die Kurven hierzu sind aus Abbildung 4.6 ersichtlich. Das signifikante Ergebnis bestätigte sich in der univariaten metrischen COX-Regression ( $p = 0,017$ ). Demnach war nicht nur entscheidend, ob der Patient mit dem Wert der aPTT im Normbereich lag oder nicht, sondern auch, wie hoch der Wert selbst war, unabhängig vom Referenzbereich des Labors. Die multivariate Analyse zeigte ebenfalls das signifikante Ergebnis, dass die aPTT einen Prognosefaktor für das OS darstellte ( $p = 0,005$ ), und ergab zudem, dass es sich bei der aPTT um einen unabhängigen Prognosefaktor handelte.

### 4.3.2 Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich rezidivfreiem Überleben

#### 4.3.2.1 Tumorknotenzahl

Ebenso wie in Abschnitt 4.3.1 wurde nun der prognostische Einfluss der Tumorknotenzahl auf das RFS überprüft. Die Ergebnisse der Auswertung diesbezüglich lassen sich aus Tabelle 4.20 entnehmen.

In der univariaten Log-Rank-Analyse ergab sich ein signifikanter prognostischer Einfluss der Tumorknotenzahl – zunächst wiederum hinsichtlich singulärem und nicht-singulärem Tumor – auf das RFS ( $p = 0,000$ ). Die Kurven hierzu sind in Abbildung 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.18: Prognosefaktor für *Overall Survival*: Portaler Hypertonus

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,007
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,009
Exp(B)	2,541
95 %-Konfidenzintervall	[1,26; 5,13]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,002
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	3,437
95 %-Konfidenzintervall	[1,55; 7,64]

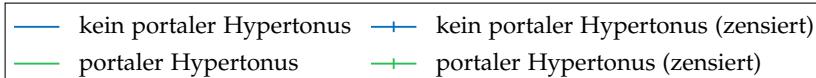
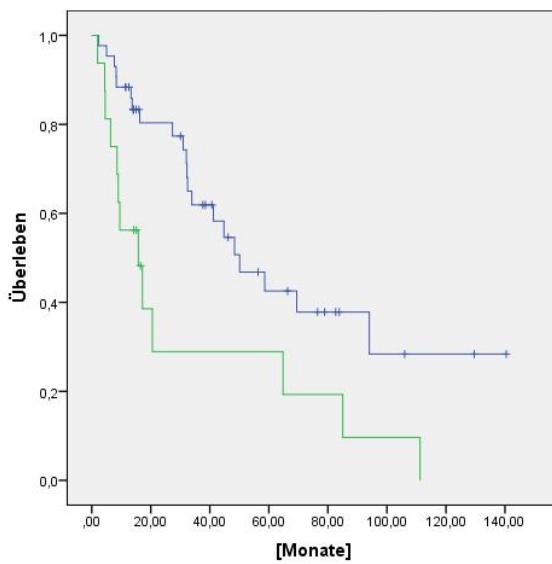
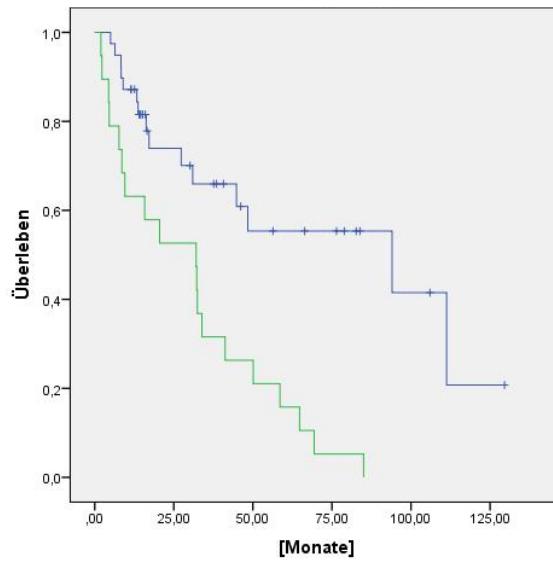
Abbildung 4.5: Prognosefaktor für *Overall Survival*: Portaler Hypertonus

Tabelle 4.19: Prognosefaktor für *Overall Survival*: aPTT

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,000
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,017
Exp(B)	1,051
95 %-Konfidenzintervall	[1,01; 1,10]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,005
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,063
95 %-Konfidenzintervall	[1,02; 1,11]

Abbildung 4.6: Prognosefaktor für *Overall Survival*: aPTT

Das signifikante Ergebnis bestätigte sich zudem in der univariaten metrischen COX-Regression ( $p = 0,000$ ), das heißt, es spielte nicht nur eine Rolle, ob der Patient einen oder mehrere Tumorknoten hatte, sondern auch, wie viele Tumorknoten nachweisbar waren. Die multivariate Analyse zeigte diese Signifikanz ebenfalls ( $p = 0,000$ ) und ergab zudem, dass es sich hierbei um einen unabhängigen Prognosefaktor handelte.

#### 4.3.2.2 Portaler Hypertonus

Der portale Hypertonus wurde ebenfalls als Prognosefaktor für das RFS überprüft. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4.21 dargestellt.

Die univariate Analyse im Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Einfluss des Vorhandenseins eines portalen Hypertonus auf das RFS ( $p = 0,011$ ). Die Log-Rank-Kurven sind aus Abbildung 4.8 ersichtlich. Die univariate Analyse in der COX-Regression bestätigte das signifikante Ergebnis ( $p = 0,013$ ) ebenso wie die multivariate Analyse ( $p = 0,005$ ). Diese ergab außerdem, dass der portale Hypertonus ein unabhängiger Prognosefaktor war.

#### 4.3.2.3 C-reaktives Protein

Bei der Überprüfung des Laborwertes CRP wurde zunächst wieder darauf geachtet, ob der Wert innerhalb ( $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) oder außerhalb des Normbereiches lag ( $> 0,5 \text{ mg/dl}$ ) und dieser Sachverhalt univariat einen Einfluss auf das RFS hatte. In der COX-Regression konnte der Wert dann wiederum metrisch analysiert werden, um zu sehen, ob nicht nur die Tatsache, dass ein Wert außerhalb des Normbereichs lag, eine Rolle spielte, sondern auch die Höhe des Wertes an sich relevant war. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 4.22 zusammengefasst.

Die univariate Analyse im Log-Rank-Test ergab, dass es einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das RFS hatte, ob das CRP im Normbereich lag oder nicht ( $p = 0,040$ ). Der Kurvenvergleich hierzu ist in Abbildung 4.9 zu sehen. Noch signifikanter war das Ergebnis in der metrischen Betrachtung des Laborwertes im Rahmen der univariaten COX-Regression ( $p = 0,001$ ). Es spielte also auch die Höhe des CRP-Wertes für die Prognose hinsichtlich RFS eine Rolle. In der multivariaten Analyse bestätigte sich der prognostische Einfluss ebenfalls ( $p = 0,000$ ) und ergab zudem, dass es sich beim CRP um einen unabhängigen Prognosefaktor handelte.

Tabelle 4.20: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Tumorknotenzahl

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,000
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,000
Exp(B)	2,163
95 %-Konfidenzintervall	[1,50; 3,12]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,000
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	2,058
95 %-Konfidenzintervall	[1,43; 2,97]

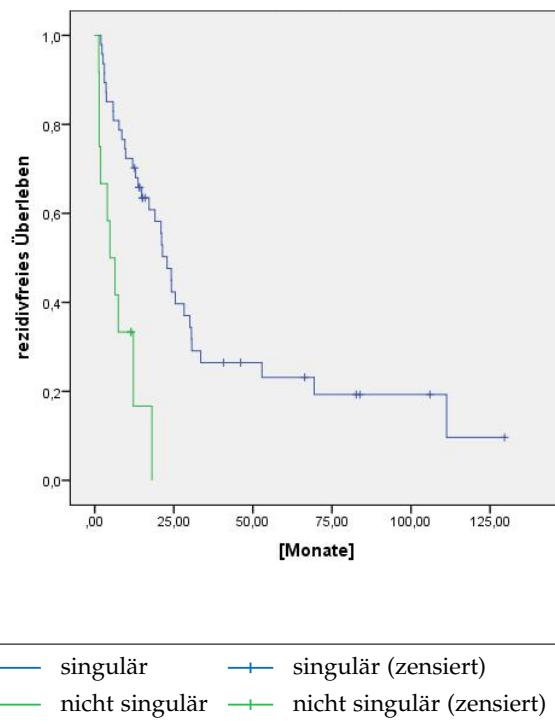
Abbildung 4.7: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Tumorknotenzahl

Tabelle 4.21: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Portaler Hypertonus

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,011
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,013
Exp(B)	2,237
95 %-Konfidenzintervall	[1,18; 4,23]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,005
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	2,700
95 %-Konfidenzintervall	[1,34; 5,43]

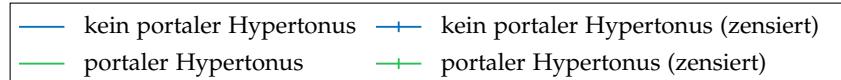
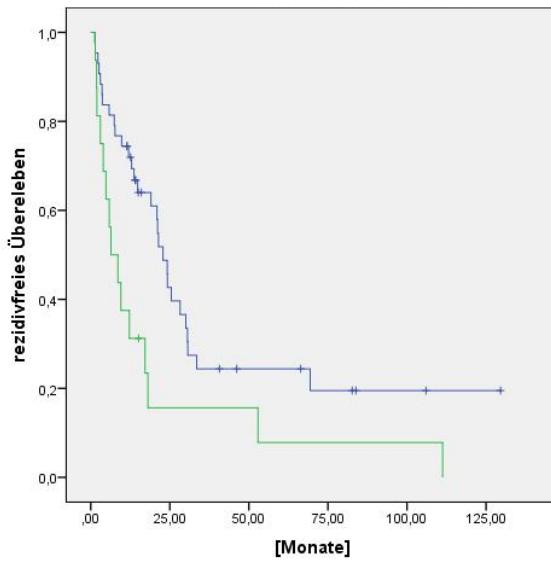
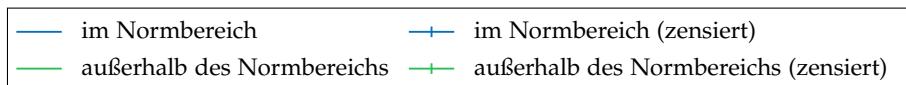
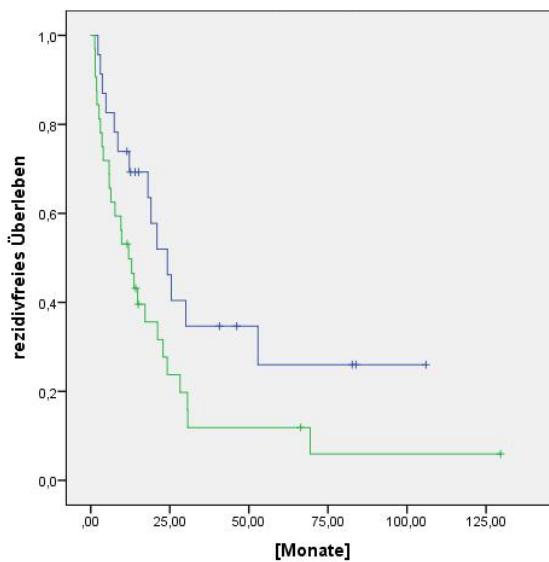
Abbildung 4.8: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Portaler Hypertonus

Tabelle 4.22: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: CRP

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,040
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,001
Exp(B)	1,191
95 %-Konfidenzintervall	[1,07; 1,33]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,000
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,222
95 %-Konfidenzintervall	[1,09; 1,37]

Abbildung 4.9: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: CRP

#### 4.3.2.4 Alkalische Phosphatase

Als weiterer Laborwert wurde die alkalische Phosphatase auf ihren Einfluss als prognostischer Faktor für das RFS überprüft – zunächst wiederum univariat hinsichtlich der Abweichung vom Normbereich (innerhalb des Normbereichs mit 40-130 U/l und außerhalb mit < 40 U/l beziehungsweise > 130 U/l) und im nächsten Schritt metrisch im Rahmen der COX-Regression. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.23 dargestellt.

In der univariaten Log-Rank-Analyse ergab sich ein signifikanter Einfluss der alkalischen Phosphatase auf das RFS. Es spielte also eine Rolle, ob der Wert innerhalb oder außerhalb des Normbereichs lag ( $p = 0,004$ ). Die Log-Rank-Kurven sind aus Abbildung 4.10 ersichtlich. In der univariaten COX-Regression, die den Einfluss der alkalischen Phosphatase metrisch analysierte, war kein signifikanter Einfluss erkennbar ( $p = 0,080$ ). Die multivariate Analyse ergab jedoch wiederum einen signifikanten Einfluss dieses Laborwertes auf das RFS ( $p = 0,013$ ) sowie eine Unabhängigkeit des Prognosefaktors.

#### 4.3.2.5 Hämoglobin

Ein weiterer überprüfter Laborwert war das Hämoglobin, das ebenfalls zunächst im Rahmen des Normbereichs (13,9-17,5 g/dl) beziehungsweise außerhalb des Normbereichs (< 13,9 g/dl oder > 17,5 g/dl) und anschließend metrisch überprüft wurde. Tabelle 4.24 stellt die Ergebnisse hierfür dar.

Die univariate Analyse im Log-Rank-Verfahren ergab zunächst kein signifikantes Ergebnis für Hämoglobin als Prognosefaktor für das RFS ( $p = 0,297$ ). Die Kurven sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Die univariate COX-Regression, die den Einfluss von Hämoglobin metrisch überprüfte, zeigte jedoch einen signifikanten prognostischen Einfluss von Hämoglobin auf das RFS ( $p = 0,046$ ), der in der multivariaten Analyse bestätigt wurde ( $p = 0,006$ ). Diese zeigte zudem, dass es sich bei Hämoglobin um einen unabhängigen Prognosefaktor handelt.

#### 4.3.2.6 Lipase

Die Lipase wurde ebenso wie die übrigen Laborparameter zunächst univariat hinsichtlich Normbereich (innerhalb des Normbereichs mit  $\leq 67$  U/l, außerhalb mit  $> 67$  U/l) und dann im Rahmen der COX-Regression metrisch analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.25 zusammengefasst.

Tabelle 4.23: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Alkalische Phosphatase

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,004
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,080
Exp(B)	1,001
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,00]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,013
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,002
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,00]

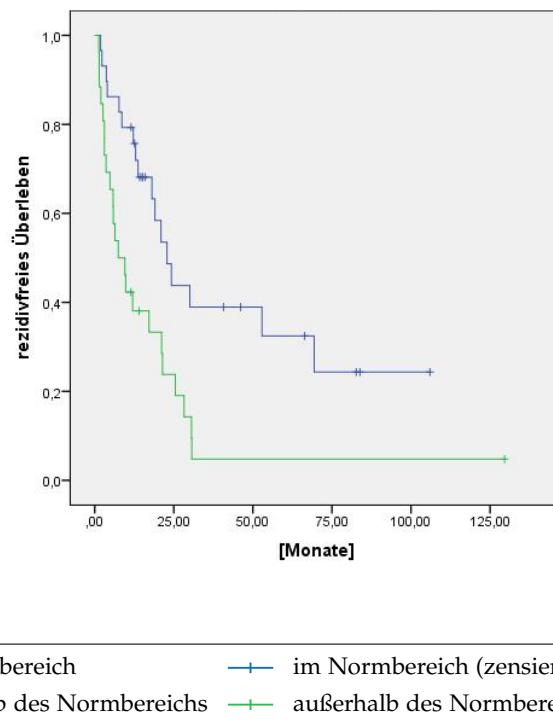
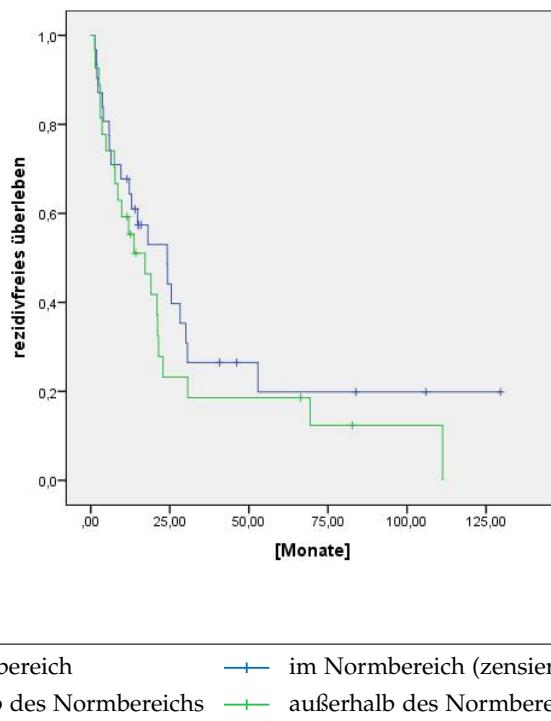
Abbildung 4.10: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Alkalische Phosphatase

Tabelle 4.24: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Hämoglobin

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,297
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,046
Exp(B)	0,841
95 %-Konfidenzintervall	[0,71; 1,00]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,006
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	0,784
95 %-Konfidenzintervall	[0,66; 0,94]

Abbildung 4.11: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Hämoglobin

Im univariaten Log-Rank-Test konnte festgestellt werden, dass die Lipase hinsichtlich Abweichung vom Normbereich einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das RFS hat ( $p = 0,020$ ). Die Kurven hierzu sind in Abbildung 4.12 dargestellt. Die Signifikanz dieses Ergebnisses bestätigte sich hinsichtlich der metrischen Auswertung des Faktors im Rahmen der COX-Regression ( $p = 0,014$ ) sowie in der multivariaten Analyse ( $p = 0,013$ ). Diese zeigte zudem, dass es sich bei der Lipase um einen unabhängigen Prognosefaktor handelt.

