

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

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

**Transarterielle Chemoembolisation
des Hepatozellulären Karzinoms:
Validierung von etablierten Staging Systemen und
Entwicklung eines neuen Prognosemodells**

Dissertation

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

vorgelegt von

Philip op den Winkel

aus

Bochum

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Thomas Kolligs

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Knösel

Priv. Doz. Dr. med. Lars Lindner

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2015

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	2
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.3	Klinik und Diagnosestellung	4
1.4	Etablierte Therapien des HCC	7
1.4.1	Potenziell kurative Therapieformen	8
1.4.1.1	Resektion	8
1.4.1.2	Lebertransplantation (LTX)	9
1.4.1.3	Radiofrequenzablation (RFA)	10
1.4.2	Palliative Therapieformen	10
1.4.2.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	11
1.4.2.1.1	TACE: Überleben und Prognosefaktoren	12
1.4.2.2	Sorafenib	13
1.5	Stagingsysteme	14
1.5.1	BCLC	15
1.5.2	CLIP	16
1.5.3	Okuda	17
1.5.4	GETCH	18
1.5.5	JIS	19
1.5.6	TNM	20
1.5.7	Child-Pugh	21
2	Fragestellung und Ziel	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Datenerhebung	23
3.2	Demografische Parameter	24
3.3	Klinische Parameter	25
3.4	Tumorassoziierte Parameter	26
3.5	Laborwerte	27
3.6	TACE	28
3.7	Staging Systeme	29
3.8	Statistische Auswertung	29
3.8.1	Deskriptive - / Univariate - Analyse	29
3.8.2	Vergleich der Klassifikationsgüte der Modelle	30
3.8.3	Multivariate Analyse	30
3.8.3.1	Konstruktion des neuen Prognosemodells	31
3.8.4	Kombination der Scores mit unabhängigen Prognoseparametern	31
3.8.5	Interne Validierung	32
3.8.6	Externe Validierung	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Das Patientenkollektiv	33
4.1.1	Ätiologie	33
4.1.2	Klinische Parameter	34
4.1.3	Stagingsysteme	35

4.1.4	Tumor-assoziierte Parameter	36
4.1.5	Daten der Klinischen Chemie	38
4.1.6	TACE	39
4.2	Univariate Analyse	40
4.2.1	Überlebenszeitanalyse Gesamtkollektiv	40
4.2.2	Geschlecht	41
4.2.3	Alter	41
4.2.4	Ätiologie	42
4.2.5	Klinische Parameter	44
4.2.5.1	Leberzirrhose	44
4.2.5.2	Aszites	45
4.2.5.3	Pfortaderthrombose, portale Hypertension, HE	46
4.2.5.4	ECOG-Performance-Status	47
4.2.6	Tumor-assoziierte Parameter	48
4.2.6.1	Anzahl der Tumorknoten	48
4.2.6.2	Tumorausdehnung nach BCLC	49
4.2.6.3	Tumorbefall (< 50 vs. > 50%)	51
4.2.6.4	Extrahepatische Metastasierung	52
4.2.7	Daten der Klinischen Chemie	53
4.2.7.1	Alphafetoprotein	54
4.2.7.2	C-Reaktives Protein	56
4.2.7.3	Alkalische Phosphatase	57
4.2.7.4	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	58
4.2.7.5	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	59
4.2.7.6	Quick	60
4.2.7.7	Bilirubin	61
4.2.7.8	Laktatdehydrogenase	62
4.2.7.9	Kreatinin	63
4.2.7.10	Albumin	64
4.2.8	Therapie: TACE	65
4.2.9	Stagingsysteme	66
4.2.9.1	BCLC	67
4.2.9.2	CLIP	69
4.2.9.3	Okuda	70
4.2.9.4	GETCH	71
4.2.9.5	JIS	73
4.2.9.6	TNM	74
4.2.9.7	Child-Pugh	75
4.3	Modifikation der Original-Scores	76
4.3.1	BCLC (modifiziert)	77
4.3.2	CLIP (modifiziert)	78
4.3.3	Okuda (modifiziert)	79
4.3.4	GETCH (modifiziert)	80
4.3.5	JIS (modifiziert)	82
4.3.6	Child-Pugh (modifiziert)	83
4.4	Rangfolge der Original- und Modifizierten Scores	84
4.4.1	Rangfolge nach dem c-Index	84
4.4.2	Rangfolge nach dem Akaike Information Criterion	85
4.5	Multivariate Analyse	86

4.6 Kombination der modifizierten Scores mit unabhängigen Prognoseparametern.....	87
4.7 Vergleich der erweiterten Scores mit dem neuen Modell.....	88
4.8 Validierung des neuen Prognosemodells.....	89
4.8.1 Interne Validierung	89
4.8.2 Entwicklung des Munich-TACE Scores	90
4.8.3 Externe Validierung	94
4.8.3.1 Munich-TACE Score	96
4.8.3.2 „Munich-TACE-5“ Score.....	97
4.8.3.3 Child-Pugh	99
4.8.3.4 CLIP	100
4.8.3.5 Rangfolge der extern untersuchten Stagingssysteme.....	101
5 Diskussion.....	102
5.1 Das Patientenkollektiv	102
5.2 Gesamtüberleben	103
5.3 Prognostische Bedeutung wichtiger Parameter	103
5.3.1 Alter.....	104
5.3.2 Ätiologie	104
5.3.3 Therapie: TACE.....	105
5.3.4 Klinische Parameter	107
5.3.5 Tumor-assoziierte Parameter.....	110
5.3.6 Daten der Klinischen Chemie	112
5.4 Staging Systeme	117
5.4.1 BCLC.....	118
5.4.2 CLIP	119
5.4.3 Okuda.....	120
5.4.4 GETCH.....	121
5.4.5 JIS	121
5.4.6 TNM	122
5.4.7 Child-Pugh	123
5.5 Modifikation der Staging Systeme	124
5.6 Munich-TACE Score	125
5.7 Limitationen	128
6 Zusammenfassung und Ausblick.....	129
7 Abkürzungsverzeichnis.....	133
8 Literaturverzeichnis.....	135
9 Publikationen und Preise	149
10 Danksagung	151

1 Einleitung

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) wird in der Mehrzahl der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [1]. Potenziell kurative Verfahren wie die chirurgische Resektion kommen für diese Patienten nicht mehr in Frage. Waren dies in der Vergangenheit noch Tumor-Stadien ohne etablierte Therapieoptionen, so wurden in den letzten zwei Jahrzehnten palliative Behandlungsverfahren entwickelt, welche bei ausgewählten Patienten einen Überlebensvorteil erreichen konnten [2, 3]. Die am häufigsten angewandte palliative Therapie im Bereich der lokal-interventionellen Verfahren stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) dar. Das von den großen hepatologischen Fachgesellschaften AASLD und EASL favorisierte Staging System BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) empfiehlt Patienten im intermediären Stadium B aufgrund evidenzbasierter Daten primär mit TACE zu behandeln [4]. Mehrere Aspekte werfen jedoch die Frage auf, ob die Entscheidung über den Einsatz einer TACE über diese Herangehensweise korrekt getroffen werden kann: 1. Die dogmatische Anwendung des BCLC Therapiealgorithmus verhindert eine individuelle, basierend auf einer interdisziplinären Diskussion fußende Therapieentscheidung. 2. Die prognostische Güte des BCLC Systems wurde in zahlreichen Studien angezweifelt, vielfach erwiesen sich andere Staging Systeme dem BCLC insbesondere in Patientenkollektiven mit vornehmlich intermediär bis fortgeschrittenen HCCs überlegen [5]. Allerdings sind auch die anderen bestehenden HCC Staging Systeme, wie etwa der oft favorisierte CLIP-Score, in inhomogenen Patientenkollektiven entwickelt worden [6]. Ob diese Staging Systeme daher überhaupt die für eine homogene Gruppe wie TACE Patienten relevanten prätherapeutischen Prognosefaktoren berücksichtigt, ist bislang unklar. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die zur Verfügung stehenden HCC Staging Systeme auf ein großes TACE-Kollektiv anzuwenden und hierbei deren prognostische Fähigkeiten zu vergleichen. Zentraler Gegenstand der weiteren Analysen des TACE Kollektivs war dann die Identifizierung von relevanten Prognosefaktoren um ein möglicherweise überlegenes TACE-spezifisches Staging System entwickeln zu können.

1.1 Epidemiologie

Mit einem Anteil von 85-90% stellt das HCC den wichtigsten Vertreter aller primären Lebermalignome dar. Es steht mit ca. 626.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit an der 5. Stelle der häufigsten malignen Neoplasien [7]. Nicht nur die weltweite Verbreitung, sondern auch die schlechte Prognose unterstreicht die enorme Bedeutung des HCC für die Medizin. Mit einer Mortalität zu Inzidenz-Ratio von 0.93 ist das HCC die dritthäufigste Ursache für tumorbedingte Todesfälle [8]. Auch in den medizinisch hochentwickelten westlichen Ländern liegt die Überlebensrate nur bei ca. 5% [9]. Im Hinblick auf die Inzidenz des HCCs zeigen sich enorme globale Unterschiede. Über 80% der weltweiten HCC-Fälle betreffen afrikanische Länder südlich der Sahara und insbesondere große Teile Ost- und Südostasiens. Dabei nimmt China, wo sich eine der höchsten Inzidenzraten von 35.2/100.000 (Männer) und 13.3/100.000 (Frauen) finden lässt, mit einem Anteil von über 50% am weltweiten HCC-Kollektiv eine herausragende Stellung ein. Im Vergleich hierzu lassen sich in Nord- und Südamerika sowie Nordeuropa deutlich geringere Inzidenzraten von ca. 5/100.000 erheben [10]. Für das Jahr 2008 ergab sich in Deutschland eine Inzidenz von 9300 bei den Männern und 3300 bei den Frauen, während die Anzahl neuer Erkrankungsfälle bei 5600 bzw. 2580 lag [11]. In Ländern mit geringen Inzidenzraten liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung bei ca. 65 Jahren, selten findet man Erkrankungsfälle bei Patienten unter 50 Jahren. Untersucht man jedoch Hochrisikogebiete, so kommt es häufig zur HCC Erkrankung in deutlich jüngeren Jahren [12]. Allgemein zeigen sich steigende Inzidenzraten in westlichen Ländern, wobei sich die Zahlen in den letzten 20 Jahren u.a. aufgrund der steigenden Zahl an Alkohol- und HCV- induzierten Leberzirrhosen nahezu verdoppelt [7, 13]. Auch die steigende Inzidenz von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen (NAFLD) bzw. der Fettleberhepatitis (nicht alkoholische Steatohepatitis, NASH) dürfte zu dieser Entwicklung beigetragen haben [14, 15]. Die Überlebenszeit bei nicht behandelten Patienten unterscheidet sich tendenziell, je nach geographischer Lage. In Regionen mit hoher Inzidenz liegt das mediane Überleben zwischen 1 und 3 Monaten, während diese Patienten in westlichen Ländern im Median etwas später nach 4 Monaten versterben [16, 17]. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten liegt bei etwa 2:1 bis 4:1, je nach geographischer Lage und Risikogebiet [18].

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Weltweite Studien konnten in den letzten Jahrzehnten solide Daten über die Ätiologie und bestehende Risikofaktoren zur Entstehung des HCCs liefern. Hierbei zeigte sich die Leberzirrhose als wichtigster, morphologisch prädisponierender Faktor im Sinne einer Präkanzerose [19]. Die Leberzirrhose stellt dabei die Folge einer chronischen Lebererkrankung dar, bei der es letztlich durch reparative Prozesse zu einer Verringerung der Hepatozytenproliferation und zu einer Steigerung der Bindegewebsproliferation kommt [20]. Dabei spielen HBV- und HCV-Infektionen eine herausragende Rolle als Verursacher der chronischen Hepatopathie [19]. In einer Studie von Parkin et al. konnte bei etwa 54.4% der weltweiten Fälle die HCC Entwicklung mit einer HBV-Infektion, bei 31.1% mit einer HCV-Infektion in Zusammenhang gebracht werden [9]. Allerdings besteht eine deutliche geografische Varianz bezüglich der Risikofaktoren. Während in den HCC Hochrisikogebieten die hohe HBV-Durchseuchung und die Exposition mit Aflatoxinen die Hauptrisikofaktoren darstellen [21], sind es in der westlichen Welt sowie Japan die HCV-Infektion und der chronische Alkoholabusus [22]. Eine antivirale Behandlung der HBV Infektion mittels Interferon kann zur Risikoreduktion führen [23]. Der Prophylaxe mittels HBV-Vakzinierung kommt eine immense Bedeutung zu, so konnte beispielsweise die HCC Inzidenz durch diese Maßnahmen in Taiwan deutlich gesenkt werden [24]. Die Entwicklung des HCCs ist in der überwiegenden Zahl der Fälle an das Vorhandensein einer fortgeschrittenen Leberfibrose oder Zirrhose geknüpft. Im Gegensatz dazu kann eine chronische HBV Infektion über die virale DNA-Integration in das Wirtsgenom und daraus resultierender DNA-Destabilisierung auch ohne die Entstehung einer Zirrhose oder Fibrose zu einem HCC führen [25, 26]. Auch das Mykotoxin Aflatoxin, welches vornehmlich durch den Verzehr von kontaminiertem Getreide, Sojabohnen oder Erdnüssen aufgenommen wird, verursacht vermutlich direkt über Mutationen im p53 Tumorsuppressorgen die HCC Entstehung [27, 28, 29, 30]. Der Anteil an HCCs in nicht-zirrhatischen Lebern ist daher in den Hochrisikogebieten höher.

Als weiterer bedeutender Risikofaktor muss der chronische Alkoholabusus genannt werden, der in einigen Studien sogar als Hauptrisikofaktor in westlichen Ländern noch vor der Virushepatitis genannt wird [6, 31, 32, 33]. Ob der Alkoholabusus auch, wie beispielsweise das Aflatoxin, einen direkten toxischen Effekt

bei der Entstehung des HCCs ausübt, ist nicht abschließend geklärt [34]. Der indirekte Weg über die Zirrhoseentwicklung spielt jedoch sicherlich die wichtigere Rolle [35]. Während allgemein anerkannt ist, dass eine vermehrte Alkoholaufnahme das Risiko an einem HCC zu erkranken deutlich erhöht, ist die Menge an Alkohol, die dazu nötig ist, weiterhin nicht klar definiert. Donato et al. stellten an ihrem Kollektiv einen linearen Anstieg des Risikos bei vermehrter Alkoholaufnahme ab einem Grenzwert von 60g Ethanol pro Tag fest [36]. Keinen weiteren Anstieg des Risikos ab einem Wert von 75g pro Tag konnten dagegen Sorensen et al. in ihrer Studie ausmachen [37].

Der Diabetes sowie die Adipositas konnten in den letzten Jahren als weitere unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Durch ihren positiven Einfluss auf die Entstehung einer NAFLD bzw. NASH fördern sie indirekt als progressive Faktoren die Entwicklung einer Leberzirrhose. Etwa 10% der NAFLD Patienten zeigen eine Progredienz in eine NASH, diese wiederum mündet in 10-30% der Fälle in eine Leberzirrhose [38]. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass NAFLD und NASH auch ohne Zirrhose ein HCC auslösen können [39]. Das Risiko für ein HCC bei Vorhandensein eines Diabetes ist um das 2-3 fache erhöht [15, 40, 41]. Dabei scheint das HCC Risiko bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes durch die Behandlung mit Metformin reduzierbar zu sein [42]. Stoffwechselerkrankungen wie die Hämochromatose und der Morbus Wilson sowie der Alpha-1-Antitrypsinmangel und die Autoimmunhepatitis stellen ebenfalls gut untersuchte Risikofaktoren dar [43, 44, 45, 46], sind jedoch aufgrund niedrigerer Inzidenzen von geringerer Bedeutung.