#### 4.3.3 Signifikante Prognosefaktoren hinsichtlich Zeit bis zum Rezidiv

##### 4.3.3.1 Tumorknotenzahl

In diesem Abschnitt wurde der prognostische Einfluss der Tumorknotenzahl – zunächst im Vergleich singulärer Tumore versus nicht-singulärer Tumore, im Anschluss in der metrischen Analyse – auf die TTR überprüft. Die Ergebnisse hierfür sind in Tabelle 4.26 aufgelistet.

Die univariete Log-Rank-Analyse ergab einen signifikanten prognostischen Einfluss nicht-singulärer Tumore auf die TTR ( $p = 0,000$ ). Die Kurven hierzu sind in Abbildung 4.13 dargestellt. Die COX-Regression bestätigte diesen prognostischen Einfluss, wobei sich hier auch ein metrischer Einfluss der Tumorknotenzahl auf die TTR zeigte ( $p = 0,000$ ). Der gleiche signifikante Einfluss ließ sich in der multivariaten Analyse erkennen, die zudem eine Unabhängigkeit des Prognosefaktors bestätigte.

##### 4.3.3.2 C-reaktives Protein

Das CRP wurde als Laborwert zunächst univariat überprüft, wobei hier relevant war, ob der Laborwert innerhalb ( $\leq 0,5 \text{ mg/dl}$ ) oder außerhalb ( $> 0,5 \text{ mg/dl}$ ) des Normbereichs lag. Metrisch wurde der Parameter dann im Rahmen der COX-Regression überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.27 dargestellt.

Die univariete Log-Rank-Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss eines außerhalb des Normbereichs liegenden CRP-Werts auf die TTR ( $p = 0,174$ ). Ebenso ergebnislos blieb die univariete, jedoch metrische Analyse in der COX-Regression ( $p = 0,052$ ). Die multivariate Analyse hingegen zeigte einen signifikanten Einfluss des CRP auf die TTR ( $p = 0,026$ ) und legte zudem dar, dass es sich hierbei um einen unabhängigen Prognosefaktor handelt.

Tabelle 4.25: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Lipase

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,020
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,014
Exp(B)	1,009
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,02]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,013
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,010
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,02]

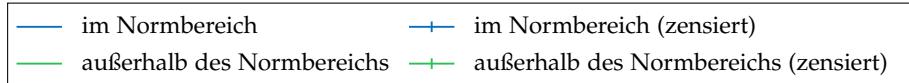
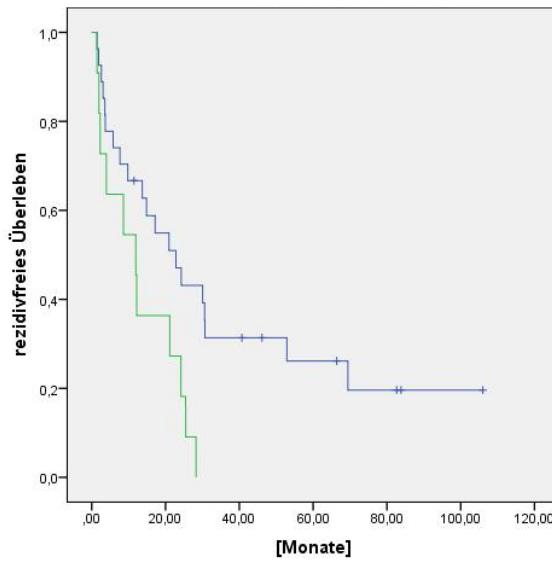
Abbildung 4.12: Prognosefaktor für *Recurrence Free Survival*: Lipase

Tabelle 4.26: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: Tumorknotenzahl

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,000
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,000
Exp(B)	2,527
95 %-Konfidenzintervall	[1,69; 3,77]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,000
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	2,385
95 %-Konfidenzintervall	[1,59; 3,57]

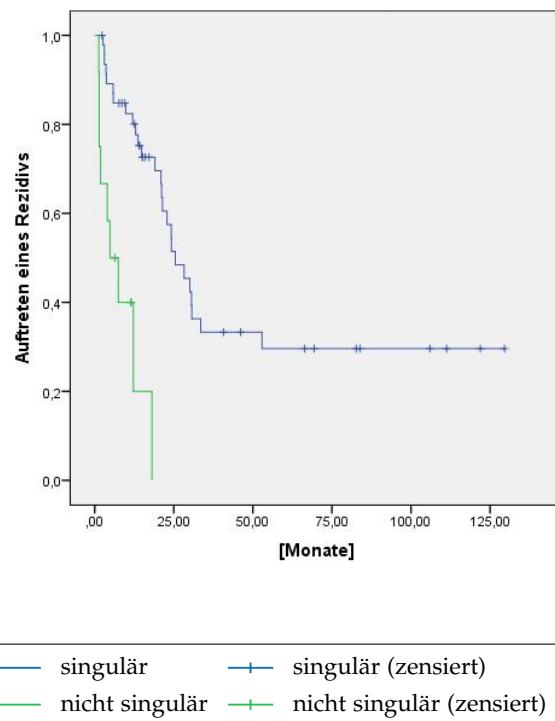
Abbildung 4.13: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: Tumorknotenzahl

Tabelle 4.27: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: CRP

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,174
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,052
Exp(B)	1,136
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,29]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,026
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,163
95 %-Konfidenzintervall	[1,02; 1,33]

#### 4.3.3.3 GOT

Die GOT wurde ebenfalls im Vergleich, ob der Wert innerhalb ( $\leq 50 \text{ U/l}$ ) oder außerhalb des Normbereichs ( $> 50 \text{ U/l}$ ) lag, univariat und dann metrisch in der COX-Regression ausgewertet. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 4.28 ersichtlich.

Die univariate Log-Rank-Analyse ergab keinen signifikanten prognostischen Einfluss eines außerhalb des Normbereichs liegenden GOT-Wertes auf die TTR ( $p = 0,321$ ). Ebenso wenig zeigte die metrische Analyse in der COX-Regression einen signifikanten prognostischen Einfluss der GOT auf die TTR ( $p = 0,110$ ). Allerdings ergab die multivariate Analyse ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,045$ ) für die GOT als unabhängigen Prognosefaktor für die TTR.

#### 4.3.3.4 GPT

Ebenso wie die GOT (siehe Abschnitt 4.3.3.3) wurde für die GPT eine Analyse hinsichtlich des Wertes innerhalb ( $\leq 50 \text{ U/l}$ ) oder außerhalb ( $> 50 \text{ U/l}$ ) des Normbereichs durchgeführt, dessen Ergebnisse in Tabelle 4.29 zusammengefasst sind.

Sowohl die univariate Analyse im Log-Rank-Verfahren als auch die univariate metrische Analyse in der COX-Regression ergaben keinen signifikanten prognostischen Einfluss der GPT auf die TTR ( $p = 0,319$  und  $p = 0,171$ ). Die multivariate Analyse hingegen zeigte – wie bei der GOT – einen signifikanten Einfluss der GPT als unabhängigen Prognosefaktor.

Tabelle 4.28: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: GOT

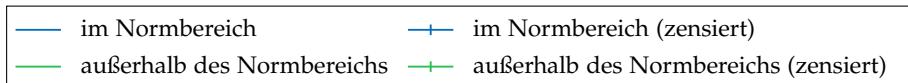
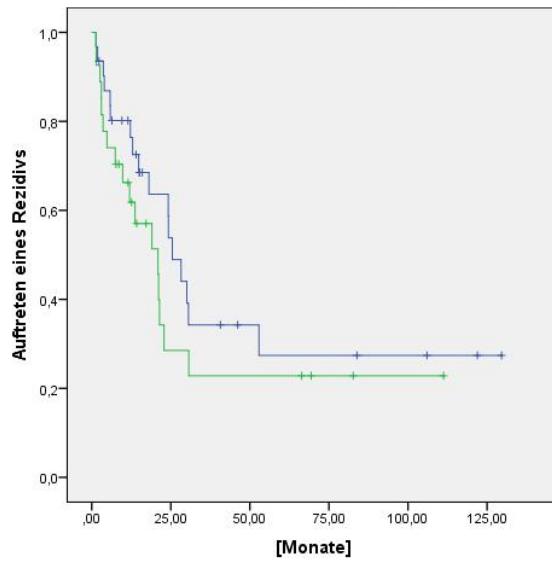
Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,321
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,110
Exp(B)	1,003
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,01]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,045
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,004
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,01]

Tabelle 4.29: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: GPT

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,319
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,171
Exp(B)	1,003
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,01]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,040
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	1,004
95 %-Konfidenzintervall	[1,00; 1,01]

Tabelle 4.30: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: Hämoglobin

Auswertungsverfahren	Ergebnis
Univariate Analyse im Log-Rank-Test	
p-Wert	0,278
Univariate Analyse in der COX-Regression	
p-Wert	0,043
Exp(B)	0,820
95 %-Konfidenzintervall	[0,68; 0,99]
Multivariate Analyse	
p-Wert	0,007
Abhängigkeit	unabhängig
Exp(B)	0,763
95 %-Konfidenzintervall	[0,63; 0,93]

Abbildung 4.14: Prognosefaktor für *Time To Recurrence*: Hämoglobin

#### 4.3.3.5 Hämoglobin

Für Hämoglobin wurde ebenfalls eine univariate Analyse dahingehend durchgeführt, ob der Wert innerhalb (13,9-17,5 g/dl) oder außerhalb des Normwertes (< 13,9 g/dl oder > 17,5 g/dl) lag, und im Anschluss in einer metrischen Analyse im Rahmen der COX-Regression weiter untersucht. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 4.30 zusammengefasst.

Die univariate Analyse im Log-Rank-Verfahren ergab zunächst kein signifikantes Ergebnis für Hämoglobin als Prognosefaktor für die TTR ( $p = 0,278$ ). Das Abweichen vom Normbereich allein spielte somit keine Rolle. Die Log-Rank-Kurven sind in Abbildung 4.14 dargestellt. Die univariate metrische Analyse in der COX-Regression hingegen ergab einen signifikanten prognostischen Einfluss des Hämoglobin-Wertes auf die TTR ( $p = 0,043$ ). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der multivariaten Analyse ( $p = 0,007$ ), die zudem nachwies, dass es sich beim Hämoglobin um einen unabhängigen Prognosefaktor für die TTR handelte.

### 4.4 Bildung von Subgruppen anhand fünf ausgewählter Faktoren zum weiteren Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten

Entsprechend der klinischen Relevanz von in dieser Arbeit erhobenen Parametern und in Anlehnung an Subgruppen-Analysen hinsichtlich bestimmter Faktoren [Nara et al., 2012] beziehungsweise an Studien zu Prognosefaktoren mit einem Patientenkollektiv, das einen bestimmten Faktor gemeinsam hat [Abdel-Wahab et al., 2010], [Chau et al., 1997], wurde das hier untersuchte Patientenkollektiv bezüglich ausgewählter Faktoren in jeweils zwei Untergruppen aufgeteilt. In der jeweiligen Untergruppe wurden die R0- und R1-resezierten Patienten hinsichtlich OS, RFS und TTR verglichen. Die Parameter, nach denen die Subgruppen eingeteilt wurden, sind in Tabelle 4.31 aufgelistet.

In den beiden Subgruppen von Patienten mit beziehungsweise ohne Leberzirrhose konnte weder für das OS noch für das RFS oder die TTR ein signifikanter Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Patienten festgestellt werden.

Auch bei den Subgruppen-Patienten mit singulärem beziehungsweise nicht-singulärem

Tabelle 4.31: Faktoren zur Subgruppen-Analyse

Faktor	Subgruppe 1	Subgruppe 2
Leberzirrhose	nein	ja
Tumorknotenzahl	singulär	nicht-singulär
Tumorgröße	$\leq$ mediane Tumorgröße ( $\leq 6,600$ cm)	$>$ mediane Tumorgröße ( $> 6,600$ cm)
Portaler Hypertonus	nein	ja
AFP	$\leq 400$ ng/ml	$> 400$ ng/ml

Tumor ergab sich für keines der drei Hauptkriterien ein signifikanter Unterschied zwischen R0- und R1-Resezierten.

Betrachtet man die Subgruppen von Patienten mit einer Tumorgröße kleiner oder gleich der medianen Tumorgröße beziehungsweise größer der medianen Tumorgröße, konnte weder für das OS noch für das RFS oder die TTR ein signifikanter Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Tumorpatienten festgestellt werden.

Bei der Subgruppe mit Patienten ohne portalen Hypertonus konnte zwar wider Erwarten sowohl ein besseres Gesamtüberleben als auch ein rezidivfreies Überleben und eine bessere rezidivfreie Zeit bei R1-resezierten Patienten festgestellt werden als bei R0-Resezierten, allerdings ließ sich für keines der drei Hauptkriterien ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen. In der Subgruppe der Patienten mit portalem Hypertonus zeigten jedoch die R1-resezierten Patienten ein deutlich schlechteres medianes Gesamtüberleben (64,8 Monate in der R0-resezierten Patientengruppe und 9,0 Monate in der R1-resezierten Gruppe) sowie eine Signifikanz des Ergebnisses ( $p = 0,027$ ). Das Vorliegen eines portalen Hypertonus scheint demnach bei R1-resezierten Patienten einen Einfluss auf die Prognose zu haben. Da ein derartiges Ergebnis jedoch zufällig auftreten kann, wurde im Rahmen einer Hazard-Funktion überprüft, ob es sich hierbei um einen Zufall handelte oder ob das Ergebnis mit einer hohen Wahrscheinlichkeit tatsächlich richtig war. Das dabei resultierende signifikante Ergebnis ( $p = 0,016$ ) (siehe Tabelle 4.32) zeigte, dass ein Zufallsergebnis eher unwahrscheinlich war und es sich bei diesem signifikanten Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Patienten um ein tatsächliches Ergebnis handelt. Die Überlebenskurve ist in der Abbildung 4.15 dargestellt. Ebenso zeigten die R1-Resezierten in der Subgruppe der Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich medianem RFS ein deutlich schlechteres Ergebnis als die R0-resezierten Patienten (18,1 Monate in der Gruppe der R0-Resezierten und 4,8 Monate in der Gruppe der R1-resezierten Patienten). Der Unterschied erreichte hier ebenfalls eine

Tabelle 4.32: Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich *Overall Survival*

Ergebnisse der Hazard-Analyse	Werte
p-Wert	0,016
Exp(B)	7,513
95 %-Konfidenzintervall	[1,45; 38,81]

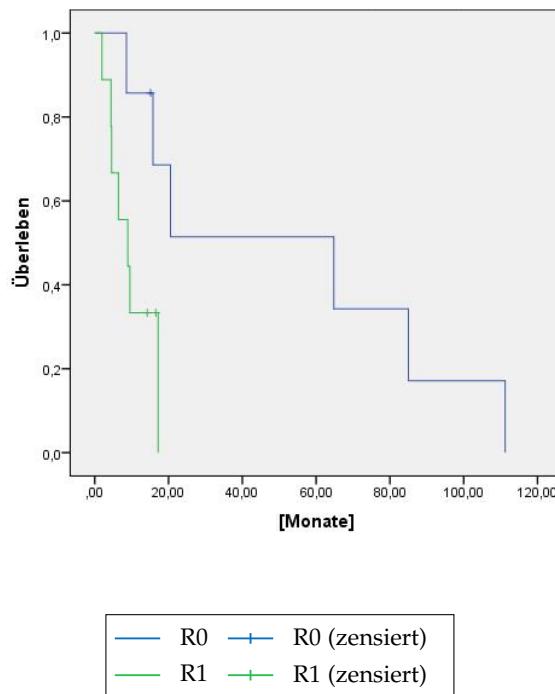


Abbildung 4.15: Subgruppe mit portalem Hypertonus zum *Overall Survival*

Signifikanz ( $p = 0,008$ ). Hier wurde wiederum eine Hazard-Analyse durchgeführt, um das signifikante Ergebnis der zweiten Subgruppe zu überprüfen. Wie aus Tabelle 4.33 ersichtlich, ergab sich auch hier ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,010$ ), das nachwies, dass es sich bei dem signifikanten Unterschied in der Subgruppe von Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich RFS sehr wahrscheinlich nicht um einen Zufall handelt, sondern um ein tatsächlich richtiges Ergebnis. Ein portaler Hypertonus beeinflusste somit auch das rezidivfreie Überleben bei R1-resezierten Patienten negativ. Die Überlebenskurve hierfür ist in Abbildung 4.16 dargestellt. Für die TTR ergab sich dagegen auch in der

Patienten-Subgruppe mit portalem Hypertonus kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Resektionsgruppen.

In der letzten Subgruppenanalyse zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einem AFP-Wert  $\leq 400$  ng/ml kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Resektionsgruppen. In der Patienten-Subgruppe mit einem AFP-Wert  $> 400$  ng/ml konnte bei den R1-resezierten Patienten dagegen ein signifikant schlechteres OS (48,4 Monate in der Gruppe der R0-resezierten Patienten und 9,0 Monate in der Gruppe der R1-Resezierten)

Tabelle 4.33: Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich *Recurrence Free Survival*

Ergebnisse der Hazard-Analyse	Werte
p-Wert	0,010
Exp(B)	6,330
95 %-Konfidenzintervall	[1,56; 25,76]

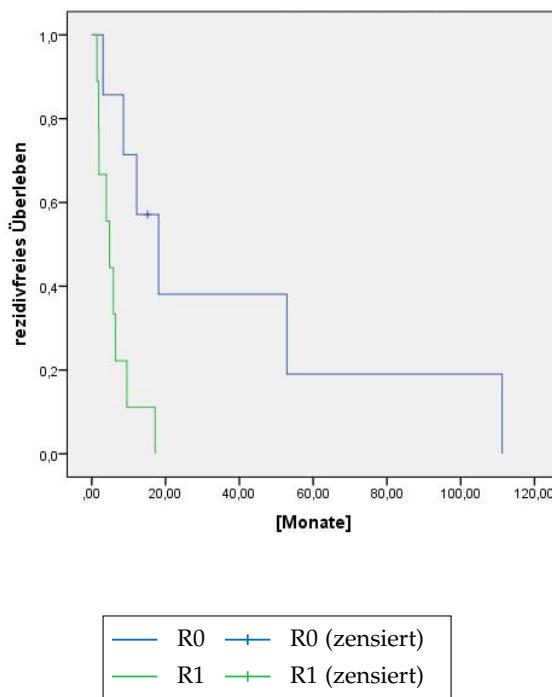


Abbildung 4.16: Subgruppe mit portalem Hypertonus zum *Recurrence Free Survival*

festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den Resektionsgruppen stellte sich als signifikant heraus ( $p = 0,046$ ). Um das Ergebnis zu verifizieren, wurde hier ebenfalls eine Hazard-Analyse durchgeführt. Diese bestätigte das signifikante Ergebnis nicht ( $p = 0,132$ ). Bei dem signifikanten Ergebnis der Log-Rank-Analyse in der Subgruppe der Patienten mit einem AFP-Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  handelt es sich somit eher um ein zufälliges Ergebnis. Ebenso zeigte sich hinsichtlich des medianen RFS ein deutlicher Unterschied mit signifikant schlechterem RFS in der Gruppe der R1-resezierten Patienten (24,2 Monate bei den R0-resezierten Patienten und 3,0 Monate bei der R1-Resezierten) ( $p = 0,011$ ). Um wiederum die Wahrscheinlichkeit eines tatsächlichen Ergebnisses zu verifizieren, wurde auch für dieses Ergebnis der Log-Rank-Analyse eine Hazard-Analyse durchgeführt (siehe Tabelle 4.34). Diese ergab für das RFS ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,013$ ), was dafür spricht, dass bei der Signifikanz im Log-Rank-Test ein Zufall eher unwahrscheinlich ist und ein erhöhter AFP-Wert bei R1-resezierten Patienten das rezidivfreie Überleben tatsächlich negativ beeinflusst. Die rezidivfreie Überlebenskurve zu dieser Subgruppen-Analyse ist in der Abbildung 4.17 zu sehen. Außerdem konnte in der Gruppe der R1-Resezierten eine deutlich kürzere mediane TTR festgestellt werden (24,2 Monate bei den R0-Resezierten und 3,0 Monate bei den R1-resezierten Patienten). Zudem ergab sich ein signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,024$ . Um auch in diesem letzten signifikanten Ergebnis einen Zufall auszuschließen, wurde wiederum eine Hazard-Analyse für diese Subgruppe durchgeführt (Ergebnisse siehe Tabelle 4.35). Diese Analyse ergab eine Signifikanz ( $p = 0,004$ ) und bestätigte damit das Ergebnis der Log-Rank-Analyse. Ein zufälliger Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Patienten war daher sehr unwahrscheinlich. Demnach hatte der AFP-Wert bei R1-Resezierten hinsichtlich TTR anscheinend einen Einfluss auf die Prognose.

Die Log-Rank-Kurve zu dieser letzten Subgruppen-Analyse ist in Abbildung 4.18 dargestellt.

Tabelle 4.34: Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit  $AFP > 400 \text{ ng/ml}$  hinsichtlich *Recurrence Free Survival*

Ergebnisse der Hazard-Analyse	Werte
p-Wert	0,013
Exp(B)	6,060
95 %-Konfidenzintervall	[1,46; 25,10]

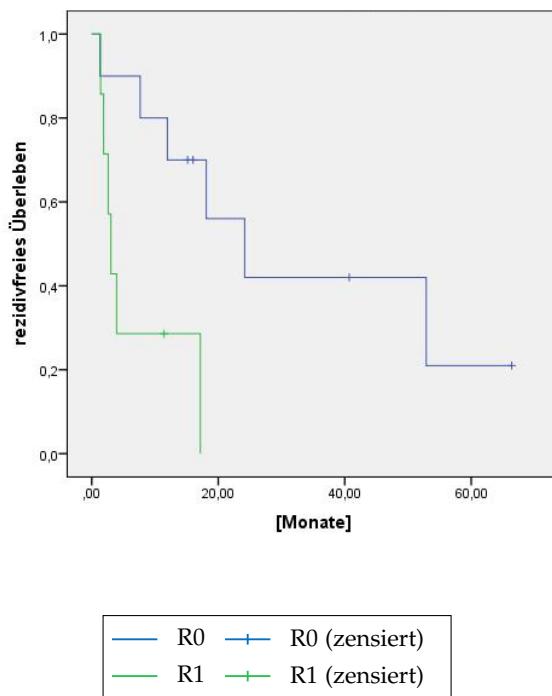


Abbildung 4.17: Subgruppe mit  $AFP$ -Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  zum *Recurrence Free Survival*

Tabelle 4.35: Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit  $AFP > 400 \text{ ng/ml}$  hinsichtlich *Time To Recurrence*

Ergebnisse der Hazard-Analyse	Werte
p-Wert	0,004
Exp(B)	11,231
95 %-Konfidenzintervall	[2,21; 56,97]

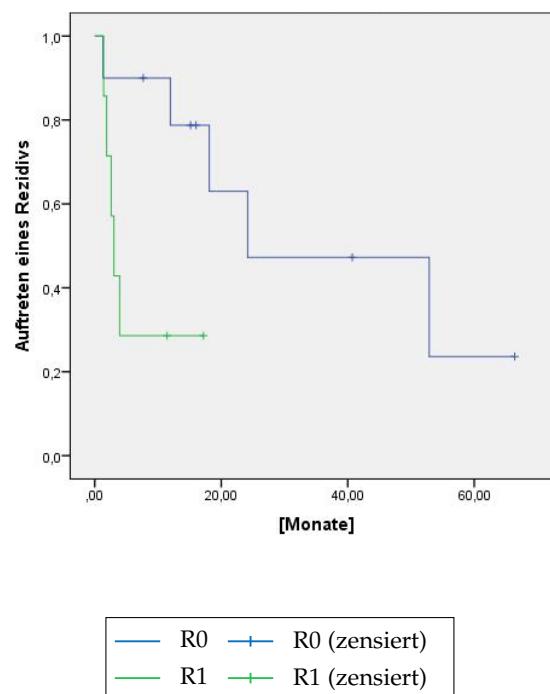


Abbildung 4.18: Subgruppe mit  $AFP$ -Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  zum *Time To Recurrence*



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden R0- und R1-resezierte HCC-Patienten hinsichtlich dreier Hauptkriterien OS, RFS und TTR miteinander verglichen.

Zusätzlich wurden Prognosefaktoren für diese drei Hauptkriterien ermittelt und Subgruppen-Analysen durchgeführt.

Zunächst wird nun der Resektionsstatus in seiner Funktion als Prognosefaktor erörtert. Anschließend werden alle in dieser Arbeit ermittelten Prognosefaktoren einschließlich der Subgruppenanalysen näher betrachtet und mit anderen Studienergebnissen verglichen. Abschließend werden die Resektionskriterien in Bezug auf das vorliegende Patientenkollektiv analysiert und im Vergleich zu anderen Studien hinsichtlich ihrer Gültigkeit diskutiert.

### 5.1 Diskussion des Resektionsstatus als Prognosefaktor

#### 5.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

R0- und R1-resezierte Leberzellkarzinompatienten sind hinsichtlich OS, RFS und TTR verglichen worden, um zu überprüfen, ob der Resektionsstatus in irgendeiner Weise einen Einfluss auf das *Outcome* von resezierten HCC-Patienten hat.

In den durchgeführten Analysen (siehe Abschnitt 4.2) konnten zwar Unterschiede in den Überlebens- und Rezidivdaten zwischen den beiden Resektionsgruppen ermittelt werden, allerdings ließ sich für keines der drei Hauptkriterien, weder für einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr, von zwei Jahren, von fünf Jahren noch für den gesamten Beobachtungszeitraum, ein signifikantes Ergebnis zwischen R0- und R1-Resezierten feststellen. Der Resektionsstatus hatte bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv somit keinen Einfluss auf das OS, das RFS und die TTR .

### 5.1.2 Vergleich zu anderen Studien

Der Einfluss des Resektionsstatus auf das *Outcome* von Resektionspatienten wurde in mehreren Studien bereits überprüft, allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen.

Nara et al. teilten ihr Patientenkollektiv in vier Gruppen: Gruppe A bestand aus Patienten mit einem einzelnen Tumorknoten und mit Leberzirrhose, Gruppe B beinhaltete Patienten mit einem singulären Tumor und ohne Leberzirrhose, Patienten der Gruppe C hatten einen nicht-singulären Tumor und eine Leberzirrhose und Gruppe D bestand aus Patienten mit einem nicht-singulären Tumor und ohne Leberzirrhose. Außerdem verglichen sie R0-, R1- und R2-resezierte Patienten miteinander hinsichtlich RFS. Ihr Ergebnis lautete, dass R1-resezierte Patienten ein besseres RFS hatten als R2-resezierte Patienten, jedoch ein schlechteres RFS als R0-Resezierte. Die Gruppen A, B und C verhielten sich hinsichtlich RFS zwischen R0 und R1 sehr ähnlich. Nur in Gruppe D zeigten die R1-resezierten Patienten ein signifikant schlechteres RFS als R0-Resezierte. [Nara et al., 2012] Der Resektionsstatus stellte in dieser Studie demnach – abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv – einen Prognosefaktor für das RFS dar. Chau et al. beschrieben in ihrer Studie, dass der Resektionsstatus ein signifikanter Einflussfaktor für das RFS war [Chau et al., 1997]. In einer Studie mit Leberzirrhosepatienten ermittelten Abdel-Wahab et al. eine Tumorinfiltration des Resektionsrandes als Prognosefaktor für das Auftreten von Tumorrezidiven [Abdel-Wahab et al., 2010]. Sowohl Llovet et al. als auch Shi et al. gaben an, dass ein Resektionsrand von 2 cm mit einem besseren Überleben einhergeht als ein knapper Resektionsrand von < 1 cm [Llovet et al., 2012] [Shi et al., 2007]. Ein positiver Resektionsrand, was einer R1-Resektion entspricht, war nach Schwartz et al. zudem ein Risikofaktor für das Auftreten von Tumorrezidiven [Schwartz et al., 2007]. Ebenso bestätigten Yu et al. einen mit Tumor infiltrierten Resektionsrand als Prognosefaktor für OS und RFS [Yu et al., 2011].

Poon et al. beschrieben in ihrer Studie dagegen keinen Einfluss des Tumorabstandes zum Resektionsrand auf die postoperative Rezidivrate [Poon et al., 2000]. Auch eine Studie von Matsui et al. konnte im Vergleich zweier Gruppen, einer ohne chirurgischem Resektionsrand und somit mit R1-resezierten Patienten, und einer zweiten Gruppe mit chirurgischem Rand, was einer R0-Resektion entspricht, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Rezidivrate und OS bestätigen. Der Resektionsstatus stellte in dieser Studie damit keinen Prognosefaktor für die beiden Kriterien dar. [Matsui et al., 2007]

### 5.1.3 Beurteilung des Ergebnisses

In der vorliegenden Analyse des Resektionsstatus hinsichtlich der Hauptkriterien konnte ebenfalls wie zu den Studien von Poon et al. und Matsui et al. kein signifikanter Einfluss detektiert werden. Möglicherweise liegt dies am gut ausgewählten Patientenkollektiv. Allerdings erfüllten nicht alle beobachteten Patienten die allgemein gültigen Resektionskriterien. Die Resektionskriterien werden nach weiterer Betrachtung der Prognosefaktoren bezüglich des in dieser Arbeit beobachteten Patientenkollektivs abschließend nochmals analysiert und diskutiert.

## 5.2 Diskussion von Prognosefaktoren

### 5.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden im resezierten Patientenkollektiv allgemeine Prognosefaktoren hinsichtlich OS, RFS und TTR ermittelt.

Für das OS ergaben sich folgende multivariat unabhängige Prognosefaktoren (siehe Abschnitt 4.3.1): Tumorknotenzahl, portaler Hypertonus und die aPTT.

Hinsichtlich RFS konnten die Tumorknotenzahl, der portale Hypertonus, das CRP, die alkalische Phosphatase, das Hämoglobin und die Lipase als multivariat unabhängige Prognosefaktoren detektiert werden (siehe Abschnitt 4.3.2).

Für die TTR ergaben sich die Tumorknotenzahl und das Hämoglobin als multivariat unabhängige Prognosefaktoren (siehe Abschnitt 4.3.3).

Im Rahmen dieser Arbeit konnten jedoch nicht alle Werte hinsichtlich ihrer Funktion als Prognosefaktor für Überleben oder Rezidivlage überprüft werden. Einige Werte, von denen man annehmen könnte, dass sie einen Einfluss auf Überleben oder Rezidivrate haben könnten, wie zum Beispiel die Thromboplastinzeit und der INR, wurden aufgrund der deskriptiven Datenlage im vorliegenden Patientenkollektiv nicht weiter untersucht.