1.3 Klinik und Diagnosestellung

Die Entstehung eines HCCs ist nicht mit einer klassischen Klinik als Warnhinweis verbunden, vielmehr präsentiert es sich in frühen Stadien klinisch stumm und später mit vielseitigen, unspezifischen klinischen Symptomen. Zudem finden sich Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptomatik in Abhängigkeit der geografischen Lage. Während in Hochrisikogebieten eine große Anzahl an HCC-Fällen aufgrund von schmerzhaften großen Leberräumforderungen bei oftmals jungen Patienten ohne vorbekannte chronische Lebererkrankung diagnostiziert werden [47, 48], sind es in westlichen Ländern vor allem Patienten, bei denen es zu einer klinischen Verschlechterung einer vorbekannten chronischen

Leberzirrhose gekommen ist. Anfangs wird ein Tumorprogress oft durch die bestehende Lebererkrankung maskiert. Treten Zeichen einer hepatischen Dekompensation auf, wie zum Beispiel Aszites, Ikterus, eine Enzephalopathie oder Varizenblutungen, so sind diese oft schon Komplikationen eines großen, z.B. sich in die Pfortader ausbreitenden Tumors [49, 50]. Weitere Symptome wie abdomineller Schmerz, Gewichtsverlust oder Appetitmangel sind gleichfalls Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung [51]. Die Prognose der Patienten hat sich ungeachtet der Erweiterung des therapeutischen Armamentariums in den letzten 30 Jahren nur geringfügig verändert [52]. Ein wesentlicher Schritt zur zukünftigen Prognoseverbesserung kann es aber sein, möglichst viele HCC Fälle in frühen, noch kurativ angehbaren Stadien zu entdecken. Mangels fehlender spezifischer klinischer Warnsymptome kommt dem Versuch der frühzeitigen **Diagnosestellung** bei Risikogruppen (vor allem Leberzirrhose Patienten) mittels bildgebender Verfahren im Sinne eines Screenings eine große Bedeutung zu [53, 54, 55]. Hauptsäule des Screenings ist die qualitätsgesicherte Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate [56]. Wird dann im Screening oder als Zufallsbefund bei einem Risikopatienten (Leberzirrhose oder chronische HBV) eine Raumforderung in der Leber entdeckt, so sollte nach dem in Abbildung 1 aufgeführten diagnostischen Algorithmus vorgegangen werden. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass das HCC im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren, ohne Histologie diagnostiziert werden kann, sofern bestimmte Kontrastmittelcharakteristika erfüllt sind. Dies hat den Vorteil, dass mögliche Biopsie-Komplikationen wie Blutungen oder Stichkanalmetastasierungen vermieden werden können. Laut den aktuellen S3- Leitlinien sollte eine Biopsie nur erfolgen, sofern sich hieraus auch eine therapeutische Konsequenz ergibt [56]. Bei Patienten ohne Risikokonstellation (z.B. ohne Leberzirrhose) kann die Diagnose HCC jedoch nur histologisch gesichert werden. Die wichtigsten, zur Diagnosestellung verwendeten bildgebenden-Verfahren, sind die Sonographie, das MRT und die CT. Ein besonderes Charakteristikum des HCCs macht man sich durch die Gabe von Kontrastmitteln zu Nutze: In der arteriellen Phase kommt es dabei zu einer frühen Kontrastmittel Aufnahme des HCCs, gefolgt von einem sogenannten „Wash-out“ in der portalvenösen Phase. Diese beiden Phänomene sind der Tatsache geschuldet, dass es sich beim HCC um einen hypervaskularisierten Tumor mit nahezu ausschließlich arterieller Blutversorgung handelt. Somit lässt sich der Tumor gut vom restlichen Lebergewebe abgrenzen, wel-

ches hauptsächlich durch portal-venöses Blut versorgt wird [57, 58, 59]. Bei der Gegenüberstellung der Schnittbildverfahren zeigt sich das MRT vor allem auf Grund höherer Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit Zirrhose dem CT überlegen [60].

Es existieren mehrere Tumormarker für das HCC. Neben dem bereits seit über einem halben Jahrhundert bekannten AFP wurden in den letzten zwei Jahrzehnten mit AFP-L3, Des-Gamma-Carboxy-Prothrombin und Glypican-3 weitere Marker identifiziert, die jedoch allesamt nicht routinemäßig eingesetzt werden [61]. Bis vor wenigen Jahren war das AFP fester Bestandteil der nichtinvasiven HCC Diagnosekriterien. Aufgrund der geringen Spezifität soll es laut den aktuellen Leitlinien jedoch nicht mehr zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. Zu prognostischen Zwecken und als Verlaufsparemeter wird es aber weiterhin empfohlen [56, 62].

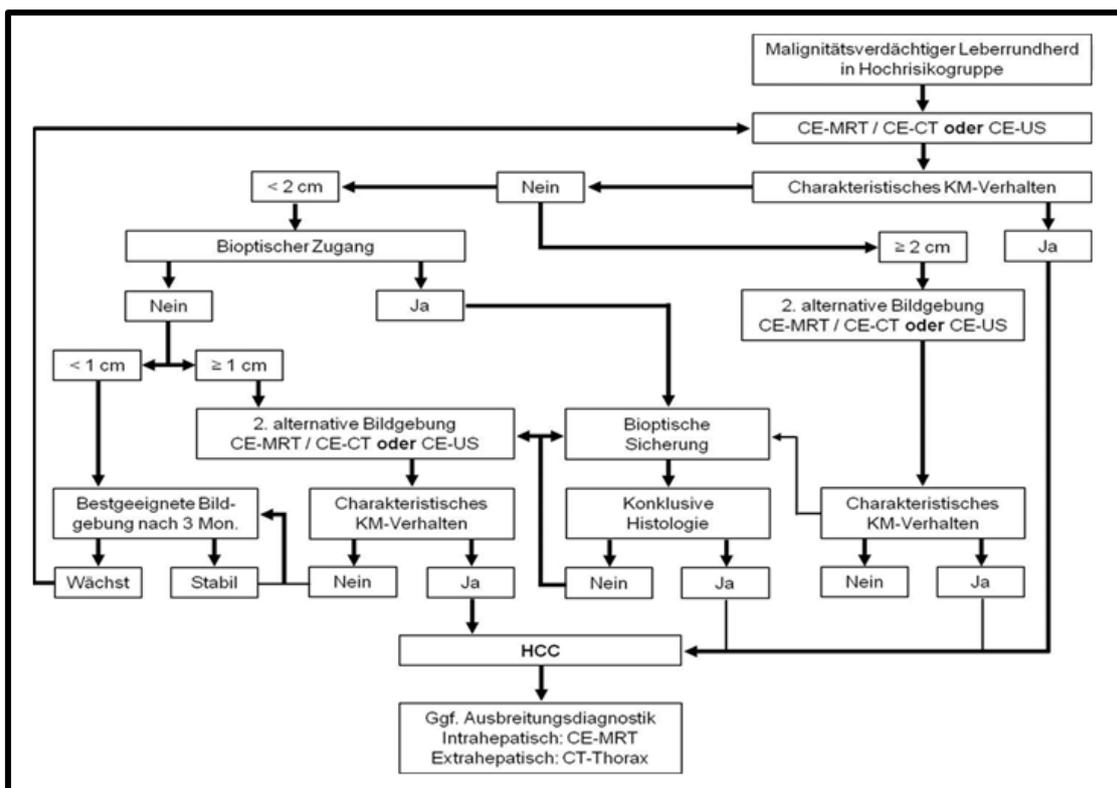


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei HCC-verdächtigen Leberrundherden (modifiziert nach Greten et al. 2013 [56])

1.4 Etablierte Therapien des HCC

Die Therapiefestlegung für HCC-Patienten sollte erst nach interdisziplinärer Diskussion in einem entsprechend qualifizierten Tumorboard erfolgen [56]. Der in den BCLC Score integrierte Therapiealgorithmus (Abb. 2) ist dabei mehr als Übersicht denn als dogmatische Stadien-Therapiezuweisung zu verstehen. Im Einzelfall können hiervon Abweichungen sinnvoll sein. So können BCLC C Patienten von einer TACE und Patienten jenseits von BCLC 0-A von einer Resektion profitieren. Zudem mag es Patienten geben, die trotz eines BCLC-B Stadium nicht mit einer TACE behandelt werden sollten. Ebenso sind Kombinationen der Therapien und alternative Therapieoptionen im Rahmen von Studien zu erwägen. Im Folgenden sind lediglich die etablierten kurativen und palliativen HCC-Therapieformen aufgeführt. Entsprechend dem Thema der vorliegenden Arbeit wurde dabei ein Schwerpunkt auf die TACE gelegt.

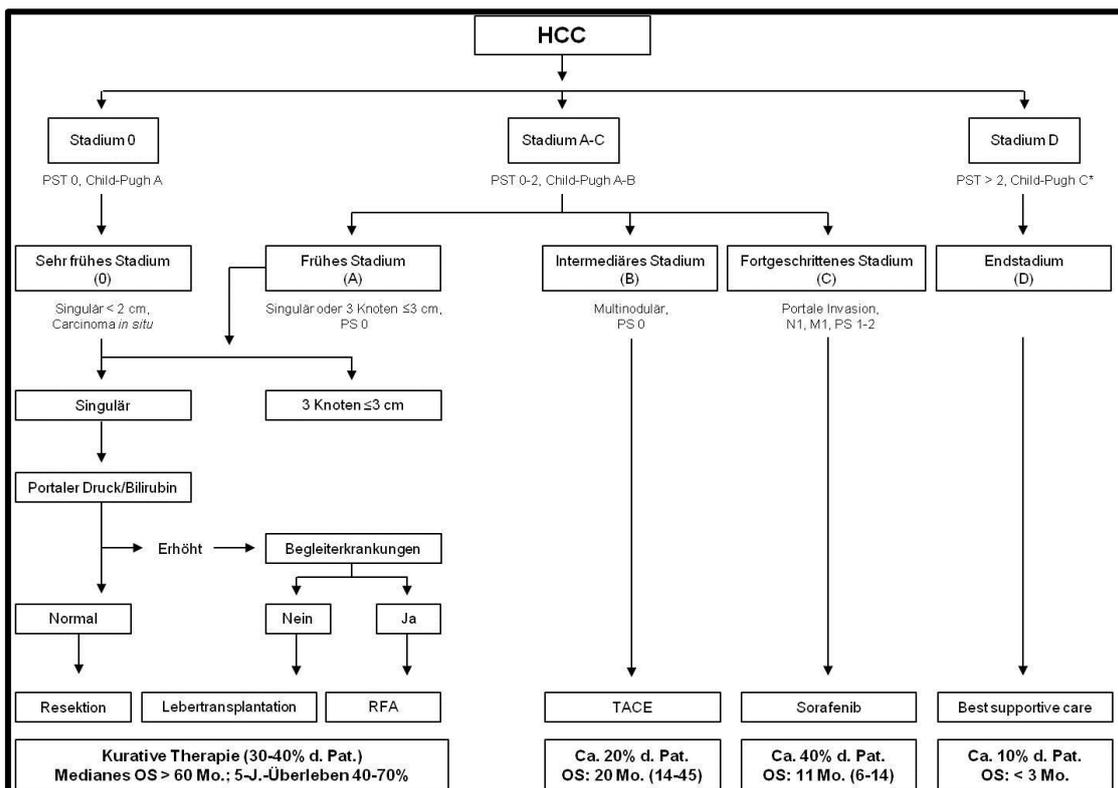


Abbildung 2: BCLC Score mit Behandlungsalgorithmus (nach EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines 2012 [102])

1.4.1 Potenziell kurative Therapieformen

1.4.1.1 Resektion

Aufgrund eines oftmals weit vorangeschrittenen Tumorstadiums, eines multifokalen Befalls oder einer zu stark eingeschränkten Leberfunktion, ergibt sich bei nur 20-30% aller Patienten die Möglichkeit zur chirurgischen Intervention [1]. Als mögliche chirurgische Resektionsverfahren mit dem Ziel der R-0 Resektion kommen je nach Tumorausbreitung die (ggfs. auch erweiterte) rechte bzw. linke Hemihepatektomie, die Mehrsegmentresektion sowie die anatomische Mono-Segmentektomie und die atypische Resektion/lokale Tumorexzision in Frage. Insbesondere Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion, ausreichendem Restvolumen, einem solitären Tumor und ohne Evidenz für das Bestehen einer portalen Hypertension oder Invasion hepatischer Gefäße, scheinen geeignet für diese Therapieform [63]. Die klarste Empfehlung zur Resektion besteht für Patienten mit solitärem Tumor ohne Gefäßinvasion in einer nicht zirrhotischen Leber [62]. Beim gleichzeitigen Vorliegen einer Zirrhose, was für über 80% der Patienten mit HCC zutrifft, muss unter genauer Betrachtung der Tumor- und Leberfunktions-Charakteristika die verschiedenen kurativen Therapieformen gegeneinander abgewogen werden. Der kurative Behandlungsalgorithmus in der S3-HCC Leitlinie (Abb. 3) zeigt hier eine mögliche Vorgehensweise auf, letztlich bleibt die Entscheidung über das beste Therapieverfahren eine individuelle Entscheidung basierend auf den Empfehlungen eines multidisziplinären Tumorboards [56]. Das Outcome nach chirurgischer Resektion hat sich in den letzten 20 Jahren stetig verbessert [64]. Es zeigen sich 5-Jahresüberlebensraten von rund 56% bei Patienten, die innerhalb der Milan-Kriterien reseziert wurden [65], außerhalb dieser Kriterien ist ein deutlicher Abfall auf 32% zu beobachten [66]. Ein Hauptproblem der Resektion ist die hohe Rezidivrate von 56-90% in den ersten 5 Jahren, welche neben klassischen Rezidiven auch auf die, durch die Operation nicht beseitigte Präkanzerose Leberzirrhose in der Restleber mit dem Potential zur de-novo HCC Entstehung, zurückzuführen ist [67].

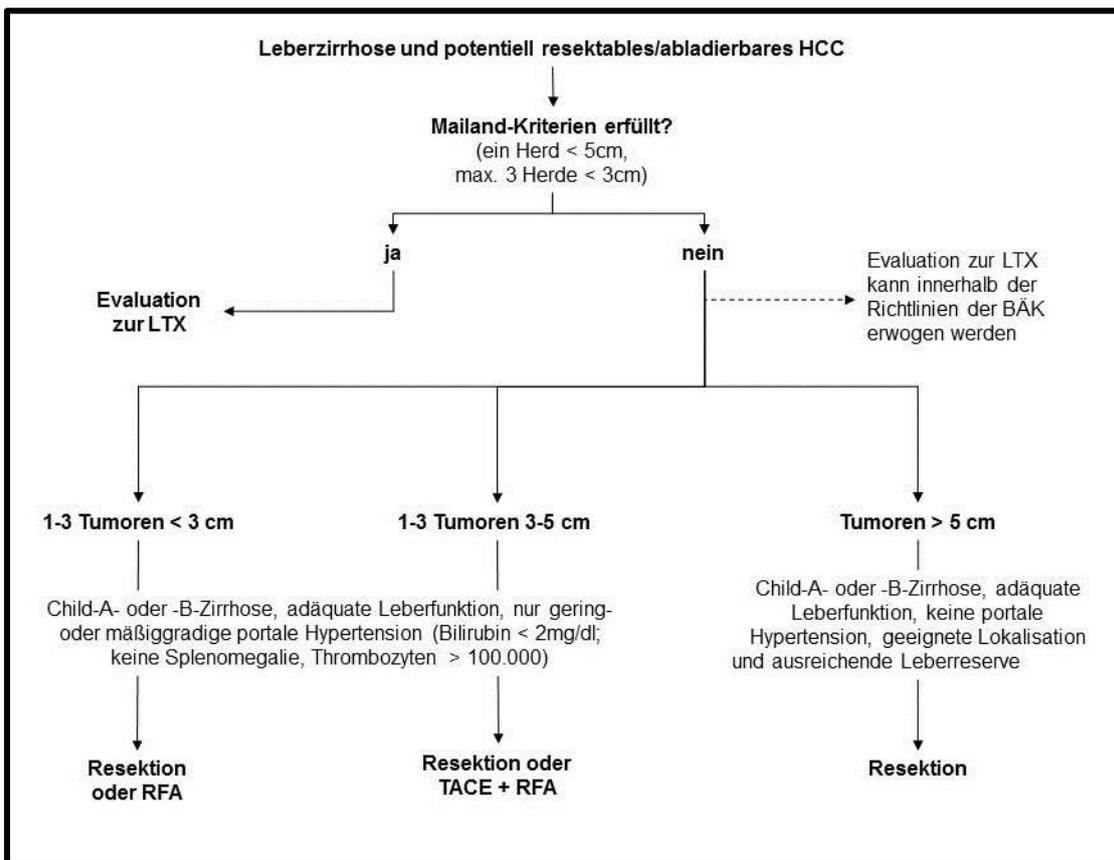


Abbildung 3: Kurativer Behandlungsalgorithmus (nach Greten et al., 2013 [56])

1.4.1.2 Lebertransplantation (LTX)

Ein wesentlicher Vorteil der Transplantation liegt in der gleichzeitigen Therapie der Leberzirrhose. Seit der Einführung der Milan-Kriterien (solitärer HCC Herd ≤ 5 cm oder drei Knoten ≤ 3 cm) [68] als Grenze für die Transplantationsfähigkeit eines Patienten, haben sich die Überlebens- und Rezidivraten deutlich verbessert [69]. Mittlerweile liegen die 5-Jahres Überlebensraten nach Transplantation bei etwa 70%, während Rezidive lediglich bei circa 15% der Transplantierten zu erwarten sind [68, 69]. Einen großen Einfluss auf ein erhöhtes Rezidivrisiko scheint, neben der Anzahl und Größe der Tumorknoten, insbesondere auch das Vorhandensein von mikrovaskulären Gefäßinvasionen und Satellitenherden zu haben [70, 71]. Negativ bewertet werden muss die lange Wartezeit auf ein Spenderorgan, da es während dieser Zeit bei knapp 50% der gelisteten Patienten zu einem gravierendem Tumorprogress kommt, sodass die Milan- und damit die Transplantationskriterien nicht mehr erfüllt sind [72]. Um diesem Problem vorzubeugen, kommen Bridging-Therapien in Form von lokal interventionellen Verfahren wie TACE und RFA zum Einsatz [73], wobei die TACE die am häufigsten

angewandte Methode darstellt [56]. Die Verzögerung des Tumorprogresses hierdurch konnte in einer Studie dokumentiert werden [72], ob dies jedoch mit einer Verbesserung des Überlebens nach LTX einhergeht, bleibt unklar.