### 5.2.2 Vergleich der Prognosefaktoren mit denen anderer Studien

Für alle drei Hauptkriterien, OS, RFS und TTR, ergab sich in der Auswertung der in dieser Arbeit retrospektiv erhobenen Patientendaten die Tumorknotenzahl als Prognosefaktor. Dieser Faktor wurde auch in diversen anderen Studien als Prognosefaktor für das *Outcome* von HCC-Patienten angegeben. Kolligs et al. zählten die Anzahl der Tumorknoten zu den wichtigsten Prognosefaktoren bei resezierten HCC-Patienten [Kolligs et al., 2010]. Auch Schwartz et al. beschrieben die Anzahl der Tumorherde als Prognosefaktor für ein Tumorrezidiv [Schwartz et al., 2007]. Llovet et al., Wang et al. sowie Ikai et al. zählten die Anzahl der Tumorknoten beziehungsweise das Vorhandensein multipler Tumorknoten zu den Prognosefaktoren für das Überleben von HCC-Patienten [Llovet et al., 2005] [Llovet et al., 2012] [Wang et al., 2009] [Ikai et al., 2004]. Ebenso konnten Yan et al. die Tumorknotenzahl als Risikofaktor für das Überleben detektieren [Yan et al., 2013]. In einer Studie von resezierten HCC-Patienten, die hinsichtlich portalem Hypertonus auf OS und RFS untersucht wurden, konnten Hidaka et al. feststellen, dass das Vorhandensein von zwei oder mehr Tumorknoten ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben und das RFS war [Hidaka et al., 2012]. Oh et al. zeigten ebenso in ihrer Studie mit HCC-Patienten, dass das Auftreten multipler Tumorherde einen negativen Einfluss auf das OS hatte [Oh et al., 2013].

Ein portal Hypertonus stellte in dieser Arbeit einen Prognosefaktor für das OS und das RFS dar. Allerdings konnte der portale Hypertonus im Rahmen dieses Patientenkollektivs nur indirekt anhand klinisch relevanter Kriterien (siehe Abschnitt 1.7) gemessen werden. Choi et al. beschrieben den portalen Hypertonus sogar als den stärksten Prognosefaktor hinsichtlich OS [Choi et al., 2011]. Sie untersuchten in ihrer Studie resezierte HCC-Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A und unterteilten ihr Patientenkollektiv in eine Gruppe mit portalem Hypertonus und eine Gruppe ohne portalen Hypertonus. In der Patientengruppe mit portalem Hypertonus war die Anzahl an leberbezogenen Komplikationen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne portalen Hypertonus sowie das 5-Jahresüberleben signifikant schlechter. Zudem war die Anzahl der Patienten mit portalem Hypertonus, die an einer Komplikation ihrer Leberzirrhose verstarben, signifikant höher als in der Gruppe der Patienten ohne portalen Hypertonus. [Choi et al., 2011] Cucchetti et al. untersuchten in einer Studie die 3-, 5- und 10-Jahresüberlebensrate von HCC-Patienten mit Leberzirrhose und konnten feststellen, dass diese bei Patienten mit portalem Hypertonus niedriger war als bei Patienten ohne portalen Hypertonus [Cucchetti et al., 2012]. In einer Studie von Hidaka et al. wurden

resezierte HCC-Patienten in zwei Gruppen unterteilt, eine Gruppe mit einem hohen portalen Druck ( $\geq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) und eine mit einem niedrigen portalen Druck ( $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). 5-Jahresüberlebensrate und RFS waren in der Patientengruppe mit niedrigem portalem Druck signifikant besser als in der Gruppe mit hohem portalem Druck [Hidaka et al., 2012]. Giannini et al. untersuchten in ihrer Studie resezierte HCC-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose und konnten im Gegensatz zu anderen Studien keinen signifikanten Einfluss eines portalen Hypertonus auf das Überleben der Patienten feststellen [Giannini et al., 2013]. Ebenso wenig gelang es Santambrogio et al. bei resezierten HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne portalen Hypertonus zu erkennen [Santambrogio et al., 2012].

Für das OS konnte in der hier durchgeführten Analyse die aPTT als Prognosefaktor detektiert werden. In einer Studie von Choi et al. hinsichtlich Langzeitüberleben mit resezierten Leberzirrhosepatienten mit Child A, die in zwei Gruppen, eine mit portalem Hypertonus und eine ohne portalen Hypertonus, aufgeteilt wurden, konnte klinisch-pathologisch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Prothrombin-Zeit festgestellt werden [Choi et al., 2011]. Andere Studien untersuchten den Laborwert aPTT nicht als Prognosefaktor für das *Outcome* von HCC-Patienten. Die klinische Relevanz des im Patientenkollektiv dieser Arbeit ermittelten Einflusses der aPTT ist allerdings fraglich, da der Wert auch durch Medikation, zum Beispiel mit Heparin, verändert sein kann.

Das CRP konnte in der durchgeführten Auswertung als Prognosefaktor für das RFS identifiziert werden. Kinoshita et al. untersuchten in einer Studie ebenfalls den CRP-Wert von HCC-Patienten und unterteilten ihr Patientenkollektiv in eine Gruppe mit niedrigem CRP-Wert ( $\text{CRP} < 1 \text{ mg/dl}$ ) und eine Gruppe mit Patienten mit einem hohen CRP-Wert ( $\text{CRP} \geq 1 \text{ mg/dl}$ ). Patienten der Gruppe mit erhöhtem CRP zeigten lediglich ein signifikant schlechteres OS [Kinoshita et al., 2012]. Außerdem hatte der CRP-Wert einen Einfluss auf die Tumorprogression, verschlechterte die Leberfunktion und stellte sich als unabhängiger Prognosefaktor bei HCC-Patienten dar [Kinoshita et al., 2012]. Jang et al. untersuchten in ihrer Studie neben anderen Entzündungsmediatoren auch das CRP hinsichtlich eines Einflusses als Prognosefaktor bei HCC-Patienten mit regionalen Therapieverfahren. Sie stellten fest, dass der CRP-Wert mit einem größeren Tumorausmaß, schlechterem Child-Pugh-Stadium und ebenfalls schlechterem Überleben einherging [Jang et al., 2012]. Auch Oh et al. betrachteten ihr Patientenkollektiv mit HCC-Patienten hinsichtlich möglichen Prognosefaktoren. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit einem

CRP-Wert  $> 6,3 \text{ mg/l}$  wiederum das OS signifikant schlechter war als bei Patienten mit einem niedrigeren CRP-Wert [Oh et al., 2013]. Zheng et al. identifizierten in ihrem HCC-Patientenkollektiv nicht nur den Einfluss eines erhöhten CRP-Wertes auf das OS, sondern auch auf das RFS [Zheng et al., 2013]. Ein CRP-Wert  $\geq 10 \text{ mg/l}$  ergab ein schlechteres OS und ein schlechteres RFS [Zheng et al., 2013]. Zudem war ein erhöhter CRP-Wert  $\geq 10 \text{ mg/l}$  ebenso assoziiert mit einer vaskulären Tumorinvasion, dem Auftreten von multiplen und großen Tumoren sowie einem fortgeschrittenen TNM-Stadium [Zheng et al., 2013]. Auch Sieghart et al. untersuchten ihre HCC-Patienten hinsichtlich des CRP-Wertes als möglichen Prognosefaktor auf das *Outcome* und stellten ebenfalls fest, dass ein CRP-Wert  $\geq 1 \text{ mg/dl}$  mit einem schlechteren OS einherging und als möglicher Auswahlfaktor für das HCC-Management fungieren könnte [Sieghart et al., 2013]. Das gleiche Ergebnis erhielten Hashimoto et al. in ihrem HCC-Patientenkollektiv. Auch sie stellten fest, dass sowohl OS als auch RFS bei den Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert von  $\geq 1 \text{ mg/dl}$  schlechter waren als bei den Patienten mit normalem CRP-Wert [Hashimoto et al., 2005]. Außerdem stellten sie einen signifikanten Zusammenhang des präoperativen CRP-Wertes mit Tumogröße und Tumorinvasion in die Pfortader fest [Hashimoto et al., 2005]. Nishikawa et al. untersuchten den Einfluss des CRP-Wertes von resezierten HCC-Patienten auf das RFS und gelangten zu dem Ergebnis, dass eine Patientengruppe mit einem CRP-Wert  $> 0,2 \text{ mg/dl}$  ein signifikant schlechteres RFS zeigte als eine Patientengruppe mit einem CRP  $\leq 0,2 \text{ mg/dl}$  [Nishikawa et al., 2013a].

Die alkalische Phosphatase stellte in dieser Arbeit einen Prognosefaktor für das RFS dar. In einer Studie von Arnaoutakis et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass unter anderem die alkalische Phosphatase als unabhängiger Prognosefaktor für das RFS fungiert [Arnaoutakis et al., 2013]. Auch Kim et al. ermittelten die alkalische Phosphatase bei einem Wert  $\geq 80 \text{ U/ml}$  als signifikanten Prognosefaktor für das Auftreten von HCC-Rezidiven [Kim et al., 2013]. Ebenso konnten Nishikawa et al. in einer Untersuchung von resezierten HCC-Patienten, die weder eine HBV- noch eine HCV-Infektion hatten, zeigen, dass ein Wert der alkalischen Phosphatase von  $> 300 \text{ U/l}$  einen signifikanten Einfluss auf das RFS hatte [Nishikawa et al., 2013b]. Yu et al. ermittelten ebenfalls die alkalische Phosphatase als unabhängigen Prognosefaktor sowohl für das RFS als auch für das OS und schlugen sogar vor, den präoperativen Wert der alkalischen Phosphatase als Parameter zur Rezidiv-Überwachung bei Risikopatienten für ein Tumorrezidiv zu nutzen [Yu et al., 2011].

Hämoglobin fungierte in der Analyse dieser Arbeit als Prognosefaktor für das RFS und die TTR. Ein Vergleich dieses Ergebnisses mit anderen Studien ist leider nicht möglich,

da keine vergleichbare Literatur gefunden werden konnte.

Lipase ergab sich als Prognosefaktor für das RFS. Auch hier lässt, wie bei Hämoglobin, die Studienlage keinen weiteren Vergleich dieses Ergebnisses mit anderen Studien zu.

Für einige der hier aufgeführten ermittelten Prognosefaktoren, wie zum Beispiel für die Tumorknotenzahl, den portalen Hypertonus und erhöhte Leberfunktionsparameter, hätte man ein derartiges Ergebnis und einen Einfluss auf Überleben oder Rezidivrate erwartet. Überraschender hingegen sind die prognostischen Einflüsse anderer Laborparameter wie die aPTT, das CRP, das Hämoglobin und die Lipase.

### 5.2.3 Weitere Prognosefaktoren anderer Studien

In diversen anderen Studien werden abgesehen von den bereits in Abschnitt 5.2.2 dargestellten Prognosefaktoren noch andere Faktoren erwähnt, die im Rahmen des Überlebens oder der Rezidivraten von HCC-Patienten eine Rolle spielen.

Kolligs et al. beschrieben neben der Anzahl der Tumorknoten (siehe Abschnitt 5.2.2) die Tumogröße, den Status der Resektion und eine Gefäßinfiltration als wichtige Prognosefaktoren. Zudem hatten Patienten mit einer fehlenden Tumorkapsel, präoperativ erhöhten AFP-Werten von  $> 10\,000\text{ }\mu\text{g/l}$  und einer schlechten histologischen Tumordifferenzierung eine schlechte Prognose. [Kolligs et al., 2010]

Auf das Überleben von Patienten hatten in bisherigen Studien unterschiedlichste Faktoren einen Einfluss. Bei rechtsseitiger Lobektomie spielte vor allem das Leberrestvolumen eine Rolle [Shirabe et al., 1999]. Außerdem stellte bei Patienten mit einem Leberrestvolumen von  $< 250\text{ ml/m}^2$  Diabetes mellitus einen signifikanten Risikofaktor für das Überleben dar [Shirabe et al., 1999]. Shirabe et al. empfahlen demnach, dass eine rechtsseitige Lobektomie bei Patienten mit einem erwarteten Leberrestvolumen von  $< 250\text{ ml/m}^2$  vermieden werden sollte und eine ausgedehnte Hepatektomie bei Patienten mit Diabetes mellitus und kleinem erwarteten Leberrestvolumen nicht durchgeführt werden sollte [Shirabe et al., 1999].

Für das 5-Jahresüberleben bei HCC-Patienten beschrieben Poon et al. einen Tumor größer 5 cm und ein TNM-Tumorstadium über II als Prognosefaktoren [Poon et al., 2001]. Llovet et al. zählten zusätzlich zur Tumorknotenzahl (siehe Abschnitt 5.2.2) und zur Tumogröße auch das Vorhandensein von Mikrosatelliten und einer vaskulären Invasion als Prognosefaktoren für das Überleben von HCC-Patienten auf. Auch Huo et al.

gaben an, dass das Gesamttumorvolumen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte [Huo et al., 2010]. Abdel-Wahab et al. gaben zudem explizit für das Überleben von resezierten Patienten mit Leberzirrhose eine schlechte Tumordifferenzierung als Prognosefaktor an [Abdel-Wahab et al., 2010]. Ikai et al. zählten in ihrer Studie nicht nur Anzahl der Tumorknoten (siehe Abschnitt 5.2.2), die Tumorgröße und den AFP-Wert als Prognosefaktoren für das Überleben auf, sondern auch das Alter der Patienten, den Grad der Leberschädigung, das intrahepatische Ausmaß des Tumors, extrahepatische Metastasen, eine Pfortaderinvasion sowie generell eine Invasion hepatischer Gefäße, die chirurgische Kurabilität und ein Tumorbefall des Resektionsrands [Ikai et al., 2004].

Arnaoutakis et al. gaben ebenfalls die Tumorgröße als Prognosefaktor für das Übereleben von HCC-Patienten an, spezifizierten jedoch, dass eine Tumorgröße  $\geq 5$  cm als Risikofaktor galt, und führten zudem eine makrovaskuläre Invasion und eine Tumorinfiltration angrenzender Organe sowie vorhandene Satellitenherde auf [Arnaoutakis et al., 2013]. Nishikawa et al. gaben als unabhängigen Prognosefaktor für das OS bei HBV- und HCV-freien HCC-Patienten auch einen Serum-Albumin-Wert von  $> 4$  g/dl an [Nishikawa et al., 2013b]. Laut Yan et al. spielten neben Tumorknotenzahl (siehe Abschnitt 5.2.2) Faktoren wie asymptomatischer Krankheitsverlauf, Tumorgröße, Vorhandensein von Tumorembooli, Serum-AFP-Wert, Lymphknotenmetastasen, vaskuläre und extrahepatische Tumorinvasion, Leberzirrhose sowie die chirurgische Resektionstechnik eine Rolle für das OS [Yan et al., 2013]. Wie in Abschnitt 5.2.2 geschildert, konnten Yu et al. nicht nur die alkalische Phosphatase als Prognosefaktor für das Überleben ermitteln, sondern auch das AFP, chirurgische Komplikationen und erforderliche Bluttransfusionen, ein infiltrierter Resektionsrand (siehe Abschnitt 5.1.2), vaskuläre Tumorinvasion und das Fehlen einer Tumorkapsel [Yu et al., 2011].

Zhao et al. untersuchten in ihrer Studie Prognosefaktoren für das Überleben bei resezierten Patienten mit multinodularem HCC und beschrieben für ein 1-Jahres-Überleben eine alkalische Phosphatase von  $> 129$  U/l, ein AFP  $> 20$   $\mu$ g/l, eine Tumorgröße von insgesamt  $> 8$  cm, eine Thrombozytopenie mit Thrombozyten  $< 100$  G/l sowie eine  $\gamma$ -GT  $> 64$  U/l als unabhängige Prognosefaktoren [Zhao et al., 2012b]. In ihrer Studie mit Leberzirrhosepatienten im Child-Pugh-Stadium A konnten Choi et al. bei den Patienten mit signifikantem portalem Hypertonus eine vaskuläre Tumorinvasion und nicht-singuläre Tumore als Prognosefaktoren für das OS ermitteln [Choi et al., 2011].

Cucchetti et al. untersuchten in ihrer Studie 3-, 5- und 10-Jahresüberleben von resezierten Leberzirrhosepatienten und konnten neben dem portalen Hypertonus auch ein

schlechteres Überleben für Patienten mit einem *Model for End Stage Liver Disease* (MELD)-Score  $\geq 9$ , mit einem T3-Tumor, einer schlechten Tumordifferenzierung von G3-G4 und mikroskopischer vaskulärer Invasion feststellen [Cucchetti et al., 2012]. In einer Studie mit resezierten HCC-Patienten, die hinsichtlich portalem Hypertonus in zwei Gruppen aufgeteilt und bezüglich OS und RFS untersucht wurden, konnten Hidaka et al. neben dem portalen Hypertonus und der Anzahl der Tumorknoten (siehe Abschnitt 5.2.2) auch andere Prognosefaktoren für das OS ermitteln, wie zum Beispiel eine Tumogröße von mindestens 5 cm, zugrunde liegende Leberschäden und einen hohen Hepatitis Aktivitäts-Index (HAI) [Hidaka et al., 2012], einem Punkte-Score für Nekrose, Entzündung und Fibrose im Rahmen der Leberbiopsie [Brunt, 2000].

Santambrogio et al. untersuchten in ihrer Studie resezierte HCC-Patienten der BCLC-Stufe A und stellten hier lediglich AFP als unabhängigen Prognosefaktor für das OS fest [Santambrogio et al., 2012]. Jang et al. konnten in ihrer Studie mit lokal behandelten HCC-Patienten nicht nur den Entzündungsfaktor CRP als Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten aufzeigen (siehe Abschnitt 5.2.2), sondern ermittelten auch weitere Entzündungsmediatoren wie Interleukin (IL)-6 und IL-10 sowie Tumorcharakteristika und das Child-Pugh-Stadium als Prognosefaktoren für das Überleben [Jang et al., 2012]. Oh et al. ermittelten in ihrer Studie neben multiplen Tumorknoten und einem erhöhten CRP-Wert als unabhängige Einflussfaktoren auf das OS (siehe Abschnitt 5.2.2) auch das Child-Pugh-Stadium, eine Tumogröße  $> 5$  cm, das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose, einen AFP-Wert  $> 200$  ng/ml sowie den ebenfalls inflammatorischen Faktor *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), wenn dieser  $> 2,3$  beträgt [Oh et al., 2013]. Li et al. detektierten wie einige andere Autoren auch eine mikrovaskuläre Invasion als Prognosefaktor sowohl für das OS als auch für das RFS. Sie schlugen daher für diese Patienten sorgfältigere Verlaufskontrollen und eventuell sogar adjuvante Therapieversuche vor. [Li et al., 2013]

Als Prognosefaktoren für das Auftreten eines Rezidivs gaben Shirabe et al. nicht nur die Anzahl der Tumorknoten an (siehe Abschnitt 5.2.2), sondern spezifizierten zudem, dass bei Patienten mit weniger als vier Rezidivknoten ein erhöhter Wert der Transaminase GPT und zudem ein niedriges Serum-Albumin, ein geringes Leberrestvolumen, ein positiver Hepatitis-C-Antikörper-Status, eine Thrombozytopenie sowie eine hohe histologische Hepatitis-Aktivität einen prognostischen Einfluss auf die Rezidivrate haben [Shirabe et al., 2007]. Bei Patienten mit vier oder mehr Rezidivknoten spielen dagegen die Größe der Tumore, eine Pfortaderthrombose mit Tumorzellen, intrahepatische Metastasen und ein geringer Differenzierungsgrad eine Rolle für das Auftreten von Rezidiven [Shirabe et al., 2007]. Schwartz et al. gaben ebenfalls nicht nur die Anzahl der Tumorknoten an (siehe

Abschnitt 5.2.2), sondern auch das Tumorstadium, das Vorhandensein mikroskopischer und makroskopischer vaskulärer Invasion, die Tumorgröße, das Vorhandensein von Satellitenherden, den AFP-Wert und einen positiven Resektionsrand, also eine R1-Resektion [Schwartz et al., 2007].

Für das RFS in den ersten fünf Jahren nach der Resektion galten nach Zhou et al. eine Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion als signifikanter Risikofaktor [Zhou et al., 2011]. Park et al. beschrieben intrahepatische Metastasen und eine Pfortaderthrombose als signifikante Prognosefaktoren für das Auftreten von Rezidiven. Als Risikofaktoren für ein frühes Rezidiv von Tumoren, die kleiner sind als 3 cm, führten Zhou et al. einen erhöhten AFP-Wert von  $> 100 \text{ ng/ml}$  und eine mikroskopische vaskuläre Invasion auf [Zhou et al., 2010]. Portolani et al. nannten allgemein als Prognosefaktoren für ein Tumorrezidiv eine Leberzirrhose, eine chronisch aktive Hepatitis und eine HCV-Positivität [Portolani et al., 2006]. Bei Patienten mit einem frühen Rezidiv gaben sie zusätzlich dazu eine neoplastische vaskuläre Invasion gemeinsam mit einer Leberzirrhose und, wie in Abschnitt 5.2.2 bereits erwähnt, eine Transaminasenerhöhung als signifikante Prognosefaktoren an. Bei Patienten mit späten Rezidiven galt die Leberzirrhose als Prognosefaktor [Portolani et al., 2006].

In einer Studie von Kim et al. ergaben die mikrovaskuläre Invasion und eine schlechte Tumordifferenzierung signifikante Prognosefaktoren für ein frühes Tumorrezidiv [Kim et al., 2009]. Nach Abdel-Wahab et al. war, wie in Abschnitt 5.1.2 angemerkt, der Resektionsrand für das Auftreten von Rezidiven prognostisch relevant [Abdel-Wahab et al., 2010]. Chau et al. ermittelten in einer Studie mit Child-A-Patienten den präoperativen AFP-Level, eine venöse Tumorinvasion, einen positiven Resektionsrand (siehe Abschnitt 5.1.2) und das TNM-Stadium als signifikante Prognosefaktoren für das RFS [Chau et al., 1997]. Die mikrovaskuläre Invasion wurde zudem von Huang et al. bei Patienten mit zwei bis drei HCC-Herden als Risikofaktor für ein frühes Tumorrezidiv, das innerhalb des ersten Jahres nach der Resektion auftritt, bestätigt [Huang et al., 2013].

Arnaoutakis et al. ermittelten nicht nur, wie in Abschnitt 5.2.2 beschrieben, die alkalische Phosphatase als unabhängigen Prognosefaktor für das RFS, sondern auch eine schlechte Tumordifferenzierung, eine makrovaskuläre Invasion, vorhandene Satellitenherde und intrahepatische Metastasen [Arnaoutakis et al., 2013]. Auch Kim et al. erkannten die alkalische Phosphatase (siehe Abschnitt 5.2.2) sowie intrahepatische Metastasen als Prognosefaktoren für das Auftreten von Rezidiven [Kim et al., 2013]. Ebenso wie Kim et al. und Arnaoutakis et al. beschrieben Nishikawa et al. die alkalische Phosphatase als Prognosefaktor für das RFS, allerdings bei Patienten, die weder an einer HCV- noch an einer HBV-Infektion litten (siehe Abschnitt 5.2.2), und nannten zudem die  $\gamma$ -GT als

signifikanten Prognosefaktor für das RFS [Nishikawa et al., 2013b]. Auch Yu et al. gaben zusätzlich zur alkalischen Phosphatase weitere Prognosefaktoren für das RFS an, wie zum Beispiel eine vaskuläre Invasion, Lymphknoteninfiltration, Satellitenherde, ein mit Tumor infiltrierter Resektionsrand (siehe Abschnitt 5.1.2), Serum-Ablumin, Leberzirrhose sowie ein Child-B- oder Child-C-Stadium [Yu et al., 2011]. Wie oben bereits erwähnt, hatten Hidaka et al. in ihrer Studie nicht nur das OS, sondern auch das RFS untersucht und neben der Anzahl an Tumorknoten (siehe Abschnitt 5.2.2) auch einen Tumordurchmesser von mindestens 5 cm und einen hohen HAI als signifikante Prognosefaktoren für das RFS detektiert [Hidaka et al., 2012].

Einige der oben genannten Faktoren wurden im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls auf ihre Funktion als Prognosefaktoren überprüft, allerdings konnte bei diesen kein signifikanter Einfluss auf Überleben oder Rezidivverhalten festgestellt werden. Möglicherweise ist im Hinblick auf einige dieser Faktoren das in dieser Arbeit analysierte Patientenkollektiv bereits präoperativ so gut selektiert worden, dass diese Parameter keinen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten hatten.

Einige andere in dieser Arbeit nicht erwähnte Faktoren konnten im Rahmen dieser Datenerhebung nicht betrachtet werden, unter anderem, weil aufgrund der weit zurückreichenden Patientendaten nicht alle Daten vollständig waren. Bei Laborparametern waren in anderen Studien überprüfte Faktoren im hier vorliegenden Patientenkollektiv durchgehend im Normbereich und wurden deshalb nicht weiter auf ihr Verhalten als Prognosefaktoren untersucht. Bei einigen Faktoren konnte man deskriptiv bereits keinen relevanten Unterschied zwischen den Patientengruppen erkennen, der einen Gruppen-Vergleich und eine Auswertung hinsichtlich Prognose lohnenswert gemacht hätte. Möglicherweise ist das hier betrachtete Patientenkollektiv im Rahmen der Resektion trotz nicht immer vollständig erfüllter Resektionskriterien hinsichtlich vieler anderer Faktoren sehr gut ausgewählt worden. In einem so hochselektierten Patientenkollektiv konnten demnach nicht alle in der Datensammlung erhobenen Parameter auf ihre Funktion als Prognosefaktoren überprüft werden. Der Einfluss des Leberrestvolumens ließ sich in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls nicht analysieren. Die hierfür notwendige Lebervolumetrie konnte nicht bei allen Patienten durchgeführt werden, da auf Grund der weit zurückreichenden Daten nicht von allen Patienten eine digitale Bildgebung zur Volumetrie vorlag. Deshalb wurde auf diesen Faktor in der Auswertung verzichtet.

### 5.2.4 Relevanz der ermittelten Prognosefaktoren

Betrachtet man die in dieser Arbeit ermittelten Prognosefaktoren, stellt sich die Frage, ob HCC-Patienten für eine Resektion anhand dieser Faktoren sorgfältiger ausgewählt werden sollten und möglichst nur Patienten reseziert werden sollten, die nicht das Risiko der ermittelten Einflussfaktoren (multiple Tumorherde und portaler Hypertonus sowie verschiedene Laborparameter wie aPTT, CRP, alkalische Phosphatase, Hämoglobin und Lipase) auf Überleben und/oder Rezidivverhalten aufweisen. Es können zwar im Rahmen dieser Arbeit keine gezielten Empfehlungen für eine maximale Tumorknotenzahl gegeben werden und sind auch in anderen Studien nicht angegeben, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass singuläre Tumore für eine Resektion besser geeignet sind als nicht-singuläre Tumore und dass eine zunehmende Anzahl an Tumorknoten ein schlechteres *Outcome* mit sich bringt. Diese Überlegung sollte in einem größeren Patientenkollektiv in einer möglichst prospektiven Patientendatenerhebung weiter überprüft werden, um eine endgültige Aussage hierzu treffen zu können. Die hier ermittelten Faktoren könnten für eine derartige Analyse als Anhaltspunkte dienen. Hiermit könnten dann Faktoren, die möglicherweise für eine Auswahl zur Resektion berücksichtigt werden sollten, verifiziert werden.

Des Weiteren sollten ebenfalls in einem größeren prospektiven Patientenkollektiv weitere, in dieser Arbeit bisher nicht analysierte Prognosefaktoren, die in anderen Studien einen Einfluss auf das *Outcome* von HCC-Patienten darstellten, untersucht werden.

Hinsichtlich der Resektionskriterien könnte in Erwägung gezogen werden, auch den CRP-Wert und eventuell sogar die alkalische Phosphatase in die Auswahlkriterien zur Resektion mit aufzunehmen, da diese, wie viele andere Studien auch zeigten, wichtige Prognosefaktoren darstellen. Dieser Sachverhalt sollte demnach ebenfalls in weiterführenden Analysen untersucht werden, um eine bessere Aussage hierzu treffen zu können.

## 5.3 Diskussion der Subgruppenanalysen

### 5.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Für fünf ausgewählte Faktoren sind innerhalb des Gesamtpatientenkollektivs Subgruppen gebildet und innerhalb der jeweiligen Subgruppe die Patienten hinsichtlich der drei Hauptkriterien OS, RFS und TTR verglichen worden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich Leberzirrhose, Tumorknotenzahl und Tumorgröße zeigten in keiner der Analysen signifikante Ergebnisse.

In der Subgruppenanalyse hinsichtlich portalem Hypertonus zeigte sich lediglich in der Gruppe der Patienten mit portalem Hypertonus bei R1-resezierten Patienten ein signifikant schlechteres OS und RFS als in der R0-resezierten Gruppe.

In der letzten Subgruppenanalyse hinsichtlich AFP-Wert konnte in den Analysen bei Patienten mit einem AFP-Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  bei den R1-resezierten Patienten ein signifikant schlechteres RFS und eine signifikant schlechtere TTR festgestellt werden.

### 5.3.2 Klinische Relevanz der Subgruppenanalysen

Die hier beschriebenen Subgruppenanalysen zeigen, dass in Patientenkollektiven mit bestimmten Merkmalen wie dem portalen Hypertonus oder einem AFP-Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  der Resektionsstatus eine Rolle für das *Outcome* der Patienten spielt. Es ist zu überlegen, ob Patienten mit diesem Merkmal daher möglicherweise nicht mit einer Resektion als Tumortherapie behandelt werden sollten. Der portale Hypertonus gilt zudem im Rahmen der Resektionsempfehlungen als Ausschlusskriterium für die Resektion (siehe Abschnitt 1.8.1.1) [Kolligs et al., 2010]. Ein Ausschluss von Patienten mit portalem Hypertonus von der Resektion sollte demnach möglicherweise konsequenter durchgeführt werden und diese Patienten tendenziell eher alternativen Therapiemaßnahmen zugeführt werden, da sie von diesen möglicherweise mehr profitieren. Ebenso sollten Patienten mit einem AFP-Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  eventuell alternativ zur Resektion mit anderen Therapien behandelt werden. Dies muss jedoch in weiteren Studien genauer betrachtet und analysiert werden, um hierzu eine definitive Aussage machen zu können.

## 5.4 Diskussion der Resektionskriterien

### 5.4.1 Zusammenfassung der Resektionskriterien

Wie aus Abbildung 1.2 [Forner et al., 2012] ersichtlich, sollten der BCLC-Staging- und Behandlungsstrategie zufolge ausschließlich Patienten des frühen Stadiums A reseziert werden, also die Patienten, bei denen ein Child-Stadium A oder B vorliegt und die symptomfrei sind. Zusätzlich sollten die zur Resektion empfohlenen Patienten nur einen singulären Tumor und keinerlei portalen Hypertonus oder erhöhte Serum-Bilirubinwerte

aufweisen. Alle anderen HCC-Patienten sollten dieser Strategie nach einer anderen Therapieoption zugeführt und nicht reseziert werden. Das Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft teilt ihre Empfehlungen gezielter nach Tumorknotenzahl, Tumogröße und Parameter des portalen Hypertonus und der Leberfunktion ein (siehe Abschnitt 1.8.1.1). Zudem spielen Tumoralage, Bezug zu Lebergefäßen und Anzahl der befallenen Lebersegmente eine Rolle sowie viele individuelle Faktoren eines jeden einzelnen Patienten. Deshalb muss für jede geplante Resektion eine individuelle und interdisziplinäre Abwägung erfolgen. [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2013] Als Anhaltspunkte für diese interdisziplinäre Entscheidung zur Resektion sollten die Leitlinien der BCLC und das Leitlinienprogramm der Deutschen Krebsgesellschaft dienen.

Bei der genaueren Analyse des hier untersuchten resezierten Patientenkollektivs konnte festgestellt werden, dass nicht alle Patienten diese Kriterien erfüllen. Dieser Sachverhalt soll im folgenden Abschnitt näher betrachtet werden.

#### 5.4.2 Analyse des Patientenkollektivs hinsichtlich der Resektionskriterien und Diskussion der Resektionsfähigkeit

Nicht alle 59 resezierten HCC-Patienten des untersuchten Kollektivs erfüllten alle oben genannten Resektionskriterien. Es hatten zwar alle Patienten wie empfohlen entweder ein Child-Stadium A oder B, jedoch litten einige Patienten an einem nicht-singulären HCC, hatten einen portalen Hypertonus oder einen erhöhten Serum-Bilirubinwert (siehe Tabelle 5.1). Das einzige Kriterium, das nicht weiter berücksichtigt werden konnte,

Tabelle 5.1: Analyse aller Patienten hinsichtlich der Resektionskriterien

Kriterien der Resektion	Anzahl aller Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen	Anzahl der R0-resezierten Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen	Anzahl der R1-resezierten Patienten, die die Kriterien nicht erfüllen
Child A-B	0	0	0
PS 0	-	-	-
Singulärer Tumor	12	6	6
Kein portaler Hypertonus	16	7	9
Normales Serum-Bilirubin	17	10	7

ist die Symptomlage der Patienten, da retrospektiv nicht ermittelt werden konnte, ob Patienten präoperativ unter Symptomen ihres HCC litten oder nicht. Insgesamt würde bei 30 Patienten laut den oben genannten Kriterien primär nicht eine Resektion empfohlen werden (siehe Tabelle 5.2). Die Anzahl der Patienten in Tabelle 5.1 ist höher, da sich die Kriterien teilweise überschneiden und manche Patienten mehr als ein Resektionskriterium nicht erfüllten.