1.4.1.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Die RFA ist die Standardmethode der lokalablativen HCC Therapieformen [74]. Sie wird idealerweise bei Herden <3 cm, in Einzelfällen jedoch auch bei Herden bis 5 cm angewendet. Dabei werden Nadelelektroden meist perkutan in den Tumorherd eingeführt. Die durch Radiofrequenzwellen erzeugte Energie erhitzt das Gewebe auf bis zu 60-105° Celsius, was eine Zerstörung des Tumors durch Proteindenaturierung und Bildung von Gefäßverschlüssen zur Folge hat [57]. Lin et al. konnten in ihrer Studie 3-Jahres-Überlebensraten von 74% für Tumore ≤3 cm ausmachen [75]. Eine andere Studie hatte für Tumore <5 cm 4-Jahres-Überlebensraten von 64% ergeben, verglichen mit 67% nach Resektion [76]. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, konkurriert die RFA in verschiedenen potenziell kurativen Settings mit der Resektion. Die Chirurgie weist die geringeren Rezidivraten auf, der Vorteil der RFA liegt in der deutlich niedrigeren Komplikationsrate (6.6 vs. 28.2%) [77]. Die einzige Studie, die eine Kombination von Embolisation und RFA mit der Resektion verglichen hat, zeigte keinen Unterschied im Überleben [78]. Bei der RFA erbringt das Vorschalten einer Embolisation bei Tumoren > 3 cm einen Überlebensvorteil [79]. Letztlich sollte die Entscheidung zur Resektion oder RFA unter Berücksichtigung des perioperativen Risikos getroffen werden. So kann beispielsweise ein ausgeprägter portaler Hypertonus oder schwere Begleiterkrankungen ein Argument für die minimal invasive RFA sein, die Resektion wiederum kann bei aggressiver angehbaren Patienten in gutem Allgemeinzustand aufgrund der geringeren Rezidivrate Vorteile bringen [56].

1.4.2 Palliative Therapieformen

Die einzigen palliativen HCC-Therapieverfahren, für die eine Verbesserung der Überlebenszeit belegt ist, sind die TACE [80] und Sorafenib [3].

1.4.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die TACE ist die palliative Therapie der Wahl bei Patienten mit großen oder multiplen Tumorknoten, bei denen die oben aufgeführten kurativen Therapieansätze tumor- oder leberfunktions-bedingt nicht mehr in Erwägung gezogen werden können, die jedoch noch über einen ausreichenden Allgemeinzustand verfügen [81, 82]. Im Zuge der ausgeprägten Neovaskularisation des HCCs erfolgt die Blutzufuhr im Gegensatz zum normalen Lebergewebe größtenteils aus der Arteria hepatica. Diesen Sachverhalt macht sich TACE als Hauptvertreter der lokoregionären transarteriellen Therapieverfahren zu Nutzen. Nach angiographischer Darstellung wird hierbei ein Chemotherapeutikum, präferenziell Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin), Mitomycin C oder Cisplatin, meist zusammen mit dem als „drug-carrier“ wirkenden öligen Kontrastmittel Lipiodol transarteriell selektiv in den Tumor injiziert [81] (Abb. 4). Durch die Embolisation (z.B. mit Mikrosphären, Gelfoam oder Polyvinyl-Alkohol-Partikel) wird die Blutzufuhr des Tumors unterbunden und gemeinsam mit dem (mangels Abflussmöglichkeiten) lokal hochdosierten zytotoxischen Effekt ischämie-bedingt eine Nekrose des Tumorgewebes hervorgerufen. Intra-interventionelles Ziel ist dabei die Stase in den tumorversorgenden Segmentarterien, langfristiges Ziel die Devaskularisation des Tumors [81]. Letzteres gelingt, wenn überhaupt, in den meisten Fällen erst durch wiederholte TACE-Sitzungen. Obwohl nur für die „konventionelle“ TACE (Doxorubicin- oder Cisplatin-Lipiodol-Emulsion mit anschließender Embolisation durch Gelfoam-Partikel) ein Überlebensvorteil im Vergleich zu best supportive care (BSC) dokumentiert wurde [83, 2], gibt es keinen universell etablierten Standard bzgl. der zu wählenden TACE-Komponenten bzw. deren Dosierungen und Mischungsverhältnisse, sondern vielmehr zentrumsspezifische SOPs [81]. Dies betrifft auch die Intervalle zwischen den einzelnen TACE Sitzungen (4-12 Wochen) sowie die Art der Bildgebung (CT vs. MRT); das Therapieansprechen sollte mittels der RECIST-Kriterien und der EASL-Klassifikation beurteilt werden [56]. Kriterien für eine erneute TACE sind dabei insbesondere noch vitale/vaskularisierte Tumorareale. Das häufig auftretende Postembolisations-Syndrom mit den Hauptsymptomen Übelkeit/Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Fieber/Schüttelfrost sollte prophylaktisch antiemetisch und analgetisch behandelt werden [56]. Die alleinige Embolisation (TAE) ohne Applikation eines Chemotherapeutikums scheint zwar ebenfalls einen Effekt zu haben, tendenziell ist aber von der TACE eine bessere Wirkung zu erwarten, so-

dass die TAE Fällen, mit expliziter Kontraindikation gegen Chemotherapeutika, vorbehalten sein sollte [2, 84]. Ein neueres Verfahren zur Reduzierung der Toxizität ist die Drug-Eluting-Beads-TACE (DEB-TACE), wobei Mikrosphären Doxo- oder Epirubicin langsam freisetzen [85, 86]. Eine Meta-Analyse von 2013 lieferte Hinweise für eine Verbesserung des 1- und 2-Jahres-Überlebens im Vergleich zur klassischen TACE [87]. Das 3-Jahres-Überleben war nicht signifikant unterschiedlich. Ob die DEB-TACE zukünftig die neue Standard-TACE-Methode sein wird, bleibt abzuwarten.

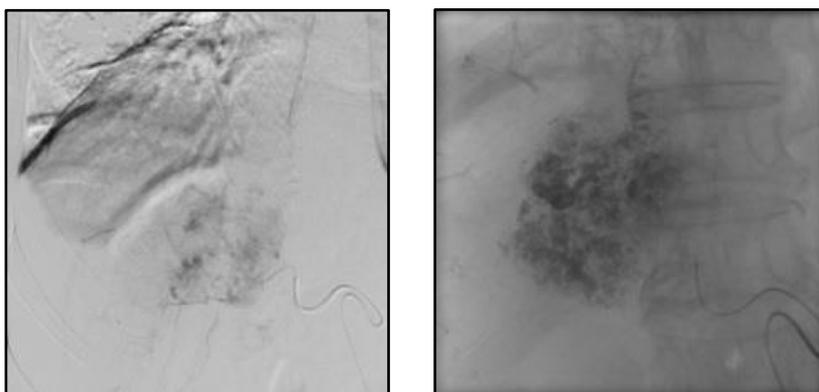


Abbildung 4: Arterieller Tumor-Blush im Rahmen der Angiografie links und Lipiodol Speicherung nach TACE rechts (mit freundlicher Genehmigung PD Dr. Trumm, LMU München)

1.4.2.1.1 TACE: Überleben und Prognosefaktoren

Im Hinblick auf die Überlebenszeit der TACE-Patienten konnten 1-Jahres Überlebensraten von 60-80% und 5-Jahres Überlebensraten von bis zu 35% dokumentiert werden. Das mediane Überleben schwankt in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv stark; bei westlichen TACE-Patienten liegt es meist unter 20 Monaten [88, 89]. Es konnte eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TACE dokumentiert werden [90], was im palliativen Setting naturgemäß eine wichtige Zielgröße darstellt. Die Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu BSC beträgt je nach BCLC Stadium (BCLC 0-B) 6-10 Monate [2, 81, 83, 91]. Eine angemessene Patientenselektion ist notwendig um das Überleben unter TACE weiter zu verbessern. Hier sind Kenntnisse zu relevanten Prognosefaktoren und Kontraindikationen von großer Bedeutung. Als Kontraindikationen gelten eine komplette Pfortaderthrombose, Fernmetastasierung sowie eine dekompensierte Leberfunktion (Child-Pugh C) [57, 92]. Die Entscheidung zur TACE

bleibt jedoch in jedem Fall eine individuelle und interdisziplinäre Angelegenheit, so können beispielsweise Patienten trotz extrahepatischer Metastasierung im Einzelfall mit TACE behandelt werden, wenn die intrahepatische Tumorlast führend ist [56]. Folgende Parameter wurden bislang in verschiedenen Studien als prätherapeutische Prognosefaktoren angesehen: Tumorstadium, portal-venöse Tumordinfiltration, Leberfunktion (Child Pugh A-B vs. C), Allgemeinzustand (ECOG \leq 2), vorangegangene Ösophagusvarizenblutung, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Bilirubin $>$ 2mg/dL, LDH $>$ 425U/L, GOT $>$ 100 U/L, Tumorlast $>$ 50% der Leber betreffend, Ascites [2, 83, 93]. Hierbei handelt es sich um eine im klinischen Alltag nur eingeschränkt hilfreiche Liste von Parametern. Ein diesbezüglich wünschenswertes prätherapeutisches Prognosemodell zur Abschätzung des Überlebens unter einer geplanten TACE existiert bislang nicht.

1.4.2.2 Sorafenib

Der Einsatz von Chemotherapeutika beim fortgeschrittenen HCC wird bis heute kritisch beurteilt. Gründe hierfür liegen insbesondere in der relativen Chemoresistenz des Tumors [94, 95], zudem werden die toxischen Substanzen von Patienten mit deutlicher hepatischer Dysfunktion nur selten toleriert. Mehr als 30% der HCC Patienten sind bei Diagnosestellung weder kurativ noch radiologisch interventionell behandelbar. Dieser großen Patientengruppe konnte lange Zeit keine etablierte Therapie angeboten werden. Mit großer Hoffnung wurden deshalb die Ergebnisse von Studien zum Einsatz von „targeted-therapies“ erwartet, die bei anderen soliden Tumoren wie etwa dem Mamma- oder Kolon Karzinom Überlebensvorteile erbringen können. Beim HCC konnte dies jedoch mit Sorafenib nur für eine Substanz gezeigt werden [3, 96]. Sorafenib ist ein Angiogenese- und Multikinase-Inhibitor, dessen Angriffspunkte das B-Raf, Raf-1, VEGFR2, PDGFR, c-Kit-Rezeptoren und weitere Rezeptor-Tyrosin- und Threonin-Kinasen sind und stellt die erste und bislang einzige etablierte systemische HCC Therapie dar [97]. Die Nebenwirkungen, unter anderem Diarrhö, Hand-Fuß-Reaktion und arterielle Hypertonie, sind im Vergleich mit klassischen Chemotherapeutika vergleichsweise gering und meist gut behandelbar. Als Voraussetzung für den Einsatz von Sorafenib gilt allgemein eine kompensierte Leberfunktion. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Child-Pugh B Patienten nicht nur ein deutlich verkürztes medianes Überleben im Vergleich zu

Child-Pugh A Patienten aufwiesen, sondern dass es in einigen Fällen auch zu einer relevanten Verschlechterung der Leberfunktion unter der Therapie kam. Wenn ein Therapieversuch bei kompensierter Child B-Zirrhose versucht wird, dann sollte dies mit einer reduzierten Dosis initiiert werden. Während Sorafenib für Patienten mit Child-Pugh B also nicht uneingeschränkt empfohlen werden kann, gilt die Child-Pugh Klasse C gar als Kontraindikation [98, 99]. Llovet et al. konnten bei Patienten mit Child-Pugh-A Leberzirrhose eine Überlebenszeit von durchschnittlich 10,7 Monaten mit Sorafenib im Vergleich zu Placebo mit 7.9 Monaten belegen [3]. Bei Patienten mit Sorafenib-Therapieversagen oder Unverträglichkeit kommen mangels etablierter Zweitlinientherapie im Rahmen von Studien neue targeted-therapy-Ansätze oder bei Patienten mit sehr guter Leberfunktion Chemotherapeutika in Frage [56]. Die Addition von Sorafenib bei TACE-Patienten wird aktuell in der SPACE (Sorafenib or Placebo in Combination With TACE for Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma) - Studie untersucht.

1.5 Stagingsysteme

Die Prognoseabschätzung von Patienten mit HCC ist in der Regel deutlich komplexer als bei den meisten anderen soliden Tumoren. Dies liegt an der meist zugrunde liegenden Leberzirrhose, die auch ohne das Vorliegen eines Tumors bereits mit einer z.T. deutlichen Einschränkung der Lebenserwartung vergesellschaftet ist. So haben Patienten mit einer Child C Leberzirrhose eine 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 50% [100]. Insbesondere bei kleinen Tumoren kann daher die Leberinsuffizienz der dominante prognostische Faktor sein. Ein reines Tumor-Staging System wie TNM trägt diesem komplexen Sachverhalt nicht Rechnung [56]. Seit Okuda 1985 das erste mehrdimensionale HCC Staging System entwickelte [101], folgten eine Vielzahl von weiteren Staging Systemen unter Berücksichtigung von verschiedenen Tumor- und Leberfunktions-assoziierten Parametern diesem Beispiel. Keines davon konnte sich jedoch bislang als universelles Standard System durchsetzen. AASLD, EASL und DGVS empfehlen zwar BCLC für das HCC-Staging [56, 62, 102], diese Empfehlung steht jedoch in deutlichem Widerspruch zur Datenlage bezüglich der prognostischen Güte von BCLC, u.a. auch in TACE-Kollektiven

[103]. Welches der im Folgenden aufgeführten etablierten Staging Systeme nun bei diesen TACE-Patienten eingesetzt werden sollte, ist bislang unklar.

1.5.1 BCLC

1999 führten Llovet et al. mit dem BCLC-Score erstmals ein Stagingsystem ein, das neben Leberfunktions- und Tumor-assoziierten Faktoren mit dem ECOG auch den Allgemeinzustand der Patienten berücksichtigt. Ein weiteres wichtiges Novum war, dass bei der Anwendung des Staging Systems auf einen HCC-Patienten neben der Stadieneinteilung auch direkt die Therapieempfehlung aufzeigt wurde [4] (Abb. 2). Je nach Stadium werden in der aktuellen Version des Scores Empfehlungen hinsichtlich einer chirurgischen Intervention oder RFA (A = frühes Stadium), TACE (B = mittleres Stadium), Sorafenib Therapie (C = fortgeschrittenes Stadium) und einer rein symptomatischen Therapie (D = spätes Stadium) getroffen. Obwohl oftmals kritisiert aufgrund des strikten Therapie-Algorithmus, wird der BCLC-Score im Speziellen von westlichen Fachgesellschaften als „Quasi-Standard“ HCC Staging System angesehen [56, 62,102].

Stadium	PST	Tumorstatus		Assoz. Leberfunktion
		Tumor - Stadium	Okuda - Stadium	
Stadium 0				
0	0	Singulärer Herd < 2 cm, Carcinoma in situ	I	Keine Portale Hypertension, Bilirubin normal, Child-Pugh A
Stadium A				
A1	0	Singulärer Herd < 5 cm	I	Keine Portale Hypertension, Bilirubin normal Child-Pugh A-B
A2	0	Singulärer Herd < 5 cm	I	Portale Hypertension, Bilirubin normal Child-Pugh A-B
A3	0	Singulärer Herd < 5 cm	I	Portale Hypertension, Bilirubin erhöht Child-Pugh A-B
A4	0	3 Herde < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium B				
B	0	Groß, mehrere Herde	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium C				
C	1 - 2	Vaskuläre Invasion oder Extrahepatischer Befall	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium D				
D	3 - 4	Jede Größe und Verteilung	III	Child-Pugh C
Therapieempfehlungen				
Stadium A	Resektion, LTX, PEI, RFA			
Stadium B	TACE			
Stadium C	Sorafenib			
Stadium D	Symptomatische Therapie			

Tabelle 1: BCLC Score

1.5.2 CLIP

Der CLIP-Score aus dem Jahr 1998 beruht auf der Analyse eines 435 Patienten großen, italienischen HCC Kollektivs [104, 105]. Im Laufe der Jahre erfolgte in mehreren großangelegten Studien die externe Validierung des Scores. Beson-

ders bei der Betrachtung von Patienten mit nicht-chirurgischem Therapieansatz zeigte sich der CLIP Score den anderen Stagingssystemen oftmals überlegen. Cho et al. beschrieben das System zudem als bestes Prognosemodell für Patienten mit der Primärtherapie TACE [103, 106, 107]. Das System vereint tumorspezifische Parameter (AFP, makroskopische Tumormorphologie und Pfortaderinfiltration) mit Leberfunktionsparametern durch Einschluss des Child-Pugh Scores und ermittelt die Prognose anhand eines Punktesystems von 0-6.

Variable	Score
Child-Pugh Stadium	
A	0
B	1
C	2
Tumormorphologie	
Uninodular < 50 %	0
Multinodular ≤ 50 %	1
Massiv und > 50 %	2
Alpha-Fetoprotein	
< 400 ng/ml	0
> 400 ng/ml	1
Pfortaderthrombose	
Nein	0
Ja	1

Tabelle 2: CLIP Score

1.5.3 Okuda

Der von Okuda et al. 1985 veröffentlichte Score stellt das erste *mehrdimensionale* HCC Staging System dar: Es beinhaltet nicht nur die Tumorgöße, sondern mit dem Albumin- und Bilirubin-Wert sowie dem Aszites drei Parameter, welche den Schweregrad der Zirrhose bzw. der Leberfunktionsstörung widerspiegeln. Die Überlebensraten bei unbehandeltem HCC werden mit 8.3, 2.7 und 0.7 Monaten für die Okuda Stadien I, II und III angegeben [101].

Variable	positiv	Negativ
Tumorgröße	> 50 %	< 50 %
Aszites	Ja	Nein
Albumin	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Bilirubin	> 3 mg/dl	< 3 mg/dl
Stadium		
I	Keines positiv	
II	1 oder 2 positiv	
III	3 oder 4 positiv	

Tabelle 3: Okuda Score

1.5.4 GETCH

Die französische Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire entwickelte das Klassifikationssystem basierend auf der multivariaten Analyse von 761 Patienten aus 24 Ländern. Als unabhängige Prognosefaktoren wurden der Karnofsky Index, der Bilirubin-, AFP- und AP-Wert sowie die Pfortaderthrombose identifiziert und der Score extern validiert. Stadium A beinhaltet Patienten mit 0 Punkten und einem geringen Mortalitätsrisiko. Im Stadium B finden sich Patienten mit 1-5 Punkten und einem mittleren Mortalitätsrisiko, während Patienten im Stadium C ≥ 6 Punkte und ein hohes Mortalitätsrisiko aufweisen [108]. Nur in wenigen Fällen präsentierte sich der GETCH Score in Studien mit einem Vorteil gegenüber anderen Modellen [109, 110].

Variable	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Karnofsky-Index	$\geq 80\%$	-	-	< 80%
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 50	-	-	≥ 50
AP (ULN)	< 2	-	≥ 2	-
AFP ($\mu\text{g/l}$)	< 35	-	≥ 35	-
Pfortaderthrombose	nein	Ja		
Stadium				
A	0 Punkte (geringes Mortalitätsrisiko)			
B	1-5 (mittleres Mortalitätsrisiko)			
C	≥ 6 (hohes Mortalitätsrisiko)			

Tabelle 4: GETCH Score

1.5.5 JIS

Der JIS wurde 2003 erstmals von der Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) publiziert und stellt die Kombination aus zwei unidimensionalen Systemen (dem Child-Score und der an TNM angelehnten LCSGJ Klassifikation) dar. Durch diese Verknüpfung sollte ein mehrdimensionales System mit einer verbesserten Aussagekraft erreicht werden. Bei der LCSGJ Klassifikation werden zunächst für die Ermittlung des T-Status drei Parameter erhoben: Singulärer Tumorknoten, Knoten < 2 cm und Gefäßinvasion. Je nach Tumor-, Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus ergeben sich letztlich die LCSGJ TNM Stadien I - IV, welche wiederum im JIS mit 0 bis maximal 3 Punkte gewertet werden. Aus den Child-Pugh Stadien A, B und C ergeben sich 0 bis maximal 2 Punkte, sodass durch Summation der erreichten Punktzahlen die JIS Stadien (von 0 bis 5) resultieren. Eine externe Validierung des JIS wurde 2004 an einem 4525 Patienten umfassenden Kollektiv vorgenommen. Hierbei zeigte sich JIS dem CLIP-Score in multivariater Analyse überlegen [111]. In den letzten Jahren überzeugte der JIS insbesondere bei Studien zu Patienten mit chirurgisch kurativen Therapieansätzen mit guter prognostischer Aussagekraft [112, 113, 114].

T1	Alle drei T-Faktoren* erfüllt
T2	Zwei T-Faktoren* erfüllt
T3	Ein T-Faktor* erfüllt
T4	Kein T-Faktor* erfüllt
Stadium	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV A	T4, N0, M0 oder T1-T4, N+, M0
IV B	T1- T4, N0 oder N1, M+

Tabelle 5: TNM Klassifikation der LCSGJ. *T-Faktoren: Singulärer Tumor, Größe < 2 cm, keine Gefäßinvasion

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

Tabelle 6: JIS-Score (durch Summation aus der Child-Pugh und TNM (LCSGJ) Punktzahl können entsprechend der 5 JIS Stadien 0 bis maximal 5 Punkte erreicht werden)

1.5.6 TNM

Bei TNM handelt es sich um eine Tumor-Klassifikation, welche seit 1950 von der Union internationale contre le cancer in regelmäßigen Abständen überarbeitet wird. Das System beinhaltet die Tumorgröße (T) sowie den Lymphknoten- (N) und Fernmetastasenstatus (M). Diese Informationen ermöglichen die Ableitung einzelner Stadien. 2010 wurde für das HCC die siebte Edition herausgebracht. [115]. Unter anderem aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Leberfunktionsparametern, wird TNM beim HCC vergleichsweise kritisch beurteilt. Im Speziellen bei fortgeschrittenen Karzinomen und schwerer Leberinsuffizienz ist die Aussagekraft eingeschränkt. In einem großen, vornehmlich nicht chirurgischen Patientenkollektiv, war TNM in Bezug auf die prognostische Güte allen anderen Scores unterlegen [6]. Als postoperatives, auf pathologischen Befunden fußendes Prognosemodell, wird TNM dagegen klar empfohlen [116].

TNM – Klassifikation	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Tumor, keine Gefäßinfiltration
T2	Solitärer Tumor, Gefäßinf. oder multiple Tumore < 5 cm
T3a	Multiple Tumore > 5 cm
T3b	Solitärer Tumor o. multiple Tumore jeder Größe mit Infiltr. Pfortader o. Vena hepatica
T4	Infiltr. Benachbarter Organe (Ausgenommen Gallenblase)
NX	Nicht beurteilbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Stadium	
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III A	T3a, N0, M0
III B	T3b, N0, M0
III C	T4, N0, M0
IV A	Jedes T, N1, M0
IV B	Jedes T, Jedes N, M1

Tabelle 7: TNM Klassifikation

1.5.7 Child-Pugh

Die Child-Kriterien wurden erstmals 1964 von C. Child und J. Turcotte publiziert und anschließend von R. Pugh 1973 weiter modifiziert [100]. Primär wurde der Score zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose konzipiert. Anhand des Albumin-, Bilirubin- und Quick-Wertes sowie der Parameter Aszites und HE können Patienten in die Stadien A bis C eingeordnet werden. Da tumorspezifische Parameter fehlen, erscheint seine Anwendbarkeit als Prognosemodell beim HCC fragwürdig. Nichtsdestotrotz wurde er 2006 von Georgiades et al. als führendes Staging-System für Patienten unter TACE-Therapie beschrieben [117].

Variable	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin gesamt	< 2.0 mg/dl	2.0-3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl
Albumin gesamt	> 3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	< 2.8 g/dl
Quick	> 70%	40-70%	< 40%
Aszites	Keiner	Leicht	Mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV
Stadium			
A	5-6		
B	7-9		
C	10-15		

Tabelle 8: Child-Pugh Score

2 Fragestellung und Ziel

Das von vielen Fachgesellschaften empfohlene Staging-System BCLC empfiehlt eine TACE-Therapie bei HCC Patienten im Stadium B durchzuführen. Diese Therapieallokation wurde zuletzt stark kritisiert. Zudem bestehen sowohl bezüglich BCLC als auch für andere HCC Staging Systeme Zweifel, ob sie die für TACE Patienten relevanten Prognosefaktoren berücksichtigen. Es wurde die Entwicklung von spezifischen Staging Systemen für die unterschiedlichen HCC Therapie-Untergruppen gefordert [118, 119]. Ein derartiges Staging System für TACE Patienten muss idealerweise in einem möglichst großen und gleichzeitig homogenen TACE Kollektiv entwickelt und extern validiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Beantwortung der folgenden Fragen:

- Welche ätiologischen, klinischen, laborchemischen und tumorspezifischen Parameter können mittels retrospektiver Analyse in einem großen, homogenen TACE Kollektiv als prognostisch relevant identifiziert werden?
- Welche prognostische Güte besitzen die etablierten HCC-Staging Systeme (u.a. BCLC und CLIP), wenn sie auf dieses TACE Kollektiv angewendet werden?
- Können die etablierten Staging Systeme durch ein Re-Arrangement ihrer Stadien oder durch Hinzufügen von zusätzlichen Prognoseparametern optimiert werden?
- Kann unter der Verwendung der identifizierten unabhängigen Prognosefaktoren ein neues, TACE-spezifisches Staging System konstruiert werden?
 - Wie schneidet dieses in Bezug auf die prognostische Güte im Vergleich zu den etablierten HCC Staging Systemen ab?
 - Kann das neue Staging System auch bei Anwendung auf ein externes TACE Kollektiv bestehen?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Im Rahmen der retrospektiven Analyse erfolgte die systematische Erfassung von Patienten mit einem HCC und Primärtherapie mittels TACE aus einem Pool von über 500 HCC Patienten, welche im Zeitraum vom 10.12.1999 bis zum 18.03.2011 im Universitätsklinikum München-Großhadern behandelt worden waren. Im Zentrum der Informationsgewinnung standen hierbei die elektronische Datenbank des Klinikums sowie aus dem Zentralarchiv des Klinikums und von extern angeforderte Arztbriefe. Tabelle 9 gibt die wesentlichen erhobenen Daten zur Charakterisierung der TACE Patienten wieder. Neben demographischen Parametern und Details zur TACE Therapie wurden gezielt potenzielle Prognoseparameter erfasst. Bezüglich ihrer prognostischen Bedeutung in diesem TACE Kollektiv wurden dabei vornehmlich jene Parameter untersucht, welche in den etablierten HCC Staging Systemen enthalten sind. Zusätzlich wurden jedoch auch weitere Parameter erfasst, denen in der Literatur eine prognostische Bedeutung bei HCC Patienten zugeschrieben wird (wie z.B. CRP). Von großer Bedeutung war insbesondere eine möglichst lückenlose Datenlage für die Patienten und die Erfassung aller Parameter zeitnah zur Erstdiagnose bzw. vor TACE. Für die ausgewählten Parameter wurde dabei ein Zeitrahmen von bis zu 4 Wochen nach Diagnosestellung festgelegt. Patienten bei denen mehr als 4 Parameter nicht erfasst werden konnten, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Das endgültige Kollektiv bestehend aus 186 Patienten beinhaltete nur Patienten mit alleiniger Primärtherapie TACE im palliativen Setting. Die retrospektive Analyse wurde von Seiten der zuständigen Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigt. Die Notwendigkeit zur Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung bezüglich der Datenerhebung war aufgrund der retrospektiven und anonymisierten Datenauswertung nicht gefordert.

	Parameter
Demografische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Geburtsdatum • Datum Erstdiagnose • Todesdatum/ Beobachtungsende • Status lebendig/ verstorben
Klinische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose • Ätiologie • Aszites • ECOG Performance Status • Pfortaderthrombose • Portale Hypertension • Hepatische Enzephalopathie
Laborwerte	<ul style="list-style-type: none"> • Albumin • Alkalische Phosphatase • AFP • Bilirubin • CRP • Ferritin • GOT/AST • GPT/ALT • Hämoglobin • Kreatinin • LDH • Quick/INR • Thrombozyten
Tumor-assoziierte Daten	<ul style="list-style-type: none"> • Histologische Sicherung • Tumorausdehnung • Anzahl Tumorknoten • Tumorbefall • Makroskopische Gefäßinfiltration • Lymphknotengröße • Fernmetastasen
TACE	<ul style="list-style-type: none"> • Datum erste/letzte Intervention • Anzahl der Interventionen • Zeitraum zwischen den Interventionen • Verwendete Substanzen • Grund für Unterbrechung/Abbruch

Tabelle 9: Erhobene Parameter

3.2 Demografische Parameter

In der Mehrzahl der Fälle erfolgte die Diagnosestellung im Klinikum Großhadern, sodass das Datum der Erstdiagnose elektronisch erfasst werden konnte. In den übrigen Fällen wurden die fehlenden Informationen aus auswärtigen Kliniken oder Praxen angefordert. Als offizielles Beobachtungsende der Studie wurde der 18.03.2011 festgelegt. In den Fällen, in denen das genaue Todesdatum nicht anhand der Klinikakten eruiert werden konnte, erfolgte die schriftliche Nachfrage beim jeweiligen Hausarzt.

3.3 Klinische Parameter

Die Diagnose Leberzirrhose wurde anhand klinischer Untersuchungen, bildgebender Verfahren wie MRT, Abdomen-Sonografie oder CT oder mittels histologischer Untersuchung eines Leberbiopsates gestellt. Komplettiert wurde dies durch laborchemische Bestimmung der Lebersyntheseparameter. Aus ätiologischer Sicht erfolgte zudem eine Einteilung in die Gruppen Alkoholabusus, virale Hepatitiden (HBV, HCV), Leberverfettung (NASH/NAFLD) und „Andere“ (seltene Ursachen wie z.B. PBC, PSC, Alpha-1-Antitrypsinmangel und Hämochromatose). Konnte kein klassischer Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose bzw. eines HCCs ausgemacht werden, wurde die Ätiologie als „kryptogen“ klassifiziert. Aszites wurde unterteilt in kein, mäßiger (nur mittels Bildgebung detektierbar) oder massiver (klinisch auffälliger) Aszites. Sofern der ECOG-Performance-Status bzw. der Karnofsky-Index (Tab. 10) nicht dokumentiert war, musste ECOG aus den vorliegenden Beschreibungen des klinischen Zustandes abgeschätzt werden. Die Pfortaderthrombose wurde aufgrund der vorliegenden Bildgebung eingeteilt in eine vollständige und eine Teilthrombose. Ein portaler Hypertonus galt mit der Messung eines erhöhten Druckes > 10 mmHg als nachgewiesen. Zudem wurden endoskopisch dokumentierte Oesophagus - bzw. Fundusvarizen und andere bildgebend nachgewiesene portokavale Umgehungskreisläufe als indirekte Zeichen eines erhöhten Pfortaderdruckes gewertet. Das Vorhandensein einer Thrombopenie (Thrombozyten < 100.000/ μ l) sprach in Kombination mit einer Splenomegalie für den Überdruck im portalen System [4]. Sofern nicht klar in den Krankenunterlagen dokumentiert, wurde eine HE angenommen, wenn eines oder mehrere der folgenden Punkte erfüllt waren: objektivierbare Befunde wie ein pathologischer Ammoniak Blutwert oder ein pathologischer Zahlenverbindungstest, zudem klinische Angaben wie Schläfrigkeit oder Verwirrtheit. Unterschieden wurde eine schwere von einer leichten HE Form.

ECOG	Karnofsky Index
ECOG 0	100%
ECOG 1	80% 90%
ECOG 2	70% 60%
ECOG 3	50% 40%
ECOG 4	30% 20% 10%

Tabelle 10: Ableitung des ECOG Performance Status aus dem Karnofsky Index (Modifiziert nach Huitzil-Mendez et al., 2010 [5])

3.4 Tumorassoziierte Parameter

Gemäß den zum jeweiligen Zeitpunkt der Erstdiagnose gültigen Leitlinien [z.B. 56, 92], musste bei Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose nur bei HCC-untypischen Befunden in der Kontrastmittel-unterstützten Bildgebung eine Biopsie zur histologischen Sicherung herangezogen werden, daher lag auch nur bei einem Teil der Patienten ein histologischer Befund zur statistischen Auswertung vor. Zudem wurden histologische Befunde von resezierten bzw. biopsierten Lymphknoten- und Fernmetastasen erfasst. Bis zum Jahr 2011 wurde auch ein AFP-Wert > 400 ng/ml zusammen mit der Bildgebung als non-invasives Diagnosekriterium herangezogen [92]. Im Regelfall umfasste die Primärdiagnostik zunächst die Anamnese und körperliche Untersuchung, eine breite Labor Diagnostik inklusive des AFPs und einer Hepatitisserologie sowie eine Abdomensonographie. Die weiterführende Diagnostik zur Therapieevaluation beinhaltete ggfs. in Ergänzung zu bereits auswärtig angefertigten Bildgebungen ein kontrastmittelgestütztes MRT- bzw. CT-Abdomen und ein Röntgen Thorax in 2 Ebenen. Bei klinischem oder bildgebenden Verdacht auf eine entsprechende Metastasierung wurde ggfs. auch ein CT-Thorax bzw. eine Skelettszintigrafie durchgeführt. Die folgenden Tumor-Charakteristika wurden anhand der CT, MRT und Sonographie-Befunde erhoben: Die Anzahl der Tumorknoten wurde gegliedert in ein, zwei, drei und > drei Knoten. Der Parameter Tumorbefall wurde aufgeteilt in $\leq 50\%$ und $\geq 50\%$ des Leberparenchyms. Fernmetastasen wurden unabhängig von ihrer Ausdehnung und Lokalisation dokumentiert. Lymphknoten > 1 cm wurden als suspekta Lymphknoten erfasst. Die Tumor-

ausdehnung wurde, übereinstimmend mit der Einteilung des BCLC Scores, unterteilt in ▪ singulärer Knoten ≤ 2 cm ▪ singulärer Knoten ≤ 5 cm bzw. drei Knoten ≤ 3 cm ▪ multiple Knoten ▪ und Fernmetastasen bzw. Gefäßinfiltrationen. Lokale Lymphknoten wurden jedoch, abweichend von der Tumorausdehnung nach BCLC, aufgrund der geringen Spezifität für das HCC nicht miteinbezogen. Mit dem Ziel einer Qualitätskontrolle erfolgte ein Review sämtlicher schriftlicher Befunde mittels erneuter Analyse der radiologischen Bildgebung unter Anwendung der *syngo*®-Software (Siemens Healthcare, München), sofern die Bildgebung entsprechend kompatibel elektronisch archiviert war (n=98). Fanden sich in den vorliegenden validierten Radiologie Befunden keine eindeutigen Angaben, im Speziellen in Bezug auf Anzahl der Knoten und Tumorausdehnung, so wurde ein Oberarzt der Radiologie des Klinikums Großhadern mit langjähriger Erfahrung in der Leber-Bildgebung und der interventionellen Radiologie zur erneuten Befundbeurteilung hinzugezogen.