Es gibt demnach Patienten, die zwar nach den BCLC-Kriterien dem frühen Stadium zugeordnet werden konnten, allerdings dennoch nicht alle Resektionskriterien erfüllten, oder gar der BCLC-Stufe B, also dem mittleren Stadium, oder dem fortgeschrittenen Stadium C angehörten (siehe Tabelle 5.2). Diese Patienten sollen nun weiter analysiert werden, um zu diskutieren, warum diese Patienten möglicherweise dennoch reseziert worden sind.

Zunächst sollten die Patienten näher betrachtet werden, die dem frühen Stadium A angehören. Alle 42 Patienten, die in dieses Stadium fallen, hatten einen singulären Tumor und bis auf drei Patienten ein Child-Stadium A. Bei den Patienten, die demnach nicht reseziert werden sollten, lag entweder ein erhöhter Serum-Bilirubin-Spiegel vor, was bei zwölf Patienten der Fall war, oder ein portaler Hypertonus, der bei sechs Patienten auftrat, oder beides (siehe Tabelle 5.3). Fünf der insgesamt 13 Patienten, die nicht reseziert werden sollten, hatten sowohl einen portalen Hypertonus als auch einen erhöhten Bilirubinspiegel.

Möglicherweise wurden die 13 Patienten des frühen Stadiums A, die nach den allgemein gültigen Resektionskriterien nicht reseziert werden sollten, aufgrund des singulären Tumors und ihres Child-Stadiums zur Resektion ausgewählt, oder weil sie nicht alle Kriterien für alternative Therapien erfüllten. Dies kann jedoch nur vermutet werden.

Tabelle 5.2: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach den BCLC-Stadien

BCLC-Stadium	Anzahl aller Patienten	Anzahl der R0-resezierten Patienten	Anzahl der R1-resezierten Patienten
<b>Stadium A</b>			
resezierbar	29	20	9
nicht resezierbar	13	10	3
Stadium B	7	4	3
Stadium C	10	2	8

Tabelle 5.3: Analyse der *Early Stage*-Patienten

Beurteilung der Resektionskriterien	Anzahl aller Patienten	Anzahl der R0-resezierten Patienten	Anzahl der R1-resezierten Patienten
Singulärer Tumor	42	30	12
Child-Stadium A oder B	42	30	12
Erhöhtes Serum-Bilirubin	12	9	3
Portaler Hypertonus	6	5	1

Der genaue Grund kann im Rahmen der retrospektiven Datenerfassung nicht ermittelt werden.

Als nächstes sind die Patienten zu betrachten, die dem mittleren Stadium B angehören (siehe Tabelle 5.4). Diese sieben Patienten hatten alle entweder ein multinoduläres HCC oder konnten aufgrund der Größe ihrer zwei oder drei Tumorknoten nicht dem frühen Stadium A zugeordnet werden.

Auffallend ist, dass alle Patienten, die aufgrund der Tumogröße oder Tumorknotenzahl diesem Stadium zugeordnet wurden, ein Child-Stadium A hatten und keiner der sieben Patienten einen erhöhten Serum-Bilirubinwert aufwies. Die Leberfunktion kann demnach bei allen sieben Patienten als insgesamt gut eingestuft werden. Zudem ließ sich nur bei zweien dieser sieben Patienten ein portaler Hypertonus feststellen. Möglicherweise wurden diese Patienten also deswegen trotz der schlechteren Tumorcharakteristika reseziert, weil sie, bis auf zwei Ausnahmen, ansonsten alle Kriterien zur Resektion erfüllten und man ihnen daher die Möglichkeit einer Resektion nicht vorenthalten wollte. Auch hier kann der eigentliche Grund für die Entscheidung zur Resektion im Nachhinein nicht ermittelt, sondern nur vermutet werden.

Abschließend wird die Gruppe der Patienten analysiert, die dem fortgeschrittenen Stadi-

Tabelle 5.4: Analyse der *Intermediate Stage*-Patienten

Beurteilung der Resektionskriterien	Anzahl aller Patienten	Anzahl der R0-resezierten Patienten	Anzahl der R1-resezierten Patienten
Child-Stadium A	7	4	3
Erhöhtes Serum-Bilirubin	0	0	0
Portaler Hypertonus	2	0	2

um C zugeordnet werden. Diese zehn Patienten litten entweder an einer Pfortaderthrombose oder an einer Tumormetastasierung oder an beidem (siehe Tabelle 5.5).

Auch bei den hier betrachteten zehn Patienten fällt auf, dass alle die Kriterien eines Child-Stadiums A erfüllten. Allerdings hatte die Hälfte der Patienten einen erhöhten Serum-Bilirubinspiegel und acht Patienten einen portalen Hypertonus, wobei auch hier einige Patienten beide Merkmale zeigten. Nur bei einem einzigen dieser zehn Patienten ließ sich weder ein erhöhtes Serum-Bilirubin noch ein portaler Hypertonus nachweisen. Die Hälfte der Patienten hatte nur einen singulären Tumorbefall, unter anderem der Patient, der weder erhöhtes Serum-Bilirubin noch portalen Hypertonus zeigte. Nur dieser eine Patient hätte auf Grund von Metastasen von der Resektion ausgeschlossen werden müssen. Warum diese zehn Patienten mit einer Tumormetastasierung überhaupt reseziert worden sind, ist nicht festzustellen. Möglicherweise war entgegen der allgemeinen Resektionsempfehlungen das Child-Stadium A die Rechtfertigung zur Resektion oder der möglicherweise gute Allgemeinzustand der Patienten im Einverständnis zwischen behandelndem Ärztteteam und Patienten. Der eigentliche Grund für die Resektion konnte allerdings ebenfalls retrospektiv nicht ermittelt werden.

#### 5.4.3 Diskussion der durchgeführten Resektionen primär nicht resezierbarer Patienten

Bisher wurden ausschließlich Überlegungen angestellt, ob Patienten, die bei vollständiger Berücksichtigung der von der BCLC empfohlenen Resektionskriterien primär nicht

Tabelle 5.5: Analyse der *Advanced Stage*-Patienten

Beurteilung der Kriterien	Anzahl aller Patienten	Anzahl der R0-resezierten Patienten	Anzahl der R1-resezierten Patienten
Pfortaderthrombose	8	2	6
Tumormetastasierung	4	0	4
Child-Stadium A	10	2	8
Erhöhtes Serum-Bilirubin	5	1	4
Portaler Hypertonus	8	2	6
Tumorknotenzahl			
singulär	5	0	5
nicht-singulär	5	2	3
davon multinodular	2	0	2

reseziert werden sollten, möglicherweise aufgrund der bereits partiellen Erfüllung des Kriterienkatalogs reseziert wurden.

Im Rahmen der Diskussion, warum die primär nicht resezierbaren Patienten dennoch einer Operation unterzogen wurden, muss jedoch auch berücksichtigt werden, ob die Resektion aktuell in den letzten Jahren stattgefunden hat oder zu einem früheren Zeitpunkt, zu dem möglicherweise noch andere Empfehlungen zur Resektion gültig waren oder diese noch nicht so konsequent umgesetzt wurden. Die in dieser Arbeit erfassten Resektionen wurden zwischen 1999 und 2011 durchgeführt. Da jedoch nur ein einziger Patient im Jahr 1999 und die meisten Patienten in den Jahren 2010 und 2011 operiert wurden, kann der Zeitpunkt der Operation nicht allein der Grund dafür sein, dass Patienten mittels Tumorresektion behandelt worden sind, obwohl sie die Resektionskriterien nicht vollständig erfüllten.

Eine weitere These wäre, dass nicht ausschließlich die Resektionskriterien der BCLC-Strategie berücksichtigt wurden.

Betrachtet man zunächst die empfohlenen Resektionskriterien des Leitlinienprogramms Onkologie (siehe Abschnitt 1.8.1.1), können nur neun Patienten mit maximal drei Tumorknoten  $< 3$  cm identifiziert werden, von denen wiederum nur sechs Patienten die Kriterien des portalen Hypertonus erfüllten. Hinsichtlich drei Tumorknoten  $> 3$  cm und  $< 5$  cm können 15 Patienten gefunden werden. Bei diesen Patienten müsste dann eine individuelle Entscheidung zur Resektion getroffen werden. Hierzu ist also keine detailliertere Analyse möglich. Für Tumore  $> 5$  cm ergeben sich 34 Patienten, wovon allerdings nur 24 Patienten keinen portalen Hypertonus aufwiesen. Die Leberreserve konnte hier nicht beurteilt werden, weil sich hierzu keine retrospektiven Daten erheben ließen. Von allen Patienten erfüllen also nur insgesamt 30 Patienten die Empfehlungen des Leitlinienprogramms.

Da die bisherigen Überlegungen keine Erklärung für die Auswahl der Patienten zur Resektion lieferten, werden im Folgenden weitere Kriterienkataloge herangezogen, um das in dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv diesbezüglich zu untersuchen.

Chow vergleicht die BCLC-Kriterien, die auch *The American Association for the Study of the Liver* (AASLD) empfiehlt, mit denen der asiatischen Forschungsgruppe *Asia-Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) [Chow, 2012]. Die Kriterien der APASL fordern lediglich, dass bei den HCC-Patienten die Pfortader offen ist. Ist dies gegeben, kann ein Patient grundsätzlich reseziert werden. Alternativ kann der Patient mittels RFA behandelt werden, wenn der Tumor  $< 3$  cm ist. [Chow, 2012]

Im Hinblick auf die Kriterien der APASL werden die 30 Patienten des hier untersuchten Kollektivs, die nach den BCLC-Kriterien keiner Resektion unterzogen werden sollten, analysiert, um zu sehen, ob sie eventuell alternativ die oben genannten Kriterien erfüllen. Hinsichtlich der offenen Pfortader könnten 21 Patienten von den zunächst 30 von der Resektion Ausgeschlossenen nach diesen Kriterien dennoch reseziert werden. Nur neun Patienten hatten eine thrombosierte Pfortader und wären auch nach den Kriterien der APASL von einer Resektion auszuschließen.

Zhao et al. hatten in ihrer Studie resezierte HCC-Patienten mit multifokalem Tumorbefall hinsichtlich der Resektionskriterien nach *University of California, San Francisco* (UCSF) und nach BCLC verglichen. Nach den UCSF-Kriterien können HCC-Patienten mit singulärem Tumor < 6,5 cm, mit maximal drei Tumoren jeweils < 4,5 cm oder einer Gesamttumogröße < 8 cm reseziert werden [Duffy et al., 2007]. Zhao et al. fanden heraus, dass Patienten, die die UCSF-Kriterien zur Resektion erfüllten, seltener an Tumoren in höheren Tumorstadien litten, das Überleben in den ersten drei Monaten besser war und der Resektionsrand häufiger über 0,5 cm betrug [Zhao et al., 2012a]. Hinsichtlich der Invasivität und Komplexität des chirurgischen Eingriffs machte es keinen Unterschied, ob die Patienten zusätzlich die BCLC-Kriterien eines frühen Tumorstadiums (Stadium A) erfüllten oder nicht [Zhao et al., 2012a]. Zhao et al. rechtfertigten damit, dass HCC-Patienten mit multifokalem Tumorbefall von einer Tumorresektion profitieren und demnach die Kriterien zur Resektion erweitert werden müssten [Zhao et al., 2012a].

Deshalb soll das hier untersuchte Patientenkollektiv nun auch für die UCSF-Kriterien betrachtet werden. Von allen Patienten könnten nach den UCSF-Kriterien ebenfalls etwa die Hälfte der Patienten reseziert werden. Interessant ist nun, ob die 30 Patienten, welche die BCLC-Kriterien nicht erfüllten und demnach nicht reseziert werden sollten, nach den Kriterien der UCSF dennoch reseziert werden könnten. Dies betrifft lediglich elf Patienten. Die übrigen 19 Patienten sollten hiernach keiner Tumorresektion unterzogen werden.

#### 5.4.4 Klinische Relevanz der Resektionskriterien

Die Resektionsfähigkeit eines Patienten sollte grundsätzlich in einem interdisziplinären Team, zum Beispiel in einem sogenannten *Tumorboard*, besprochen und dann anhand der allgemein gültigen Resektionskriterien beurteilt und danach das weitere Vorgehen entschieden werden [Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche

Krebshilfe, AWMF), 2013]. In Deutschland finden vor allem die Resektionsempfehlungen der BCLC und der Deutschen Krebsgesellschaft Anwendung. Dennoch muss die endgültige Entscheidung zur Resektion immer individuell und interdisziplinär getroffen werden. Hierdurch könnte in Zukunft möglicherweise die Anzahl an R1-Resektionen gesenkt beziehungsweise ein Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Patienten hinsichtlich *Outcome* aufgezeigt und der Resektionsstatus damit als Prognosefaktor bestätigt werden.

Andererseits stellt sich die Frage, ob aufgrund des vergleichbaren *Outcome* der R0- und R1-resezierten Patienten die gängigen Resektionskriterien erweitert werden sollten und zum Beispiel Child-Stadium, die Tumorknotenzahl und ein portaler Hypertonus detaillierter untergliedert oder nicht so konsequent in die Auswahlkriterien aufgenommen werden sollten, da auch Patienten mit einem portalen Hypertonus und nicht-singulären Tumoren erfolgreich reseziert werden konnten und kein signifikanter Unterschied im *Outcome* zwischen R0- und R1-resezierten Patienten festzustellen war.

In einer Studie mit resezierten HCC-Patienten der BCLC-Stufe A teilten Santambrogio et al. ihr Patientenkollektiv in vier Gruppen ein. Gruppe A1 bestand aus Patienten mit einem singulären Tumor < 5 cm, Child A, normalem Bilirubin und ohne portalen Hypertonus. Patienten der Gruppe A2 hatten ebenso einen singulären Tumor < 5 cm, Child A, ein normales Bilirubin, jedoch einen portalen Hypertonus. Gruppe-A3-Patienten wiesen zusätzlich zum portalen Hypertonus auch erhöhte Bilirubin-Werte auf. Gruppe A4 bestand aus Patienten mit zwei oder drei HCC-Knoten von jeweils < 3 cm und Child A oder B. Da Santambrogio et al. ausschließlich AFP als unabhängigen Einflussfaktor auf das Überleben identifizieren konnten, schlugen sie vor, den AFP-Wert in die BCLC-Klassifikation aufzunehmen und würden demnach in der Stufe A nur noch zwei Gruppen unterscheiden – eine mit normalem und eine mit erhöhtem AFP. Die bisherigen Gruppe-A2-Patienten mit portalem Hypertonus hatten ihrer Studie nach einen Vorteil durch die Resektion mit gutem Überleben, wenn der AFP-Wert normal war. [Santambrogio et al., 2012]

Betrachtet man die Kontraindikationen für eine Resektion wie maligne Gefäßinvasion, portaler Hypertonus und multifokalen Tumorbefall (siehe Abschnitt 1.8.1.1), ist in einigen Studien belegt, dass diese Faktoren eine Resektion nicht unbedingt ausschließen und auch Patienten, die diese Faktoren aufweisen, hinsichtlich ihres *Outcome* von einer Tumorresektion profitieren können. Der portale Hypertonus stellte nach Ishizawa et al. und Rahbari et al. keine Kontraindikation dar [Ishizawa et al., 2008] [Rahbari et al., 2011]. Ebenso erfolgreiche Ergebnisse konnten für einen multifokalen Tumorbefall verzeichnet

werden [Ishizawa et al., 2008] [Truty and Vauthey, 2010] [Rahbari et al., 2011]. Patienten mit multifokalem HCC hatten einen Vorteil von einer Tumorresektion, wenn sie eine gute Leberfunktion besaßen [Ho et al., 2009]. Auch eine maligne Gefäßinvasion wäre kein Ausschlusskriterium für eine Resektion [Truty and Vauthey, 2010] [Agrawal and Belghiti, 2011]. Aufgrund dieser Studienergebnisse sollten generell die Kontraindikationen der Tumorresektion bei HCC-Patienten relativiert und neu formuliert werden. Dennoch sollten diese Hochrisiko-Patienten mit großen oder multifokalen Tumoren oder maligner Gefäßinvasion sorgfältig im Rahmen einer multidisziplinären präoperativen Betrachtung ausgewählt werden, um durch eine Tumorresektion ein gutes *Outcome* zu erzielen [Truty and Vauthey, 2010].