3.5 Laborwerte

Um einen möglichen Einfluss der TACE auf die Laborparameter auszuschließen, wurde darauf geachtet, dass die Parameter zeitnah zur Primärdiagnose und *präinterventionell* erfasst wurden. Es fand sich nicht bei allen Patienten eine lückenlose Dokumentation der relevanten Laborparameter. In diesen Fällen wurde die Lücke durch den Ersatz der fehlenden Parameter mit einem an dem vorliegenden Kollektiv berechneten Median gefüllt. Aus statistischen Gründen konnten Ammoniak, Ferritin, GOT, GPT sowie LDH wegen der vergleichsweise großen Anzahl an fehlenden Werten (cut off > 10%) nicht in die multivariate Analyse mit eingehen (Tab. 11). Zur statistischen Auswertung wurden die Laborparameter für die Kaplan-Meier Analyse in Quartile eingeteilt.

Laborparameter	n
Albumin	180
Alkalische Phosphatase	162
AFP	182
Ammoniak	62
Bilirubin	186
CRP	183
Ferritin	138
GOT/AST	152
GPT/ALT	156
Hämoglobin	186
Kreatinin	186
LDH	143
Quick/INR	186
Thrombozyten	185

Tabelle 11: Anzahl der erhobenen Laborparameter

3.6 TACE

Erfasst wurden lediglich Patienten mit Primärtherapie TACE im palliativen Setting. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zuvor bereits HCC-Therapien erhalten hatten (z.B. TACE als second- oder third-line Therapie) und auch jene Patienten, die eine TACE im Rahmen eines Bridgings vor LTX und solche, die eine TACE prä-RFA erhielten. Dokumentiert wurden das Datum der ersten bzw. der zuletzt durchgeführten TACE, die Anzahl der Interventionen insgesamt sowie das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Prozeduren. Zudem wurden die Gründe für den Abbruch der Therapie und die bei der Intervention verwendeten Pharmaka (Chemotherapeutikum/ Embolisat/ Kontrastmittel) erfasst. Vor jeder TACE lag ein maximal 4 Wochen altes kontrastmittel-verstärktes CT zur Interventionsplanung vor. Vor jedem Eingriff wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die TACE wurde so selektiv wie möglich durchgeführt (Ziel waren dann segmentale oder subsegmentale Feeder Arterien), ansonsten über die rechte bzw. linke Leberarterie. Im Allgemeinen wurden die Dosierungen des Chemotherapeutikums und des Lipiodols sowie das Embolisat an die Tumorgröße, die Vaskularisation und die Leberfunktion angepasst.

3.7 Staging Systeme

Sieben etablierte Stagingssysteme wurden analysiert (BCLC-Klassifikationssystem, Child-Pugh-Score, CLIP-Score, GETCH-Score, JIS-Score, Okuda-Score, TNM-Klassifikation nach UICC 2010).

3.8 Statistische Auswertung

Die Daten des Patientenkollektives wurden zu Beginn in einer Microsoft-Excel Tabelle gesammelt und schließlich mittels SAS (SAS V9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC) statistisch ausgewertet.

3.8.1 Deskriptive - / Univariate - Analyse

In der univariaten Analyse erfolgt die Analyse sämtlicher Parameter einzeln. Mit Bezug auf die erhobenen Parameter, wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels der zu diesem Zweck üblichen Kaplan-Meier Methode durchgeführt und mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz hin untersucht. Für die Kaplan-Meier Analyse der Laborparameter erfolgte die Einteilung in Quartile. Dabei war die erste Quartile definitionsgemäß durch die jeweils „niedrigsten“ Werte charakterisiert. Mit Ausnahme der Syntheseparameter Albumin und Quick, entsprach somit die erste Quartile der Patientengruppe mit den am wenigsten pathologischen Werten des jeweiligen untersuchten Laborparameters.

Die 7 untersuchten Stagingssysteme wurden zunächst seitens ihrer einzelnen Stadien auf Signifikanz hin getestet. In der sogenannten Einzelpunktanalyse wurde die Signifikanzprüfung nicht anhand der Stadien, sondern verfeinert anhand der in diesen Stadien enthaltenden Einzelpunkte vorgenommen. Ergab sich für die jeweiligen benachbarten Einzelpunkte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit ($p > 0,05$), erfolgte ein Zusammenschluss dieser Unterpunkte. Durch diese Modifikation der Untergruppen kam es zu einer Neuordnung der Stadien der untersuchten Original Scores. Auf jeden dieser modifizierten Scores wurde das COX-Modell angewandt. Wenn sich von Klasse zu Klasse nahezu identische Werte für die Hazard Ratio ergaben, konnte der Score als lineare Variable in das Regressionsmodell eingehen. War der Abstand zwischen zwei Klassen zu groß, wurde zum Teil durch Höherstufen der unteren Klasse um einen Punkt Linearität erreicht. Danach wurden die Tu-

morstadien entsprechend der neuen Versionen erneut errechnet und die Überlebenszeiten miteinander verglichen.

3.8.2 Vergleich der Klassifikationsgüte der Modelle

Für den objektiven Vergleich der untersuchten Scores wurde zum einen der AIC Wert (Akaike Information-Criterion), zum anderen der c-Index [120, 121] herangezogen. Anhand dieser beiden Werte wurde eine Rangfolge sowohl der Original-, als auch der modifizierten Scores erstellt. Das erstmals 1973 von Hirotugu Akaike beschriebene Informationskriterium dient der Auswahl eines Modells, wobei die Anpassungsgüte des geschätzten Modells, mit Bezug auf die vorliegenden empirischen Daten und die Komplexität des Modells, gemessen an der Anzahl der Parameter, in die Beurteilung mit eingehen. Eine hohe Anzahl an Parametern wird dabei negativ bewertet, um die Bevorzugung von Modellen mit einer Vielzahl an Parametern zu vermeiden. Das Modell ist umso besser, je niedriger der AIC-Wert ist. Im zweiten Ansatz zum Vergleich der Systeme, wurde das von Harrell vorgeschlagene Konkordanzmaß c („c-index“) hinzugezogen. Dieser Wert wird unter Verwendung aller möglichen Paarungen von Patienten berechnet und stellt das Verhältnis von konkordanten Paaren und allen Paarungen, für die die Überlebenszeiten bestimmt werden können, dar. Hierbei werden die Prognoseschätzungen als konkordant mit dem Ergebnis angesehen, wenn die Fälle mit günstiger eingeschätzter Prognose auch tatsächlich ein längeres Überleben zeigen. Sollte bei beiden Fällen die Überlebenszeit zensiert sein, wird diese Paarung ausgeschlossen. Je höher der c-Index ist, desto besser ist das Modell. Bei einem c von $< 0,5$ besitzt das jeweilige Modell nur eine geringe prognostische Güte. Im Hinblick auf die externe Validierung des neu entwickelten Munich-TACE Scores, fand in der vorliegenden Arbeit nur der c-Index Verwendung, da dieser einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Kollektiven zulässt. Dies ist anhand des AIC Wertes nicht möglich.

3.8.3 Multivariate Analyse

Die untersuchten Parameter wurden mittels Cox'scher Regression einer multivariaten Analyse unterzogen und auf die Unabhängigkeit ihrer prognostischen Aussagekraft hin untersucht. Dabei gingen nur die Parameter ein, die sich in der univariaten Analyse signifikant gezeigt hatten. Im Falle der Laborparameter

wurden nur diejenigen berücksichtigt, bei denen weniger als 10% der Werte fehlten. Kreatinin und Quick wurden kategorisiert, da die Kaplan-Meier Analyse der Quartile nicht für Stetigkeit sprach. Bei den klinischen Parametern wurde, analog zu dem Vorgehen bei den Stagingssystemen, Modifikationen im Hinblick auf die einzelnen Kategorien vorgenommen. Kategorien, die in der univariaten Analyse nicht signifikant unterschiedlich waren, wurden zusammengefasst. Die Tumorausdehnung nach BCLC wurde dadurch von 4 auf 2 Kategorien reduziert und in dieser Form auch in das neu entwickelte Modell aufgenommen. Signifikante Wechselwirkungen ergaben sich zwischen AFP und Kreatinin sowie zwischen Kreatinin und der Tumorausdehnung nach BCLC. Auch diese gingen in das Endmodell mit ein. Die einzelnen Variablen wurden simultan geprüft und dann ein Modell mittels „Rückwärtsselektion“ erstellt.

3.8.3.1 Konstruktion des neuen Prognosemodells

Die multivariat signifikanten Parameter dienten als Grundstock für das neue Modell, welches wiederum zu einem Score mit spezifischer Punkteverteilung in Bezug auf die enthaltenen Parameter weiterentwickelt wurde. Ziel war es den Score möglichst einfach zu halten. Aufgrund dessen wurden die Wechselwirkungen ignoriert und die stetigen Variablen kategorisiert. Es wurde erneut ein COX-Modell berechnet. Die pro Kategorie zu vergebende Punktzahl wurde aus dem Koeffizienten des COX-Modells geschätzt. Die Einteilung des Scores in 3 Stadien wurde durch Bildung von Tertilen vorgenommen. Die Einteilung in 5 Stadien erfolgte so, dass eine möglichste feine Unterteilung erreicht wurde, sich alle Stadien aber signifikant voneinander unterschieden.

3.8.4 Kombination der Scores mit unabhängigen Prognoseparametern

Im Sinne einer Steigerung ihrer prognostischen Aussagekraft, wurden die zuvor bereits modifizierten Scores durch Addition von unabhängigen Prognosefaktoren erweitert, insofern diese nicht bereits in den Scores enthalten waren. Auf diese so modifizierten Modelle wurde wiederum die Cox'sche Regression angewandt und im Anschluss der AIC-Wert und der c-Index ermittelt, um eine Rangfolge sämtlicher untersuchter Modelle zu bilden.

3.8.5 Interne Validierung

Im Zuge der internen Validierung kam das sogenannte Bootstrap Verfahren zum Einsatz. Zunächst wurde am Ausgangskollektiv ein Modell entwickelt. Analog zu diesem Vorgehen wurde an 200 Bootstrap-Samples ebenfalls jeweils ein Modell berechnet. Ebenso wie für das Modell im Ausgangskollektiv, wurde auch für jeden der 200 Scores aus den Bootstrap-Modellen der c-Index ermittelt. Der Mittelwert aus all diesen 200 c-Indizes diente dabei als Schätzung, wie gut das Modell an einem neuen Kollektiv funktionieren würde. Zur grafischen Darstellung wurde das Kollektiv anhand des entwickelten Modells in Tertile eingeteilt und folgend die Kaplan-Meier Kurven für die Tertile und die aus dem COX-Modell geschätzten Kurven geplottet.

3.8.6 Externe Validierung

Um eine möglichst objektive Aussage über die tatsächliche prognostische Aussagekraft des M-TACE Scores treffen zu können, wurde er an einem externen Kollektiv aus 71 TACE Patienten des Universitätsklinikums Frankfurt getestet. Zunächst erfolgte eine Gegenüberstellung der beiden Kollektive anhand der erhobenen deskriptiven Daten. Zusätzlich zu den im M-TACE Score enthaltenen Parametern, wurden an dem externen Kollektiv weitere klinische Parameter sowie die Child-Pugh - und CLIP Score Stadien erhoben. Schließlich wurden wieder die Überlebenszeiten mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht und eine Signifikanzprüfung durch Log-Rank-Test durchgeführt. Der c-Index wurde wiederum als Gütekriterium hinzugezogen, um einen Vergleich zwischen den vier untersuchten Modellen (CLIP, Child-Pugh, M-TACE und „M-TACE-5“) zu ermöglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Einem Großteil der Patienten, die aufgrund der Erstdiagnose eines HCCs in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Klinikums Großhadern vorstellig wurden, konnte im Hinblick auf ihr fortgeschrittenes Tumorstadium keine kurative Therapie mehr angeboten werden. Aus dieser Gruppe wurden 186 Patienten mit einer TACE als Primärtherapie behandelt. Patienten, die eine TACE als second-line Therapie oder als Bridging vor LTX erhielten, wurden nicht berücksichtigt. Aufgeteilt nach dem Geschlecht der Patienten, ergab sich eine Anzahl von 150 Männern (80.6%) und 36 Frauen (19.4%). Das Durchschnittsalter lag bei 65.5 Jahren (Frauen 69.6, Männer 64.5). Zum Zeitpunkt der Diagnose war die jüngste Patientin 31.5 und die älteste Patientin 84.6 Jahre alt. Bei den männlichen Patienten lag die Altersspanne zwischen 40.5 und 88.8 Jahren. Am Ende des festgelegten Beobachtungszeitraums 18.03.2011 hatten 31 Patienten (16.7%) überlebt, 155 Patienten waren verstorben.

Merkmal	Mittelwert/Spannweite	n (%)
Patient		
lebend	-	31 (16.7)
verstorben	-	155 (83.3)
Geschlecht		
weiblich	-	36 (19.4)
männlich	-	150 (80.6)
Alter		
Gesamtkollektiv	65.5 / 31.5-88.8 (Jahre)	186
weiblich	69.6 / 40.5-88.8 (Jahre)	36 (19.4)
männlich	64.5 / 31.5-84.6 (Jahre)	150 (80.6)

Tabelle 12: Demografische Parameter

4.1.1 Ätiologie

Die am häufigsten zu eruiierende Ätiologie des HCC bestand in einem langjährigen Alkoholabusus (45.7%). Des Weiteren fand sich als Hauptrisikofaktor für die Krankheitsentstehung eine Infektion mit Virushepatitiden. Während 36 Patienten und damit 19.4% des Gesamtkollektives eine HCV-Infektion aufwiesen, war die Zahl derer, bei denen eine HBV-Infektion als Hauptrisikofaktor festgestellt werden konnte, mit 4 Patienten deutlich geringer. In 23 Fällen (12.4%)

konnte keinerlei Risikofaktor in der Patientenanamnese gefunden werden, so dass die Ätiologie als kryptogen eingestuft wurde. Weitere, seltenere für die Entstehung des HCC verantwortliche Erkrankungen, wie zum Beispiel die Primär biliäre Zirrhose, die Hämochromatose und die Autoimmunhepatitis, konnten in insgesamt 6.5% der Fälle erfasst werden.

Ätiologie	n (%)
Alkohol	85 (45.7)
HCV	36 (19.4)
HBV	4 (2.2)
Kryptogen	23 (12.4)
NASH	11 (5.9)
Kombinationen	15 (7.9)
- HCV + Alkohol	9 (4.8)
- HCV + HBV	4 (2.1)
- HCV + Andere	1 (0.5)
- HBV + Andere	1 (0.5)
Andere	12 (6.5)
- Hämochromatose	5 (2.7)
- AIH	2 (1.1)
- PBC	2 (1.1)
- PSC	1 (0.5)
- Caroli Syndrom	1 (0.5)
- Alagile Syndrom	1 (0.5)

Tabelle 13: Ätiologie des HCC

4.1.2 Klinische Parameter

Bei der Betrachtung der erhobenen klinischen Parameter zeigte sich, dass die Mehrzahl der untersuchten Patienten (156 Patienten) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose aufwies. Beim Aszites, als weiterer wichtiger klinischer Parameter, zeigte sich eine Verteilung von 72% (134 Patienten), bei denen kein Aszites diagnostiziert werden konnte, im Vergleich zu 19.4% (36 Patienten) bei denen sich ein leichtgradiger Aszites bildgebend und/oder klinisch darstellen ließ. Lediglich 16 (8.6%) Patienten wiesen einen massiven Aszites zu Beginn auf. Im Hinblick auf den ECOG Performance Status ließen sich

117 Patienten mit einem ECOG von 0 dokumentieren, während 65 Patienten zum Zeitpunkt der Erfassung des Status bereits körperlich eingeschränkt waren und somit als ECOG 1 klassifiziert wurden (35%). 4 Patienten zeigten einen ECOG von 2. Ein ECOG > 2 fand sich nicht. Eine Thrombose der Pfortader gilt allgemein als relative Kontraindikation bei der Therapie des HCC mittels TACE, folgerichtig fanden sich auch nur 3 Patienten mit einem kompletten Verschluss und 22 Patienten mit einer Teilthrombose dieses Gefäßes. Die Mehrzahl der Patienten wies keine Pfortaderthrombose auf (86.6%). Aufgeteilt in nicht vorhanden, gering ausgeprägt und massiv, ergaben sich bei der Erhebung der HE prozentuale Werte von 82.3%, 16.7% und 1.1%. Weitere Daten zu den klinischen Parametern ergeben sich aus Tabelle 14.

Merkmal	n (%)
Leberzirrhose (ja/nein)	156/30 (83.9/16.1)
Aszites (fehlend/ leicht/ schwer)	134/36/16 (72.0/19.4/8.6)
ECOG (0/1/2)	117/65/4 (62.8/35.0/2.2)
Hepatische Enzephalopathie (fehlend/ leicht/ schwer)	153/31/2 (82.3/16.6/1.1)
Portale Hypertension (keine/ hep. Venendruck > 10/ ÖV/ Splenomegalie + TZ < 100.000)	65/18/59/38 (36.1/10.0/32.8/21.1)
Pfortaderthrombose (Keine/ Teilthrombose/ vollständig)	161/22/3 (86.6/11.8/1.6)

Tabelle 14: Klinische Parameter (ÖV = Ösophagusvarizen; TZ = Thrombozyten)

4.1.3 Stagingsysteme

Die Analyse der einzeln erfassten Scoring-Systeme zeigt Tabelle 15. Hinsichtlich der Stadieneinteilung der Leberzirrhose mittels des Child-Pugh Scores konnten 86 Patienten mit einem Child-Pugh A (46%), 53 Patienten im Stadium B sowie 17 Patienten im Stadium C identifiziert werden. Die 30 Patienten ohne Leberzirrhose konnten nicht mit dem Child-Pugh Score erfasst werden („Stadium 0“). Nach dem TNM Staging System zeigte sich die Mehrzahl der Fälle im Stadium 2 (37%) und 3 (33%), gefolgt von 20.9% und 10.1% im Stadium 1 und 4. Im Allgemeinen ergab sich für die Mehrzahl der Patienten eine Einteilung in die intermediären Stadien der jeweiligen Scores, so für BCLC- (41.3% im Sta-

dium B, 41.9% im Stadium C), JIS- (46% mit 2 Punkten, 29% mit 3 Punkten), GETCH- (63% mit mittlerem Risiko) und CLIP-Score (39% mit einem Punkt, 32% mit 2 Punkten). Im Okuda-Score wiesen allerdings 111 von 186 Patienten 0 Punkte und damit das früheste Stadium zu Beginn der Diagnose auf.

Merkmal	n (%)
BCLC	
A	12 (6.5)
B	77 (41.4)
C	78 (41.9)
D	19 (10.2)
CHILD-PUGH	
keine Zirrhose	30 (16.1)
A	86 (46.2)
B	53 (28.5)
C	17 (9.1)
CLIP	
0	17 (9.1)
1	73 (39.2)
2	60 (32.3)
3	24 (12.9)
≥4	12 (6.5)
GETCH	
geringes Risiko	62 (33.3)
mittleres Risiko	118 (63.4)
hohes Risiko	6 (3.2)
JIS	
0	2 (1.0)
1	24 (12.9)
2	85 (45.6)
3	54 (29.0)
4	18 (9.6)
5	3 (1.6)
OKUDA	
1	111 (59.6)
2	68 (36.5)
3	7 (3.7)
TNM	
1	36 (20.9)
2	69 (37.0)
3	62 (33.3)
4	19 (10.2)

Tabelle 15: Verteilung der Patienten innerhalb der Staging Systeme

4.1.4 Tumor-assoziierte Parameter

Genauere Betrachtungen des Primärtumors innerhalb der Leber ergaben, dass zu Beginn in 39.7% der Fälle bereits mehr als drei Tumorknoten vorlagen.

27.9% wiesen einen Knoten, 19.4% zwei Knoten und 12.9% drei Knoten auf. Bildmorphologisch zeigte sich zudem bei 115 Patienten eine multilokuläre Ausbreitung des Tumors. Bei 8.6% der Erkrankten war es zudem zu einem derart ausgeprägten Tumorstadium gekommen, dass der Tumor bereits über 50% des gesamten Lebertumors einnahm. Nur bei 5 Patienten bestand der Primärtumor aus lediglich einem kleinen Knoten mit einem Durchmesser < 2 cm. Bei 57.3% folgte zur Diagnosesicherung eine histologische Sicherung, bei den übrigen Patienten konnte hierauf verzichtet werden, da die Diagnose nicht-invasiv anhand charakteristischer Befunde in der Bildgebung gestellt werden konnte. Die weitere Untersuchung der intra- und extrahepatischen Tumorausbreitung ergab eine Anzahl von 28 mit einer durch den Tumor verursachten vaskulären Infiltration und 17 Patienten mit einer bereits stattgefundenen Fernmetastasierung. Verdächtige lokale Lymphknoten < 1cm wurden in 54 Fällen detektiert.

Merkmal	n	(%)
Anzahl Tumorknoten		
1	52	(27.9)
2	36	(19.4)
3	24	(12.9)
≥3	74	(39.8)
BCLC Tumorausdehnung		
Singulär <2cm	5	(2.7)
3Kn <3 cm, 1Kn ≤ 5	22	(11.8)
multilokulär	115	(61.8)
Gefäßinvasion, M1	44	(23.7)
Tumorbefall in % des Lebertumors		
<50 %	170	(91.3)
>50 %	16	(8.7)
Lymphknoten		
<1cm	132	(70.9)
>1cm	54	(29.1)
Fernmetastasen		
nein	169	(90.8)
ja	17	(9.2)
Makroskopische Gefäßinfiltration		
nein	158	(84.9)
ja (Pfortader/Lebervene)	28 (24/4)	(15.1)
Histologische Sicherung		
nein	107	(57.3)
ja	79	(42.7)

Tabelle 16: Tumorcharakteristika

4.1.5 Daten der Klinischen Chemie

Bezüglich der in Tabelle 17 gezeigten Laborparameter, erfolgte sowohl die Berechnung der jeweiligen Medianwerte, als auch die Erfassung der individuellen Minimal- und Maximalwerte, wobei eine Einteilung der Laborwerte in Quartile vorgenommen wurde. Bei der Analyse der Medianwerte ergaben sich zwei Gruppen. In der Gruppe mit Medianwerten im pathologischem Bereich fanden sich das AFP (44.9 ng/ml), Bilirubin (1.3 mg/dl), Alkalische Phosphatase (146.5 U/l), GOT (63.0 U/l) und GPT (47.5 U/l), CRP (0.7mg/dl), Ammoniak (54.0 µmol/l), Kreatinin (1.0 mg/dl), Thrombozyten (134 T/µl) und der INR-Wert mit einem Median von 1.3. Währenddessen ergaben sich für die LDH, das Hämoglobin, Ferritin, den Quick und Albumin normwertige Medianwerte. Die Spannweite im Hinblick auf die Minimal- und Maximalwerte der einzelnen Parameter ist ebenfalls dargestellt. Beim AFP konnte beispielsweise eine sehr große Spannweite von 0.8 ng/ml bis maximal 577000.00 ng/ml dokumentiert werden.

Merkmal	n	Min.	Untere Quartile	Median	Obere Quartile	95ste Perzentile	Max.
AFP (ng/ml)	182	0.80	6.90	44.90	620.00	17145.00	577000.00
Albumin (g/dl)	180	2.40	3.45	3.80	4.30	4.75	5.10
Ammoniak (µmol/l)	62	17.00	37.00	54.00	71.00	111.00	127.00
AP (U/l)	162	55.00	98.00	146.50	210.00	342.00	1371.00
Bilirubin (mg/dl)	186	0.40	0.90	1.30	1.90	4.12	8.25
CRP (mg/dl)	183	0.10	0.50	0.70	1.70	5.80	13.60
Ferritin (ng/ml)	138	15.00	90.00	227.50	526.00	1097.00	2077.00
GOT/AST (U/l)	152	19.00	45.00	63.00	110.50	235.00	1046.00
GPT/ALT (U/l)	156	12.00	32.00	47.50	73.00	151.00	385.00
Hb (g/dl)	186	8.30	12.20	13.50	14.50	16.10	18.00
INR	108	0.80	1.10	1.30	1.50	1.60	1.80
Kreatinin (mg/dl)	186	0.60	0.80	1.00	1.10	1.80	2.50
LDH (U/l)	143	31.00	190.00	232.00	276.00	385.00	822.00
Quick (%)	186	42.00	70.00	80.00	90.00	100.00	125.00
Thrombozyten (T/µl)	185	24.00	90.00	134.00	200.00	326.00	503.00

Tabelle 17: Laborparameter

4.1.6 TACE

Die Therapie der 186 Patienten mittels TACE wurde retrospektiv genauer untersucht in Bezug auf Anzahl der TACE-Behandlungen, Therapieunterbrechungen und die Gründe hierfür sowie den Grund für den letztendlichen Therapieabbruch. Hierbei stellte sich heraus, dass in 25 Fällen die Therapie unterbrochen werden musste und zu einem späteren Zeitpunkt (zwischen 4 und 29 Monaten) wieder aufgenommen wurde. Die Gründe hierfür variierten u.a. zwischen dem fehlenden Nachweis von vitalem Tumorgewebe durch bildgebende Verfahren, persönlichen Gründen und einer neu aufgetretenen Pfortaderthrombose. Zwei Patienten wiesen mit 25 Interventionen die größte Anzahl an Behandlungen auf. Wie Abbildung 5 zu entnehmen ist, wurde in 21.5 % der Fälle der Tumor lediglich einmal mittels TACE behandelt. 16.1% der Betroffenen erhielten zwei und 12.9% drei Interventionen. Der Median lag bei 3 TACE Behandlungen. In 54 Fällen wurde ein Tumorprogress und damit einhergehend das nicht adäquate Ansprechen auf die Therapie, als Hauptursache für den endgültigen Abbruch der Therapie erfasst. Weitere wichtige Gründe für den Therapieabbruch lagen in einem neu aufgetretenen Pfortaderverschluß (8.1%), dem Tod des Patienten (14.5%), einer deutlichen Verschlechterung der Leberwerte (8.1%) und einer neu diagnostizierten extrahepatischen Metastasierung (8.1%) (Tab. 18). In 91 Prozent der Fälle wurde bei der Chemoembolisation eine Kombination aus Farmorubicin und Lipiodol injiziert. Bei den restlichen Behandlungen erfolgte die Gabe von Epirubicin und Lipiodol.

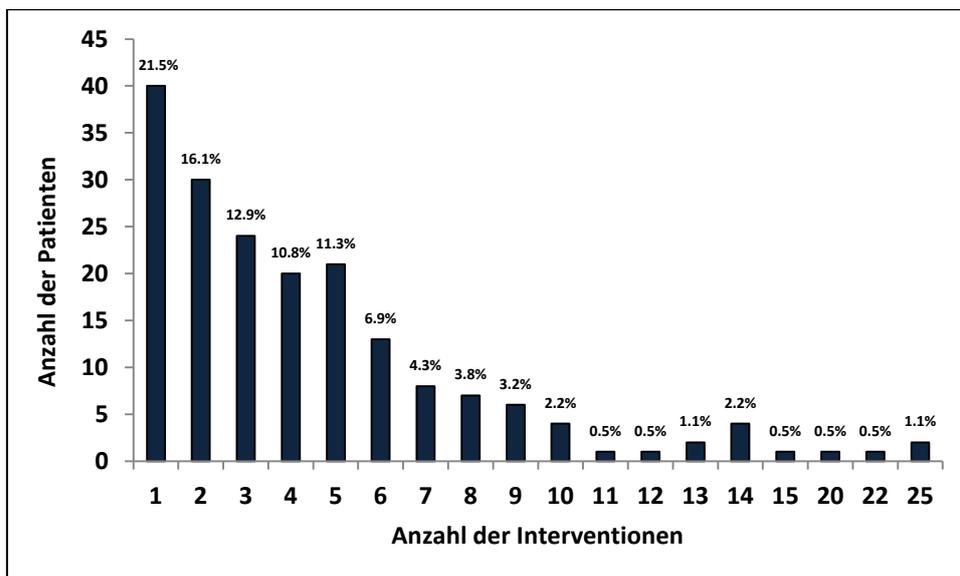


Abbildung 5: Anzahl der TACE Interventionen

Grund für Therapieabbruch	n (%)
Tumorprogress	54 (29.0)
Exitus letalis	27 (14.5)
Unklar	22 (11.8)
Metastasen	18 (9.7)
Deutlicher Anstieg der Leberwerte	16 (8.6)
Andere	16 (8.6)
Pfortaderthrombose	15 (8.1)
Ende Beobachtungszeitraum	8 (4.3)
Klinische Verschlechterung	5 (2.7)
Private Gründe	5 (2.7)

Tabelle 18: Ursachen für die Beendigung einer TACE Therapie

4.2 Univariate Analyse

4.2.1 Überlebenszeitanalyse Gesamtkollektiv

Die mediane Überlebenszeit für das Gesamtkollektiv lag bei 16.9 Monaten (95%, Konfidenzintervall 14.4-20.6 Monate).

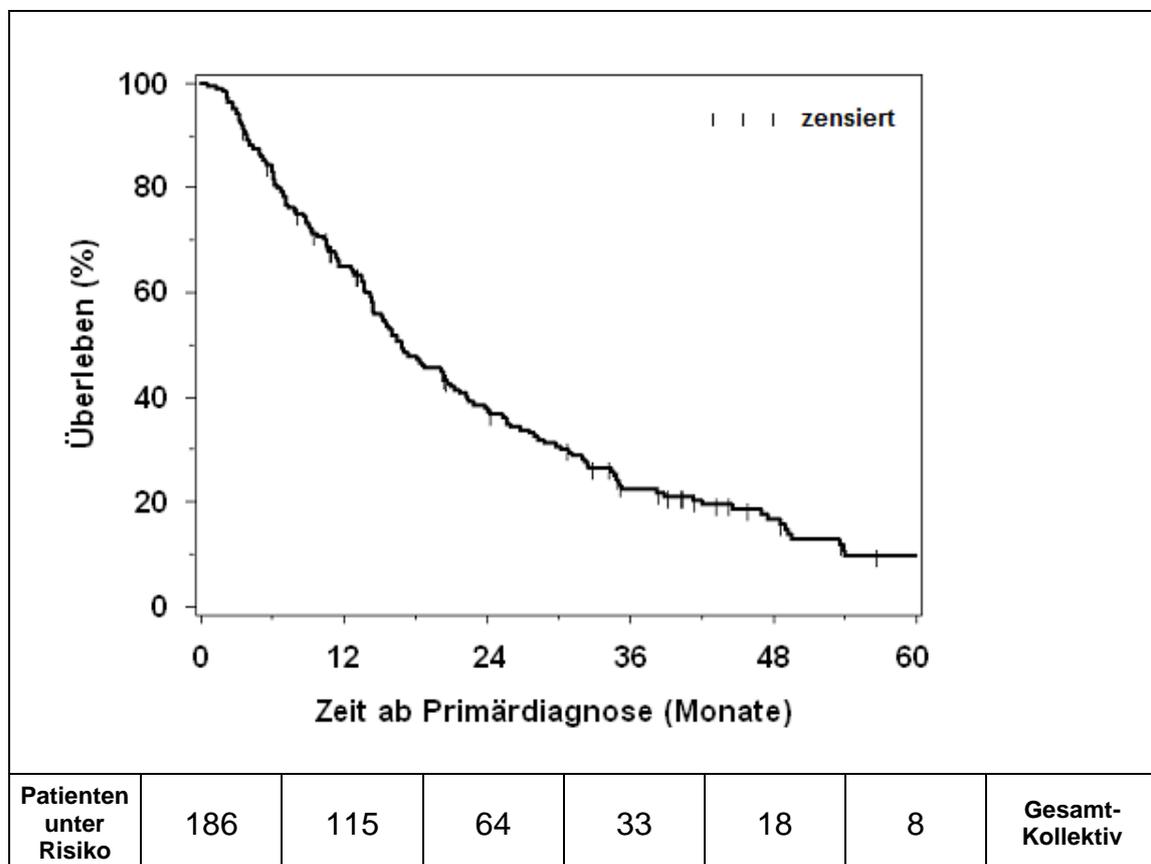


Abbildung 6: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtkollektivs

4.2.2 Geschlecht

Aufgeteilt nach dem Geschlecht berechnete sich ein medianes Überleben für Männer mit 16.9 Monaten und für Frauen mit 15.2 Monaten. Ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das mediane Überleben der Patienten konnte nicht festgestellt werden ($p = 0.632$).

Geschlecht	weiblich	männlich
n (%)	36 (19.4)	150 (80.6)
Median (Monate)	15.2	16.9
95% - KI	12.7-28.3	14.3-21.0
p – Gesamt	0.632	

Tabelle 19: Geschlecht: Univariate Analyse

4.2.3 Alter

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Überleben der Patienten gefunden ($p = 0.025$). Mit einem vergleichsweise langen medianen Überleben von 26.8 Monaten stach dabei die Gruppe der 66-71 jährigen hervor. Eine große Differenz zeigte sich dabei vor allem im Vergleich zur Gruppe der < 60 jährigen, deren Überleben mit 13.8 Monaten deutlich geringer ausfiel. Ein medianes Überleben von 16.5 bzw. 14.4 Monaten wiesen unterdessen die Gruppen der 60-65 beziehungsweise der > 72 jährigen auf.