## 5.5 Zusammenfassung zur klinischen Relevanz der ermittelten Ergebnisse

Hinsichtlich der in dieser Arbeit ermittelten Prognosefaktoren ist zu überlegen, ob anhand der erhobenen Einflussfaktoren wie multiple Tumorherde und portaler Hypertonus sowie verschiedene Laborparameter wie aPTT, CRP, alkalische Phosphatase, Hämoglobin und Lipase die Patienten zur Resektion sorgfältiger ausgewählt und einige Patienten möglicherweise anderen Therapien zugeführt werden sollten. Möglicherweise könnten Faktoren wie der CRP-Wert und eventuell auch die alkalische Phosphatase und der AFP-Wert in weiteren Studien als Ansatz für eine Erweiterung und Reevaluierung der Resektionskriterien dienen. Eventuell sollte dabei auch eine genauere Untergliederung bereits bestehender Resektionskriterien, das Child-Stadium, die Tumorknotenzahl und Tumorgröße sowie der portale Hypertonus überdacht werden.

Die Entscheidung zur Resektion eines HCC-Patienten sollte, basierend auf den Empfehlungen der BCLC und des Leitlinienprogramms der Deutschen Krebsgesellschaft, interdisziplinär und für jeden Patienten individuell getroffen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit können allerdings keine gezielten Empfehlungen für neue und erweiterte Resektionskriterien hinsichtlich Tumorknotenzahl oder anderen Faktoren gegeben werden. Hierzu sind weiterführende Studien, möglichst in einem größeren Patientenkollektiv und in prospektiven Datenerhebungen über einen längeren Zeitraum nötig. Die hier ermittelten Überlegungen und Prognosefaktoren können jedoch für eine derartige Analyse als Anhaltspunkte dienen.



## 6 Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit. Oft liegt eine chronische Lebererkrankung in Form einer Leberzirrhose zugrunde, weshalb bei diesen Patienten in einem sechsmonatigen Abstand eine *Surveillance*-Untersuchung mittels Lebersonographie und eventuell einer ergänzend durchgeführten Serum-AFP-Bestimmung erfolgen sollte. Häufige Ursachen der Karzinogenese stellen eine Infektion mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus sowie ein chronischer Alkoholabusus dar. Pathogenetisch kommt es beim HCC durch Hochregulation von proangiogenetischen Molekülen und Wachstumsfaktoren zu einer für das HCC typischen Hypervaskularisierung des Tumors und einer malignen Gefäßinvasion durch den Tumor. Kurative Therapieansätze bestehen in einer Tumorresektion, der Lebertransplantation und einer perkutanen Tumorablation.

Die Resektion stellt nach wie vor die Therapie erster Wahl für Patienten im Child-Pugh-Stadium A oder B mit singulärem Tumorbefall, normalem Serum-Bilirubin und ohne portalen Hypertonus dar. Alle 59 HCC-Patienten des in dieser Arbeit betrachteten Kollektivs wurden leberteilreseziert und anhand ihres Resektionsstatus nach R0- und R1-Resektion in zwei Gruppen aufgeteilt. In einem ersten Schritt wurden diese beiden Resektionsgruppen bezüglich ihres *Outcome* hinsichtlich *Overall Survival* (OS), *Recurrence Free Survival* (RFS) und *Time To Recurrence* (TTR) verglichen. In einem zweiten und dritten Schritt sollten sowohl im gesamten Patientenkollektiv wie auch im Rahmen von gebildeten Subgruppen mögliche Prognosefaktoren für OS, RFS und TTR aufgedeckt werden. Dies könnte künftig eventuell eine bessere Auswahl der Patienten für die Resektion ermöglichen und damit das *Outcome* von resezierten HCC-Patienten verbessern.

Der Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten hinsichtlich OS, RFS und TTR ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Resektionsstatus hat wider Erwarten in dem hier untersuchten Patientenkollektiv keinen Einfluss auf das *Outcome*, den andere Studien allerdings aufgezeigt haben. Möglicherweise sind die hier untersuchten Patienten sehr gut für die Resektion ausgewählt worden, wodurch alle ein vergleichbares *Outcome* hatten.

Die Evaluierung von Prognosefaktoren ergab für das OS die Tumorknotenzahl, den

portalen Hypertonus und die aPTT, für das RFS die Tumorknotenzahl, den portalen Hypertonus, das CRP, die alkalische Phosphatase, das Hämoglobin sowie die Lipase und für die TTR die Tumorknotenzahl und das Hämoglobin als Prognosefaktoren. Hierdurch ergibt sich die Überlegung, dass möglicherweise zusätzlich zu den bereits bestehenden Ausschlusskriterien für die Resektion noch weitere Faktoren aufgenommen werden sollten, um das Überleben der zur Resektion ausgewählten Patienten zu verbessern und Rezidive zu vermeiden.

Die Subgruppenanalyse zeigte in den Patientengruppen mit portalem Hypertonus und mit einem AFP-Wert  $> 400 \text{ ng/ml}$  einen signifikanten Unterschied zwischen R0- und R1-resezierten Patienten im OS, im RFS und/oder der TTR. Patienten mit einem portalen Hypertonus sollten demnach möglicherweise konsequenter von einer Resektion ausgeschlossen werden beziehungsweise das AFP ergänzend zu den bereits genannten Faktoren, die in die Auswahlkriterien der Resektion aufgenommen werden sollten, mit einbezogen werden.

Betrachtet man die Resektionskriterien der BCLC, stellt man fest, dass diese nur von etwa der Hälfte der Patienten erfüllt werden. Daher wurden die Resektionskriterien für dieses Patientenkollektiv analysiert und mit Studien, die andere Kriteriensysteme verwenden oder verschiedene Kriteriensysteme gegenüberstellen, verglichen. Demnach würden im hier betrachteten Patientenkollektiv 30 Patienten die Empfehlungen des Leitlinienprogramms Onkologie erfüllen. Nur neun Patienten müssten gemäß den Resektionskriterien der *Asia-Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL) ausgeschlossen werden und 19 Patienten nach den Kriterien der UCSF. Durch diese Erkenntnisse ergeben sich für die Resektionskriterien bisher zwei Möglichkeiten. Zum einen könnten die BCLC-Kriterien konsequenter eingehalten werden, um generell R1-Resektionen zu vermeiden. Alternativ könnte aufgrund des geringen Unterschiedes im *Outcome* zwischen R0- und R1-resezierten Patienten die Resektionskriterien erweitert werden und zum Beispiel für das Child-Pugh-Stadium, die Tumorknotenzahl und den portalen Hypertonus detaillierter untergliedert oder insgesamt gelockert werden. Es ist sogar zu überlegen, die Kontraindikationen für eine Resektion, wie zum Beispiel ein portaler Hypertonus oder ein multifokaler Tumorbefall, zu relativieren.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die ermittelten Prognosefaktoren in weiterführenden Studien mit einem größeren, prospektiv beobachteten Patientenkollektiv reevaluiert und verifiziert werden sollten. Außerdem sollten die Resektionskriterien anhand von Prognosefaktoren weiter untersucht und in einem ebenfalls größeren prospektiv beobachteten Patientenkollektiv weiter geklärt werden.

Letztendlich dienen alle Prognosefaktoren und Resektionskriterien lediglich als Unterstützung und Empfehlung. Die endgültige Entscheidung, ob eine Tumorresektion tatsächlich durchgeführt wird oder nicht, muss jedoch für jeden Patienten individuell und in interdisziplinärer Absprache getroffen werden.



## Literaturverzeichnis

- Abdel-Wahab, M., El-Husseiny, T. S., El Hanafy, E., El Shobary, M., and Hamdy, E. (2010). Prognostic factors affecting survival and recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Langenbecks Archives of Surgery*, 395(6):625–632.
- Agrawal, S. and Belghiti, J. (2011). Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Annals of Surgery*, 253(4):656–665.
- American Joint Committee on Cancer (2010). AJCC Cancer Staging Manual - Liver. *AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition*, pages 191–195.
- Arnaoutakis, D. J., Mavros, M. N., Shen, F., Alexandrescu, S., Firoozmand, A., Popescu, I., Weiss, M., Wolfgang, C. L., Choti, M. A., and Pawlik, T. M. (2013). Recurrence Patterns and Prognostic Factors in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Liver: A Multi-Institutional Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. DOI: 10.1245/s10434-013-3211-3, Online ISSN: 1534-4681.
- Breitenstein, S., Dimitroulis, D., Petrowsky, H., Puhan, M. A., Mullhaupt, B., and Clavien, P. A. (2009). Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *British Journal of Surgery*, 96(9):975–981.
- Bruix, J. and Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*, 53(3):1020–1022.
- Brunt, E. M. (2000). Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*, 31(1):241–246.
- Chau, G. Y., Lui, W. Y., Tsay, S. H., King, K. L., Loong, C. C., Chiu, J. H., Wu, C. W., and P'Eng F. K. (1997). Prognostic significance of surgical margin in hepatocellular carcinoma resection: an analysis of 165 Childs' A patients. *Journal of Surgical Oncology*, 66(2):122–126.

- Choi, G. H., Park, J. Y., Hwang, H. K., Kim, D. H., Kang, C. M., Choi, J. S., Park, Y. N., Kim do, Y., Ahn, S. H., Han, K. H., Chon, C. Y., and Lee, W. J. (2011). Predictive factors for long-term survival in patients with clinically significant portal hypertension following resection of hepatocellular carcinoma. *Liver International*, 31(4):485–493.
- Chow, P. K. (2012). Resection for hepatocellular carcinoma: is it justifiable to restrict this to the American Association for the Study of the Liver/Barcelona Clinic for Liver Cancer criteria? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(3):452–457.
- Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., Ercolani, G., Terzi, E., Bolondi, L., Zanello, M., and Pinna, A. D. (2012). Conditional survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Clinical Cancer Research*, 18(16):4397–4405.
- Delis, S. G., Bakoyiannis, A., Tassopoulos, N., Athanassiou, K., Kechagias, A., Kelekis, D., Madariaga, J., and Dervenis, C. (2009). Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma in the era of UCSF criteria. *The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 11(7):551–558.
- Duffy, J. P., Vardanian, A., Benjamin, E., Watson, M., Farmer, D. G., Ghobrial, R. M., Lipshutz, G., Yersiz, H., Lu, D. S., Lassman, C., Tong, M. J., Hiatt, J. R., and Busuttil, R. W. (2007). Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Annals of Surgery*, 246(3):502–511.
- El-Serag, H. B. and Rudolph, K. L. (2007). Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132(7):2557–2576.
- Forner, A., Llovet, J. M., and Bruix, J. (2012). Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 379(9822):1245–1255.
- Giannini, E. G., Savarino, V., Farinati, F., Ciccarese, F., Rapaccini, G., Marco, M. D., Benvegnu, L., Zoli, M., Borzio, F., Caturelli, E., Chiaramonte, M., and Trevisani, F. (2013). Influence of clinically significant portal hypertension on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Liver International*, 33(10):1594–1600.
- Hashimoto, K., Ikeda, Y., Korenaga, D., Tanoue, K., Hamatake, M., Kawasaki, K., Yamaoka, T., Iwatani, Y., Akazawa, K., and Takenaka, K. (2005). The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 103(9):1856–1864.
- Herold, G. (2010). *Innere Medizin*, pages 531–533. Dr. med. Gerd Herold.

- Hidaka, M., Takatsuki, M., Soyama, A., Tanaka, T., Muraoka, I., Hara, T., Kuroki, T., Kanematsu, T., and Eguchi, S. (2012). Intraoperative portal venous pressure and long-term outcome after curative resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*, 99(9):1284–1289.
- Ho, M. C., Huang, G. T., Tsang, Y. M., Lee, P. H., Chen, D. S., Sheu, J. C., and Chen, C. H. (2009). Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Annals of Surgical Oncology*, 16(4):848–855.
- Huang, L., Li, J., Yan, J., Cao, J., Liu, C., Zhang, X., Wu, M., and Yan, Y. (2013). Early recurrence after curative resection in oligonodular hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 60(121):28–31.
- Huo, T. I., Hsu, C. Y., Huang, Y. H., Su, C. W., Lin, H. C., Lee, R. C., Chiou, Y. Y., Chiang, J. H., Lee, P. C., and Lee, S. D. (2010). Prognostic prediction across a gradient of total tumor volume in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *BioMed Central Gastroenterology*, 10:146.
- Ikai, I., Arii, S., Kojiro, M., Ichida, T., Makuuchi, M., Matsuyama, Y., Nakanuma, Y., Okita, K., Omata, M., Takayasu, K., and Yamaoka, Y. (2004). Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*, 101(4):796–802.
- Imamura, H., Matsuyama, Y., Tanaka, E., Ohkubo, T., Hasegawa, K., Miyagawa, S., Sugawara, Y., Minagawa, M., Takayama, T., Kawasaki, S., and Makuuchi, M. (2003). Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Journal of Hepatology*, 38(2):200–207.
- Ishizawa, T., Hasegawa, K., Aoki, T., Takahashi, M., Inoue, Y., Sano, K., Imamura, H., Sugawara, Y., Kokudo, N., and Makuuchi, M. (2008). Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 134(7):1908–1916.
- Jang, J. W., Oh, B. S., Kwon, J. H., You, C. R., Chung, K. W., Kay, C. S., and Jung, H. S. (2012). Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma. *Cytokine*, 60(3):686–693.
- Kai, K., Miyoshi, A., Kitahara, K., Miyazaki, K., Noshiro, H., and Tokunaga, O. (2012). Usual and Unusual Gross Appearance of Hepatocellular Carcinomas. In Lau, W.-Y., editor, *Hepatocellular Carcinoma – Clinical Research*, pages 155–180. InTech.

- Kaseb, A. (2013). Medical Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings*, pages 48–49.
- Kettenbach, J., Blum, M., Kilanowicz, E., Schwaighofer, S. M., and Lammer, J. (2004). Perkutane Radiofrequenzablation von Leberzellkarzinomen: eine aktuelle Übersicht. *Radiologe*, 44(4):330–338.
- Kim, H., Park, M. S., Park, Y. N., Kim, K. S., Choi, J. S., Ahn, S. H., Han, K. H., Kim, M. J., and Kim, K. W. (2009). Preoperative radiologic and postoperative pathologic risk factors for early intra-hepatic recurrence in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative resection. *Yonsei Medical Journal*, 50(6):789–795.
- Kim, J. M., Kwon, C. H., Joh, J. W., Park, J. B., Ko, J. S., Lee, J. H., Kim, S. J., and Park, C. K. (2013). The effect of alkaline phosphatase and intrahepatic metastases in large hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 11:40.
- Kinoshita, A., Onoda, H., Takano, K., Imai, N., Saeki, C., Fushiya, N., Miyakawa, Y., Nishino, H., and Tajiri, H. (2012). Pretreatment serum C-reactive protein level predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Medical Oncology*, 29(4):2800–2808.
- Kolligs, F. T., Hoffmann, R. T., op den Winkel, M., Bruns, C. J., Herrmann, K., Jakobs, T. F., Lamerz, R., Trumm, C., Zech, C. J., Wilkowski, R., and Graeb, C. (2010). Diagnose und multimodale Therapie des hepatzellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48(2):274–288.
- Kubo, S., Takemura, S., Sakata, C., Urata, Y., and Uenishi, T. (2013). Adjuvant therapy after curative resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus. *Liver Cancer*, 2(1):40–46.
- Lau, W. Y., Leung, T. W., Ho, S. K., Chan, M., Machin, D., Lau, J., Chan, A. T., Yeo, W., Mok, T. S., Yu, S. C., Leung, N. W., and Johnson, P. J. (1999). Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet*, 353(9155):797–801.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2013). Diagnostik und Therapie des hepatzellulären Karzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie*, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

- Levy, I. and Sherman, M. (2002). Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*, 50(6):881–885.
- Li, S. H., Wei, W., Guo, R. P., Shi, M., Guo, Z. X., Chen, Z. Y., Xiao, C. Z., Cai, M. Y., and Zheng, L. (2013). Long-term outcomes after curative resection for patients with macroscopically solitary hepatocellular carcinoma without macrovascular invasion and an analysis of prognostic factors. *Medical Oncology*, 30(4):696.
- Llovet, J. M., Ducreux, M., Lencioni, R., Di Bisceglie, A., Galle, P., Dufour, J., Greten, T., Raymond, E., Roskams, T., De Baere, T., and Mazzaferro, V. (2012). EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 56(4):908–943.
- Llovet, J. M., Schwartz, M., and Mazzaferro, V. (2005). Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, 25(2):181–200.
- Lorenzo, C. S., Limm, W. M., Lurie, F., and Wong, L. L. (2005). Factors affecting outcome in liver resection. *HPB (Oxford)*, 7(3):226–230.
- Matsui, Y., Terakawa, N., Satoi, S., Kaibori, M., Kitade, H., Takai, S., Kwon, A. H., and Kamiyama, Y. (2007). Postoperative outcomes in patients with hepatocellular carcinomas resected with exposure of the tumor surface: clinical role of the no-margin resection. *Archives of Surgery*, 142(7):596–602.
- Nara, S., Shimada, K., Sakamoto, Y., Esaki, M., Kishi, Y., Kosuge, T., and Ojima, H. (2012). Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies. *Surgery*, 151(4):526–536.
- Nishikawa, H., Arimoto, A., Wakasa, T., Kita, R., Kimura, T., and Osaki, Y. (2013a). Pre-treatment C-reactive protein as a prognostic factor for recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, 33(3):1181–1188.
- Nishikawa, H., Osaki, Y., Takeda, H., Sakamoto, A., Saito, S., Nishijima, N., Nasu, A., Arimoto, A., Kita, R., and Kimura, T. (2013b). Effect of body mass index on survival after curative therapy for non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 22(2):173–181.
- Oh, B. S., Jang, J. W., Kwon, J. H., You, C. R., Chung, K. W., Kay, C. S., Jung, H. S., and Lee, S. (2013). Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BioMed Central Cancer*, 13:78.