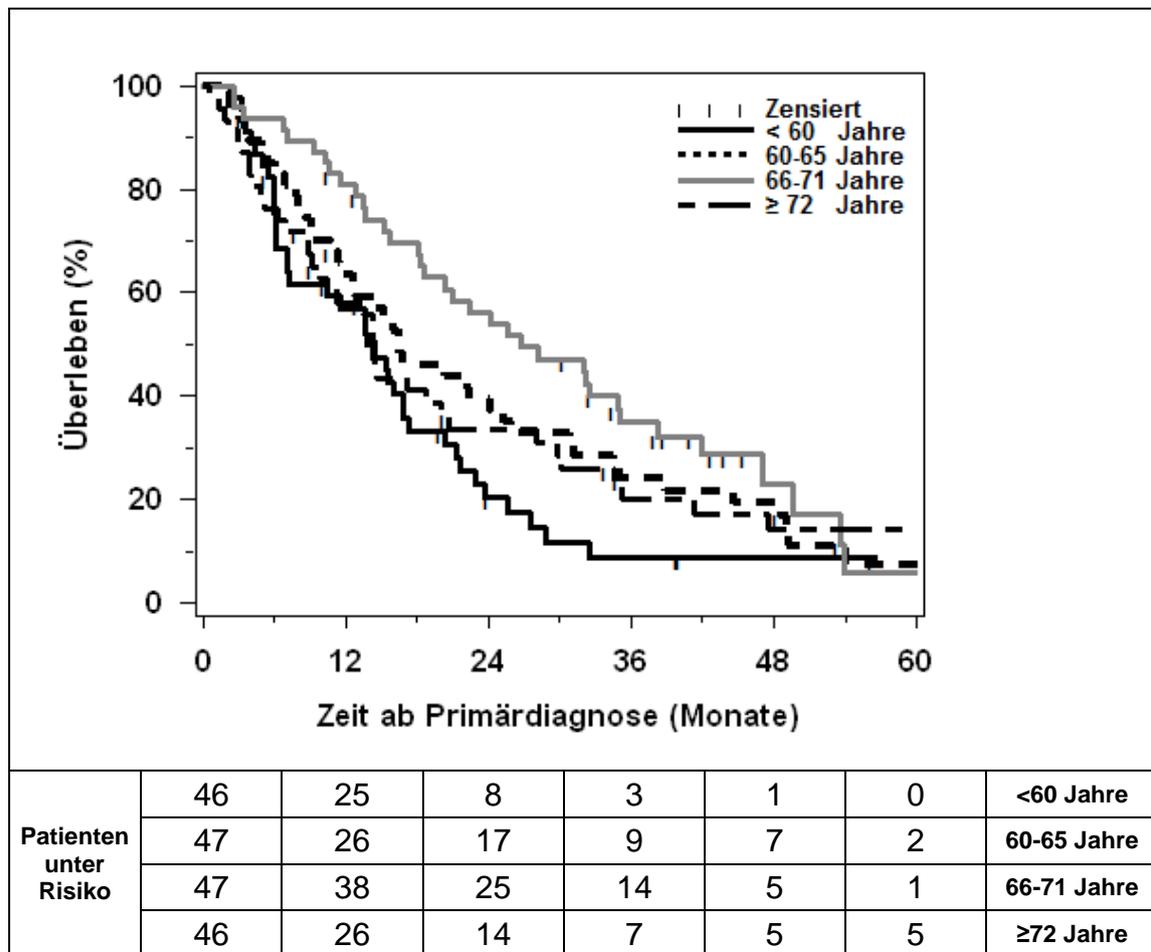


Abbildung 7: Alter: Kaplan-Meier Analyse

Alter (Jahre)	<60	60-65	66-71	≥72
n (%)	46 (24.7)	47 (25.3)	47 (25.3)	46 (24.7)
Median (Monate)	13.8	16.5	26.8	14.4
95% - KI	7.2-16.9	11.5-25.3	18.3-35.0	9.2-20.6
p – Gesamt	0.025			
<60 vs. 60-65	0.113			
60-65 vs. 66-71	0.151			
66-71 vs. ≥72	0.080			

Tabelle 20: Alter: Univariate Analyse

4.2.4 Ätiologie

Tabelle 21 zeigt die medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie. Es wurden die drei häufigsten, dem HCC zu grunde liegenden Ätiologien betrachtet und auf einen signifikanten Zusammenhang mit

der Überlebenszeit hin analysiert (Tab. 22). Bei gut 45 Prozent war die Erkrankung auf einen langjährigen Alkoholabusus zurückzuführen, gefolgt von einer HCV-Infektion (19.4%) und einer kryptogenen Ursache (12.4%). Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit einem Alkoholmissbrauch lagen bei 67, 24 und 11%. Für die gleichen Zeiträume ergaben sich im Falle von Patienten mit einer ursächlichen HCV-Infektion Werte von 60, 22 und 0%. Bei kryptogener Ursache lag das Überleben der Patienten derweil bei 65, 21 und 11%. Patienten mit Alkoholabusus zeigten mit einem Median von 20.3 Monaten eine tendenziell längere Überlebenszeit als HCV Patienten (14.6 Monate). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ätiologie und Überlebenszeit konnte insgesamt jedoch nicht festgestellt werden ($p = 0.826$).

Ätiologie (n)	Medianes Überleben (Monate)
HBV (4)	31.5
NASH (11)	27.1
Alkohol (85)	20.3
Andere (12)	17.5
HCV + Alkohol (9)	17.1
Kryptogen (23)	16.4
HCV (36)	14.6
HBV + Andere (1)	13.5
HCV + Andere (1)	6.2
HCV + HBV (4)	5.6

Tabelle 21: Ätiologie der Leberzirrhose und medianes Überleben der Patienten

Ätiologie	Alkohol	HCV	Kryptogen
n (%)	85 (45.7)	36 (19.4)	23 (12.4)
Median (Monate)	20.3	14.6	16.4
95% - KI	15.2-22.5	10.8-27.6	9.4-26.8
p – Gesamt	0.826		
Alkohol. vs. HCV	0.574		
HCV vs. Kryptogen	0.697		

Tabelle 22: Ätiologie der Leberzirrhose: Univariate Analyse der 3 häufigsten Ätiologien

4.2.5 Klinische Parameter

Tabelle 23 zeigt die wesentlichen Daten der Analyse der klinischen Parameter.

Merkmal	n	Median (Monate)	95 % KI	p-Wert
Leberzirrhose				0.125
ja	156	15.8	13.8-18.3	
nein	30	28.3	12.7-35.2	
Aszites				0.031
fehlend	134	20.1	15.8-25.3	
leicht	36	10.6	6.9-20.3	
schwer	16	5.8	2.7-21.7	
Hepatische Enzephalopathie				0.071
fehlend	153	18.6	15.6-22.5	
leicht + schwer	33	7.3	5.2-13.7	
ECOG				0.261
0	117	18.6	14.6-25.3	
1	65	15.2	9.2-20.3	
2	4	15.1	2.7-26.0	
3	-	-	-	
4	-	-	-	
Portale Hypertension				0.211
Keine port. Hypertension	65	23.8	14.4-29.7	
Hepat. Venendruck >10mmHg	18	18.1	10.3-31.1	
Oesophagusvarizen	59	16.9	14.3-21.7	
Splenomegalie + Thrombozyten <100.000	38	15.2	6.9-18.6	
Pfortaderthrombose				0.557
Keine	161	17.1	14.6-21.3	
Teilthrombose	22	14.3	6.0-30.1	
Vollständig	3	4.4	3.4-35.0	
Pfortaderthrombose				0.695
ja	25	14.3	6.0-30.1	
nein	161	17.1	14.6-21.3	

Tabelle 23: Univariate Analyse der klinischen Parameter

4.2.5.1 Leberzirrhose

Das Bestehen einer Leberzirrhose schlug sich nieder in einem medianen Überleben von 15.8 Monaten und 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 64%, 21%, 8%. Im Vergleich dazu, lebten Patienten, bei denen keine Leberzirrhose diagnostiziert werden konnte, mit einem Medianwert von 28.3 Monaten länger (1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten 73%, 31%, 22%). Bei einem p-Wert von 0.125 wurde jedoch keine statistisch signifikant unterschiedliche Überlebenszeit deutlich.

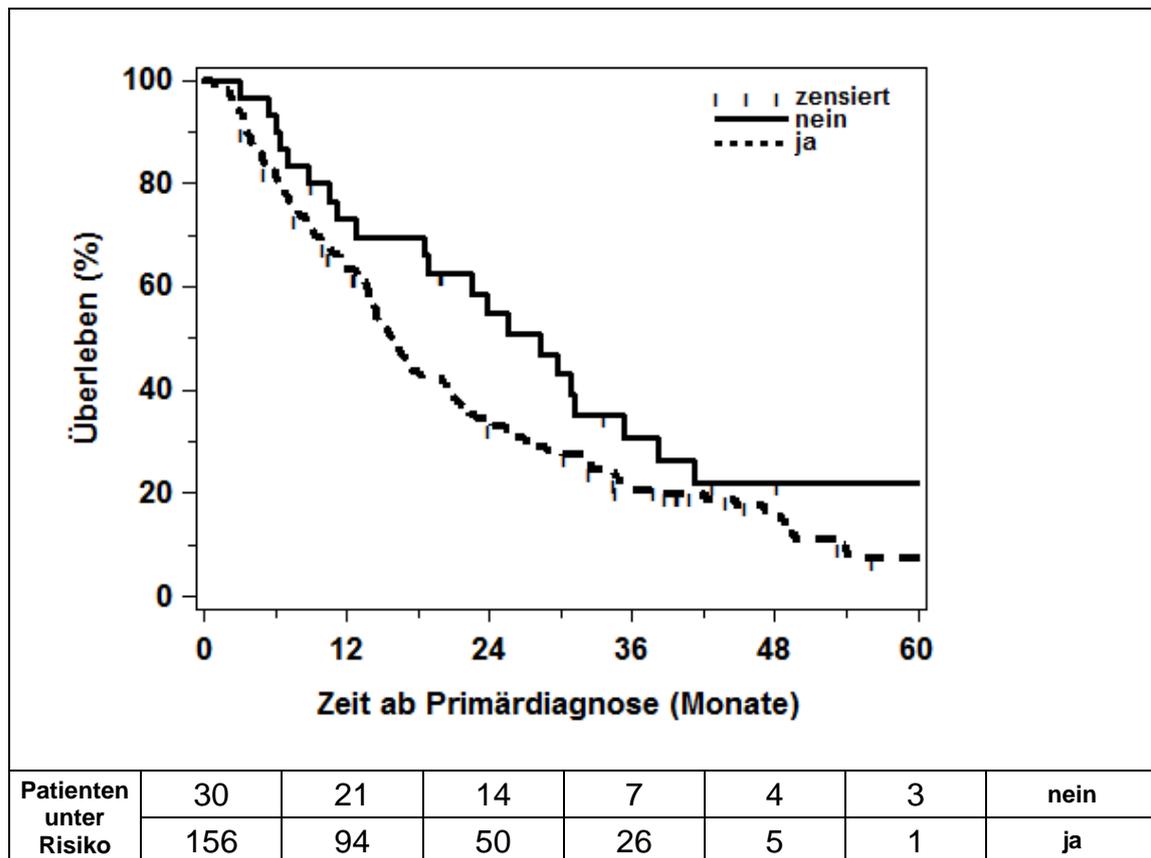


Abbildung 8: Leberzirrhose (nein/ja): Kaplan-Meier-Analyse

Leberzirrhose	Nein	ja
n (%)	30 (16.1)	156 (83.9)
Median (Monate)	28.3	15.8
95% - KI	12.7-35.2	13.8-18.3
p – Gesamt	0.125	

Tabelle 24: Leberzirrhose (nein/ja): Univariate Analyse

4.2.5.2 Aszites

Signifikanz bewies der Aszites mit einem p-Wert von 0.031. Während das mediane Überleben von Patienten ohne Aszites bei 20.1 Monaten lag, kam es bei Patienten mit leichter bzw. schwerer Ausprägungsform zu einem steten Abfall der Überlebenszeit (10.6 und 5.8 Monate).

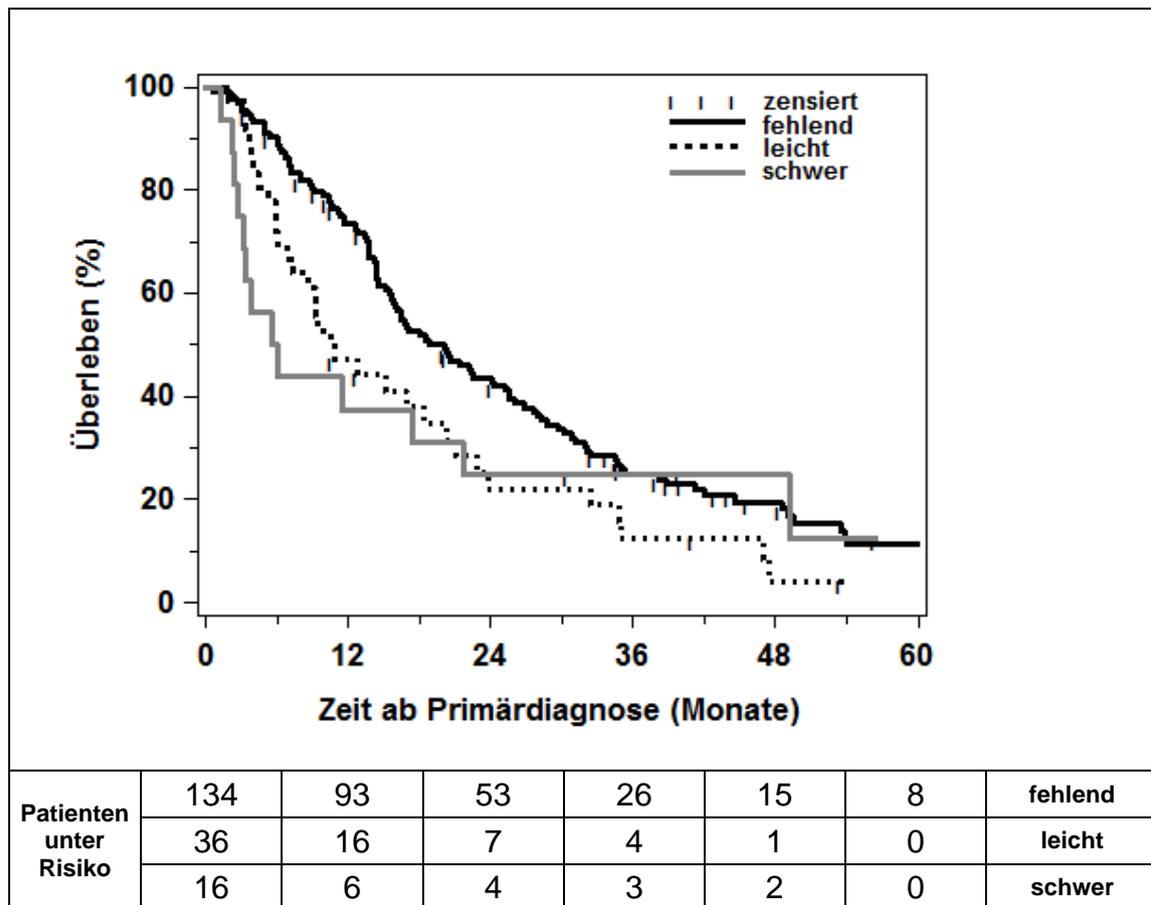


Abbildung 9: Aszites (fehlerd/leicht/schwer): Kaplan-Meier Analyse

Aszites	Fehlerd	leicht	schwer
n (%)	134 (72.0)	36 (19.4)	16 (8.6)
Median (Monate)	20.1	10.6	5.8
95% - KI	15.8-25.3	6.9-20.3	2.7-21.7
p – Gesamt	0.031		
fehlerd vs. leicht	0.011		
leicht vs. schwer	0.995		

Tabelle 25: Aszites: Univariate Analyse

4.2.5.3 Pfortaderthrombose, portale Hypertension, HE

Mit einem p-Wert von 0.695 ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und dem Bestehen einer **Pfortaderthrombose** (Tab. 26). Zudem zeigten Patienten mit einer vollständigen Thrombose der Pfortader kein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten mit einer Teilthrombose ($p = 0.390$). Ohne Pfortaderthrombose überlebten Patienten im

Median 17.1 Monate. Bei einer Teilthrombose, oder gar einen kompletten Verschluss der Pfortader, konnten Werte von 14.3 und 4.4 Monaten dokumentiert werden. Die Betrachtung der **portalen Hypertension** erbrachte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ($p = 0,211$). Bei normwertigen Pfortaderdrücken ergab sich ein medianes Überleben von 23.8 Monaten. Im Vergleich dazu ließen Patienten, bei denen ein Pfortaderdruck von > 10 mmHg gemessen wurde, welche Oesophagusvarizen oder eine Splenomegalie mit Thrombozytenzahlen von < 100.000 aufwiesen, eine mediane Überlebenszeit von 18.1, 16.9 und 15.2 Monaten erkennen. Es zeigte sich eine tendenzielle, aber nicht signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer **HE** und der Überlebenszeit. Mit einer leichten oder schweren HE lebten Patienten im Median noch 7.3 Monate, Patienten ohne diese Komplikation 18.6 Monate ($p = 0.071$).