- Park, J. H., Koh, K. C., Choi, M. S., Lee, J. H., Yoo, B. C., Paik, S. W., Rhee, J. C., and Joh, J. W. (2006). Analysis of risk factors associated with early multinodular recurrences after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Surgery*, 192(1):29–33.
- Poon, R. T., Fan, S. T., Ng, I. O., and Wong, J. (2000). Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Annals of Surgery*, 231(4):544–551.
- Poon, R. T., Ng, I. O., Fan, S. T., Lai, E. C., Lo, C. M., Liu, C. L., and Wong, J. (2001). Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort. *Journal of Clinical Oncology*, 19(12):3037–3044.
- Portolani, N., Coniglio, A., Ghidoni, S., Giovanelli, M., Benetti, A., Tiberio, G. A., and Giulini, S. M. (2006). Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Annals of Surgery*, 243(2):229–235.
- Rahbari, N. N., Mehrabi, A., Mollberg, N. M., Muller, S. A., Koch, M., Buchler, M. W., and Weitz, J. (2011). Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Annals of Surgery*, 253(3):453–469.
- Renz-Polster, H. and Krautzig, S. (2008). *Basislehrbuch Innere Medizin*, pages 668–669. Elsevier Urban & Fischer, 4th edition.
- Sala, M., Fuster, J., Llovet, J. M., Navasa, M., Sole, M., Varela, M., Pons, F., Rimola, A., Garcia-Valdecasas, J. C., Bru, C., and Bruix, J. (2004). High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transplantation*, 10(10):1294–1300.
- Santambrogio, R., Opocher, E., Costa, M., Barabino, M., Zuin, M., Bertolini, E., De Filippi, F., and Bruno, S. (2012). Hepatic resection for "BCLC stage A"hepatocellular carcinoma. The prognostic role of alpha-fetoprotein. *Annals of Surgical Oncology*, 19(2):426–434.
- Schmale, I. (2013). Kein Durchbruch beim Leberzellkarzinom - Transplantation und Resektion bleiben essenziell. *Onkologische Welt*, 2013(3):131.
- Schnitzbauer, A. A., Zuelke, C., Graeb, C., Rochon, J., Bilbao, I., Burra, P., de Jong, K. P., Duvoux, C., Kneteman, N. M., Adam, R., Bechstein, W. O., Becker, T., Beckebaum, S., Chazouilleres, O., Cillo, U., Colledan, M., Fandrich, F., Gugenheim, J., Hauss, J. P., Heise, M., Hidalgo, E., Jamieson, N., Konigsrainer, A., Lamby, P. E., Lerut, J. P., Makisalo, H.,

- Margreiter, R., Mazzaferro, V., Mutzbauer, I., Otto, G., Pageaux, G. P., Pinna, A. D., Pirenne, J., Rizell, M., Rossi, G., Rostaing, L., Roy, A., Turrion, V. S., Schmidt, J., Troisi, R. I., van Hoek, B., Valente, U., Wolf, P., Wolters, H., Mirza, D. F., Scholz, T., Steininger, R., Soderdahl, G., Strasser, S. I., Jauch, K. W., Neuhaus, P., Schlitt, H. J., and Geissler, E. K. (2010). A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 10:190.
- Schwartz, M., Roayaie, S., and Konstadoulakis, M. (2007). Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nature Clinical Practice Oncology*, 4(7):424–432.
- Shi, M., Guo, R. P., Lin, X. J., Zhang, Y. Q., Chen, M. S., Zhang, C. Q., Lau, W. Y., and Li, J. Q. (2007). Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 245(1):36–43.
- Shirabe, K., Shimada, M., Gion, T., Hasegawa, H., Takenaka, K., Utsunomiya, T., and Sugimachi, K. (1999). Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *Journal of The American College of Surgeons*, 188(3):304–309.
- Shirabe, K., Wakiyama, S., Gion, T., Motomura, K., Koyanagi, T., Sakamoto, S., and Nagai, T. (2007). Clinicopathological risk factors linked to recurrence pattern after curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma—results of 152 resected cases. *Hepatogastroenterology*, 54(79):2084–2087.
- Sieghart, W., Pinter, M., Hucke, F., Graziadei, I., Schoniger-Hekele, M., Muller, C., Vogel, W., Trauner, M., and Peck-Radosavljevic, M. (2013). Single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 57(6):2224–2234.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators (2000). Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 31(4):840–845.
- Truty, M. J. and Vauthey, J. N. (2010). Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Annals of Surgical Oncology*, 17(5):1219–1225.

- Wang, S. N., Chuang, S. C., and Lee, K. T. (2013). Efficacy of sorafenib as adjuvant therapy to prevent early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgery: A pilot study. *Hepatology Research*.
- Wang, S. N., Lee, K. T., and Ker, C. G. (2010). Leptin in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 16(46):5801–5809.
- Wang, X. M., Yang, L. Y., Guo, L., Fan, C., and Wu, F. (2009). p53-induced RING-H2 protein, a novel marker for poor survival in hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Cancer*, 115(19):4554–4563.
- Yan, T., Zhao, J. J., Bi, X. Y., Zhao, H., Huang, Z., Li, Z. Y., Zhou, J. G., Li, Y., Li, C., Cai, J. Q., and Zhao, P. (2013). Prognosis of hepatocellular carcinoma: a study of 832 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, Chinese Journal of Oncology*, 35(1):54–58.
- Yang, J. D. and Roberts, L. R. (2010). Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 7(8):448–458.
- Yao, F. (2013). Expanding Criteria for Transplantation: Where Do We Stand with Down Staging? *Gastrointestinal Cancers Symposium Proceedings*, pages 45–47.
- Yu, M. C., Chan, K. M., Lee, C. F., Lee, Y. S., Eldeen, F. Z., Chou, H. S., Lee, W. C., and Chen, M. F. (2011). Alkaline phosphatase: does it have a role in predicting hepatocellular carcinoma recurrence? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(8):1440–1449.
- Zhao, W. C., Yang, N., Zhu, N., Zhang, H. B., Fu, Y., Zhou, H. B., Cai, W. K., Chen, B. D., and Yang, G. S. (2012a). Patients with multiple hepatocellular carcinomas within the UCSF criteria have outcomes after curative resection similar to patients within the BCLC early-stage criteria. *World Journal of Surgery*, 36(8):1811–1823.
- Zhao, W. C., Zhang, H. B., Yang, N., Fu, Y., Qian, W., Chen, B. D., Fan, L. F., and Yang, G. S. (2012b). Preoperative predictors of short-term survival after hepatectomy for multinodular hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 18(25):3272–3281.
- Zheng, Z., Zhou, L., Gao, S., Yang, Z., Yao, J., and Zheng, S. (2013). Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Medical Sciences*, 10(6):653–664.
- Zhou, Y., Si, X., Wu, L., Su, X., Li, B., and Zhang, Z. (2011). Influence of viral hepatitis status on prognosis in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *World Journal of Surgical Oncology*, 9:108.

- Zhou, Y. M., Yang, J. M., Li, B., Yin, Z. F., Xu, F., Wang, B., Xu, W., and Kan, T. (2010). Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 9(1):33–37.



# Abbildungsverzeichnis

1.1	Diagnostischer Algorithmus . . . . .	4
1.2	BCLC-Staging und Behandlungsstrategien . . . . .	10
4.1	<i>Overall Survival</i> – Überlebensraten . . . . .	51
(a)	1-Jahresüberlebensrate . . . . .	51
(b)	2-Jahresüberlebensrate . . . . .	51
(c)	5-Jahresüberlebensrate . . . . .	51
(d)	Gesamtüberlebensrate . . . . .	51
4.2	<i>Recurrence Free Survival</i> – rezidivfreie Überlebensraten . . . . .	53
(a)	rezidivfreie 1-Jahresüberlebensrate . . . . .	53
(b)	rezidivfreie 2-Jahresüberlebensrate . . . . .	53
(c)	rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate . . . . .	53
(d)	rezidivfreie Gesamtüberlebensrate . . . . .	53
4.3	<i>Time To Recurrence</i> – rezidivfreie Überlebensraten . . . . .	55
(a)	Rezidivrate im 1. Jahr . . . . .	55
(b)	Rezidivrate im 2. Jahr . . . . .	55
(c)	Rezidivrate im 5. Jahr . . . . .	55
(d)	Rezidivrate im gesamten Beobachtungszeitraum . . . . .	55
4.4	Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : Tumorknotenzahl . . . . .	58
4.5	Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : Portaler Hypertonus . . . . .	60
4.6	Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : aPTT . . . . .	61
4.7	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Tumorknotenzahl . . . . .	63
4.8	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Portaler Hypertonus . . . . .	64
4.9	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : CRP . . . . .	65
4.10	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Alkalische Phosphatase . . . . .	67
4.11	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Hämoglobin . . . . .	68
4.12	Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Lipase . . . . .	70
4.13	Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : Tumorknotenzahl . . . . .	71
4.14	Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : Hämoglobin . . . . .	74
4.15	Subgruppe mit portalem Hypertonus zum <i>Overall Survival</i> . . . . .	77
4.16	Subgruppe mit portalem Hypertonus zum <i>Recurrence Free Survival</i> . . . . .	78

4.17 Subgruppe mit AFP-Wert > 400 ng/ml zum <i>Recurrence Free Survival</i> . . . . .	80
4.18 Subgruppe mit AFP-Wert > 400 ng/ml zum <i>Time To Recurrence</i> . . . . .	81

# Tabellenverzeichnis

1.1	Tumorstadien nach TNM	6
1.2	BCLC-Stadien	7
1.3	Kriterien des CLIP-Score	8
1.4	Kriterien und Stadieneinteilung nach Okuda	8
1.5	Child-Pugh-Score	9
1.6	Ausschlusskriterien für die RFA	17
3.1	Retrospektiv erhobene Daten	23
3.2	Retrospektiv erhobene präoperative Laborparameter	25
3.3	Prä- und postoperative Medikation	26
3.4	Vergleich von R0- und R1-resezierten Patienten	28
4.1	Ätiologische Faktoren	31
4.2	Prä- und postoperative Tumortherapie	33
4.3	Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter im gesamten Patientenkollektiv	34
4.4	Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R0-Patienten	36
4.5	Deskriptive Beurteilung erhobener Laborparameter der R1-Patienten	38
4.6	Tumorbezogene Daten der präoperativen Bildgebungsanalyse im Gruppenvergleich	43
4.7	Histologische Befunde	44
4.8	Betrachtung des Patientenkollektivs anhand der Tumorstadien nach TNM	44
4.9	Beurteilung des Differenzierungsgrades	45
4.10	Vergleich anhand der BCLC-Stadien	46
4.11	Vergleich anhand des CLIP-Score	46
4.12	Ermittelte Begleiterkrankungen	48
4.13	<i>Overall Survival</i>	50
4.14	<i>Recurrence Free Survival</i>	52
4.15	<i>Time To Recurrence</i>	54
4.16	Evaluerte allgemeine Prognosefaktoren	57
4.17	Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : Tumorknotenzahl	58

---

4.18 Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : Portaler Hypertonus . . . . .	60
4.19 Prognosefaktor für <i>Overall Survival</i> : aPTT . . . . .	61
4.20 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Tumorknotenzahl . . . . .	63
4.21 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Portaler Hypertonus . . . . .	64
4.22 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : CRP . . . . .	65
4.23 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Alkalische Phosphatase . . . . .	67
4.24 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Hämoglobin . . . . .	68
4.25 Prognosefaktor für <i>Recurrence Free Survival</i> : Lipase . . . . .	70
4.26 Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : Tumorknotenzahl . . . . .	71
4.27 Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : CRP . . . . .	72
4.28 Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : GOT . . . . .	73
4.29 Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : GPT . . . . .	73
4.30 Prognosefaktor für <i>Time To Recurrence</i> : Hämoglobin . . . . .	74
4.31 Faktoren zur Subgruppen-Analyse . . . . .	76
4.32 Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich <i>Overall Survival</i> . . . . .	77
4.33 Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit portalem Hypertonus hinsichtlich <i>Recurrence Free Survival</i> . . . . .	78
4.34 Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit AFP > 400 ng/ml hinsichtlich <i>Recurrence Free Survival</i> . . . . .	80
4.35 Verifizierung des Ergebnisses der Subgruppen-Analyse der Patienten mit AFP > 400 ng/ml hinsichtlich <i>Time To Recurrence</i> . . . . .	81
5.1 Analyse aller Patienten hinsichtlich der Resektionskriterien . . . . .	96
5.2 Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach den BCLC-Stadien . . . . .	97
5.3 Analyse der <i>Early Stage</i> -Patienten . . . . .	98
5.4 Analyse der <i>Intermediate Stage</i> -Patienten . . . . .	98
5.5 Analyse der <i>Advanced Stage</i> -Patienten . . . . .	99

# Abkürzungsverzeichnis

AASLD	<i>The American Association for the Study of the Liver</i>
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACVB	Aortocoronarer Venen-Bypass
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
APASL	<i>Asia-Pacific Association for the Study of the Liver</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Group
BMI	Body Mass Index
CA 15-3	<i>Cancer-Antigen 15-3</i>
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratinfragment 21-1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Thyroxin
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAI	Hepatitis Aktivitäts-Index

---

HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCT	Hydrochlorothiazid
HCV	Hepatitis C-Virus
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
NAFL	Nichtalkoholische Fettleberkrankheit
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NLR	<i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
PS	<i>performance status</i> (Maß für das Auftreten von Symptomen)
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
R0	Resektionsstatus 0 (mikroskopisch und makroskopisch vollständige Tumorresektion)
R1	Resektionsstatus 1 (mikroskopisch nachgewiesener Resttumor)
R2	Resektionsstatus 2 (makroskopisch nachgewiesener Resttumor)
RFA	Radiofrequenzablation
RFS	<i>Recurrence Free Survival</i> (rezidivfreies Überleben)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

TNM	Tumorstadien-Einteilung, die sich an drei Facetten orientiert: Beschreibung des Primärtumors (T: Tumor), Lymphknotenmetastasen (N: Nodes) und Fernmetastasen (M: Metastasen)
TSH	Thyreоidea stimulierendes Hormon
TTR	<i>Time To Recurrence</i> (Zeit bis zum Rezidiv)
UCSF	<i>University of California, San Francisco</i>



# Danksagung

Besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Kolligs dafür, zu diesem interessanten Thema einen Beitrag leisten zu dürfen und meine Doktorarbeit in einer sehr motivierten Abteilung durchführen zu können. Insbesondere möchte ich für seine persönliche und fachliche Unterstützung danken.

Ein herzlicher Dank gilt auch Dr. med. Laura Schmidt für die engagierte Betreuung, die entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Für die Unterstützung hinsichtlich Datenerhebung und -verarbeitung bedanke ich mich besonders bei Barbara Rauch und Gundula Straub-Rahmig.

Zudem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für ihren Rückhalt und ihre Motivierung bedanken.