Pfortaderthrombose	Keine	Teilthrombose	vollständig
n (%)	161 (86.6)	22 (11.8)	3 (1.6)
Median (Monate)	17.1	14.3	4.4
95% - KI	14.6-21.3	6.0-30.1	3.4-35.0
p – Gesamt	0.557		
Keine vs. Teilthrombose	0.909		
Teilthrombose vs. vollständig	0.390		

Tabelle 26: Pfortaderthrombose (Keine/Teilthrombose/vollständig): Univariate Analyse

4.2.5.4 ECOG-Performance-Status

Die univariate Analyse des ECOG offenbarte keine Signifikanz im Hinblick auf die Überlebenszeitanalyse ($p = 0.262$). Die Mehrzahl der Patienten befand sich im ECOG-Stadium 0. Für sie ergab sich ein medianes Überleben von 18.6 Monaten und 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 70, 24 und 11%. Auf der anderen Seite unterschieden sich die Stadien 1 und 2 kaum in ihrem medianen Überleben (ECOG 1 = 15.2, ECOG 2 = 15.1 Monate). ECOG 1 Patienten zeigten 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten von 57%, 21% und 9%. Von der Gruppe der ECOG 2 Patienten waren bereits 50% nach einem Jahr verstorben.

4.2.6 Tumor-assoziierte Parameter

Die einzigen nicht signifikanten Parameter dieser Kategorie waren die Variablen Lymphknoten und makroskopische Gefäßinfiltration (Tab. 27).

Merkmalsname	n	Median (Monate)	95 % KI	p-Wert
Anzahl der Tumorknoten				0.002
1	52	23.8	14.4-32.5	
2	36	22.9	12.8-35.0	
3	24	18.2	3.9-25.6	
>3	74	14.3	11.5-16.8	
Tumorausdehnung nach BCLC				0.026
Singulär, < 2cm	5	14.6	2.2-25.3	
3Kn <3cm, 1Kn <5 cm	22	34.6	10.8-85.5	
Groß, Multilokulär	115	17.1	14.4-21.0	
Gefäßinvasion, M1	44	13.8	6.9-17.4	
Tumorbefall				0.011
< 50%	170	17.1	14.6-21.3	
> 50%	16	13.7	3.4-22.5	
Lymphknoten				0.678
< 1cm	132	16.1	14.2-20.6	
> 1cm	54	20.3	13.7-24.0	
Fernmetastasen				0.035
ja	17	11.6	3.9-16.5	
nein	169	18.1	15.2-21.7	
Makroskopische Gefäßinfiltration				0.908
nein	158	16.9	14.4-21.3	
ja	28	15.2	6.9-28.3	

Tabelle 27: Univariate Analyse der Tumorparameter

4.2.6.1 Anzahl der Tumorknoten

Die Anzahl der Tumorknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schien einen großen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben. So berechnet sich hierfür ein signifikanter p-Wert von 0.002 und mediane Überlebensraten von 23.8 (bei einem Knoten), 22.9 (bei zwei Knoten), 18.2 (bei drei Knoten) und 14.3 Monaten bei der Detektion von mehr als 3 Knoten bei Diagnosestellung.

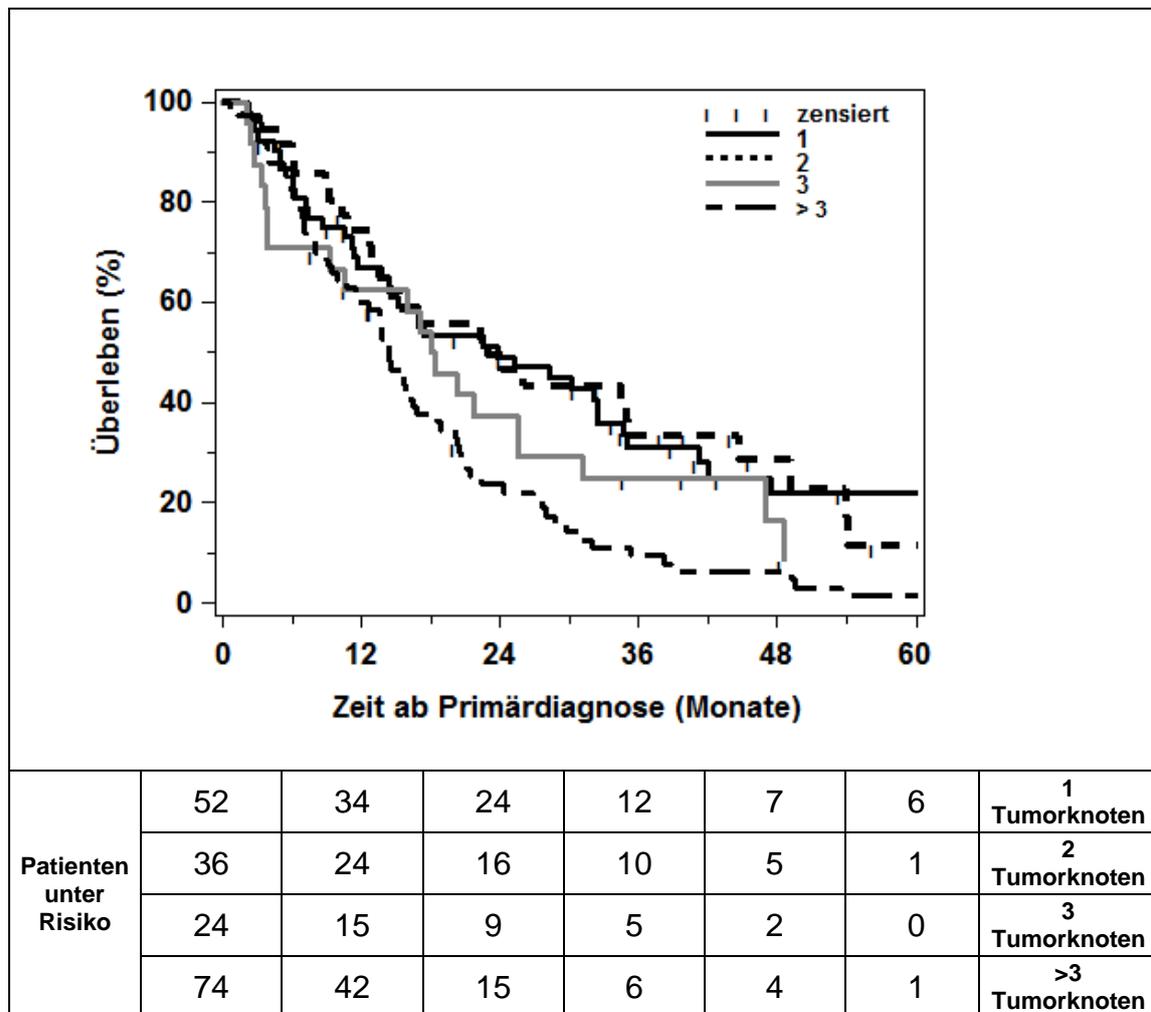


Abbildung 10: Anzahl Tumorknoten: Kaplan-Meier Analyse

Anzahl Tumorknoten	1	2	3	>3
n (%)	52 (27.9)	36 (19.4)	24 (12.9)	74 (39.8)
Median (Monate)	23.8	22.9	18.2	14.3
95% - KI	14.4-32.5	12.8-35.0	3.9-25.6	11.5-16.8
p – Gesamt	0.002			
1 vs. 2	0.908			
2 vs. 3	0.201			
3 vs. >3	0.213			

Tabelle 28: Anzahl Tumorknoten: Univariate Analyse

4.2.6.2 Tumorausdehnung nach BCLC

Als ebenfalls signifikant stellte sich die Untersuchung der Tumorausdehnung nach BCLC heraus (p-Wert 0.026). Die Mehrzahl der Betroffenen wies einen multilokulären Befall der Leber und ein medianes Überleben von 17.1 Monaten

auf. Patienten bei denen sich die Tumorausbreitung auf drei Knoten < 3 cm, oder einem Knoten > 2.5 und < 5 cm beschränkte, zeigten im Vergleich dazu mit 34.6 Monaten ein mehr als doppelt so langes Überleben.

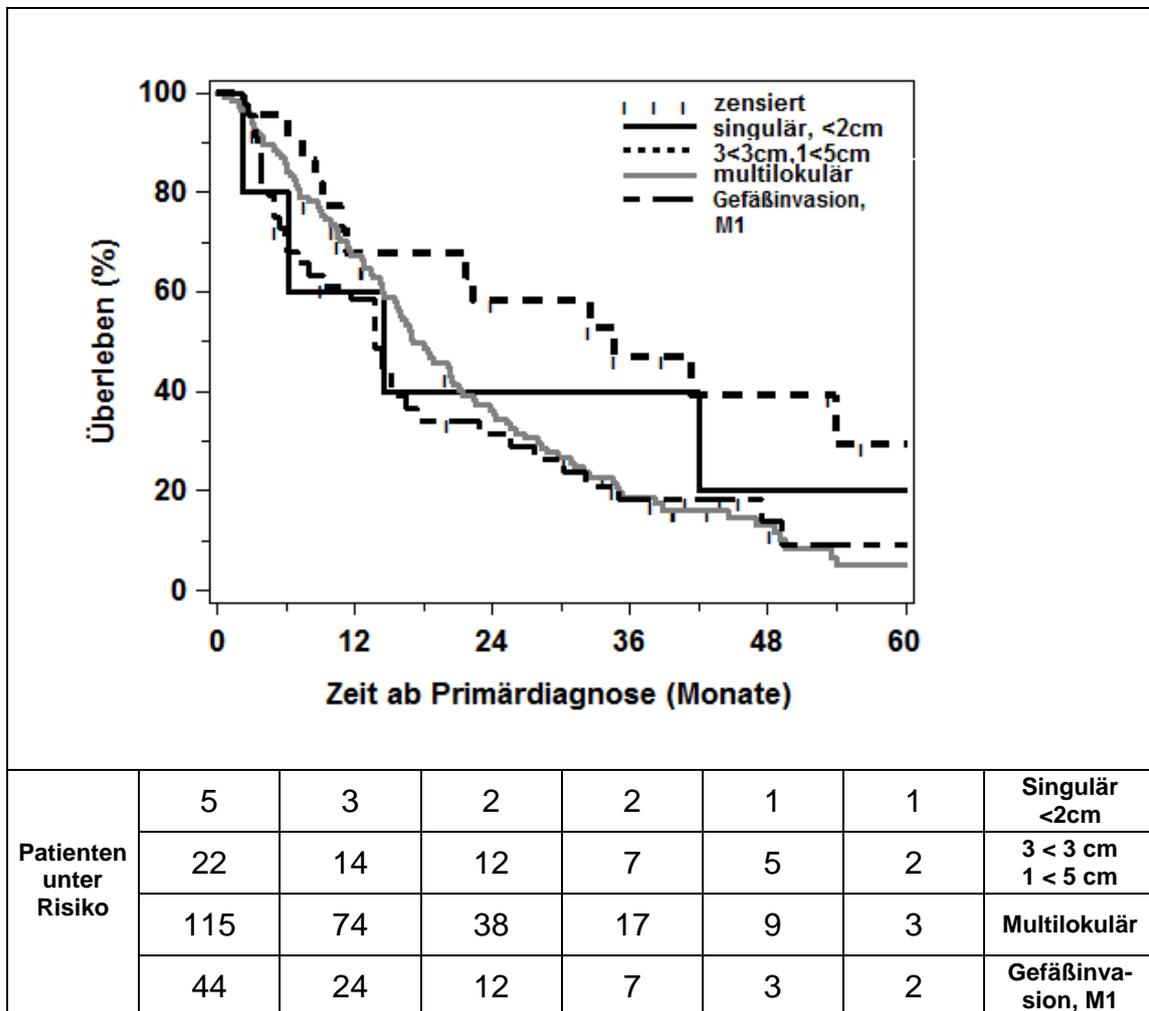


Abbildung 11: Tumorausdehnung nach BCLC: Kaplan-Meier Analyse

Tumorausdehnung (BCLC)	Singular < 2cm	3 < 3cm, 1 < 5cm	Multilokulär	Gefäßinvasion, M1
n (%)	5 (2.7)	22 (11.8)	115 (61.8)	44 (23.7)
Median (Monate)	14.6	34.6	17.1	13.8
95% - KI	2.2	10.8-85.5	14.4-21.0	6.9-17.4
p – Gesamt	0.026			
Singular <2cm vs. 3<3, 1<5	0.475			
3<3, 1<5 vs. Multilokulär	0.003			
Multilokulär vs. Gefäßinvasion, M1	0.772			

Tabelle 29: Tumorausdehnung nach der BCLC Klassifikation: Univariate Analyse

4.2.6.3 Tumorbefall (< 50 vs. > 50%)

Mit 17.1 Monaten lebten Patienten, bei denen der Tumor weniger als 50% des Leberparenchyms ausmachte, im Median knapp vier Monate länger als solche, bei denen über 50% des Lebervolumens betroffen war ($p = 0.011$).

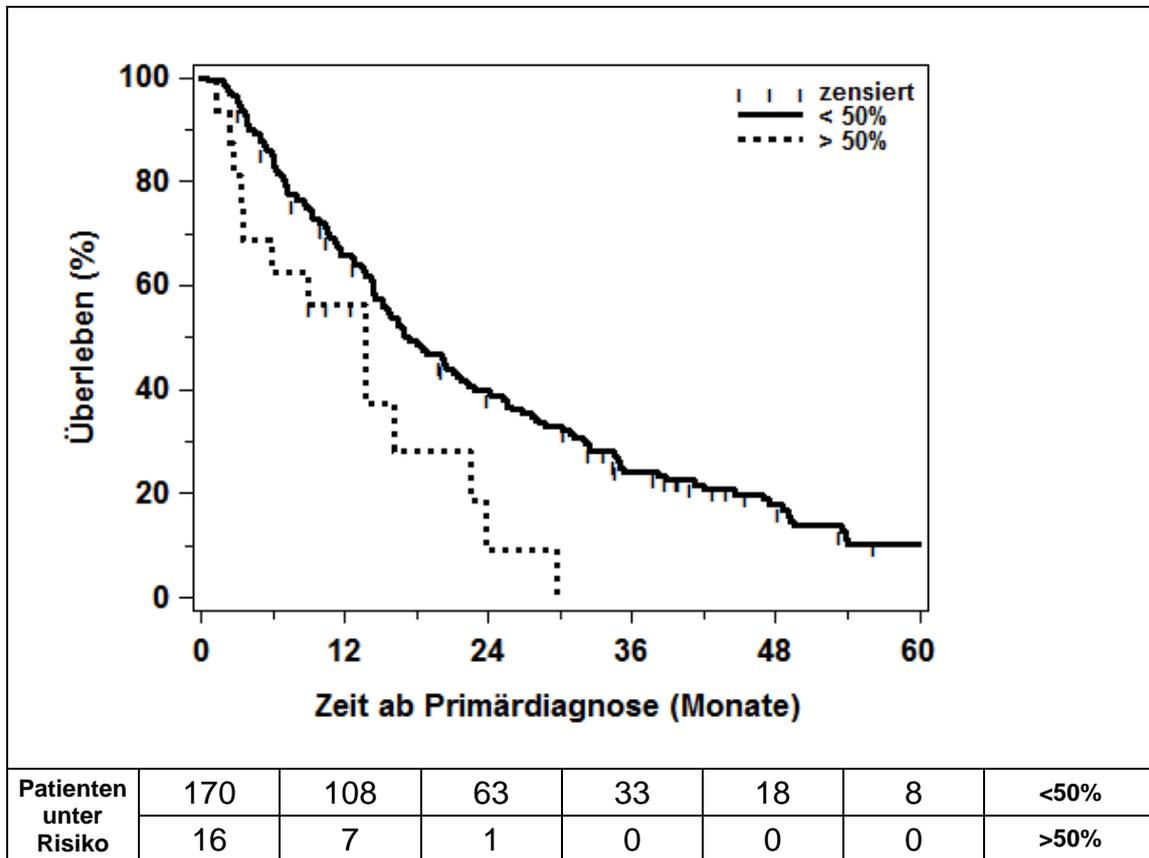


Abbildung 12: Tumorbefall (< 50%/> 50% des Lebervolumens): Kaplan-Meier Analyse

Tumorgröße	< 50 %	> 50 %
n (%)	170 (91.4)	16 (8.6)
Median (Monate)	17.1	13.7
95% - KI	14.6-21.3	3.4-22.5
p – Gesamt	0.011	

Tabelle 30: Tumorbefall (<50% / >50% des Lebervolumens): Univariate Analyse

4.2.6.4 Extrahepatische Metastasierung

Eine extrahepatische Metastasierung führte dazu, dass den betroffenen Patienten lediglich ein medianes Überleben von 11.6 Monaten blieb. Mit einem p-Wert von 0.035 erwies sich dieser Parameter ebenfalls als univariat signifikante Variable.

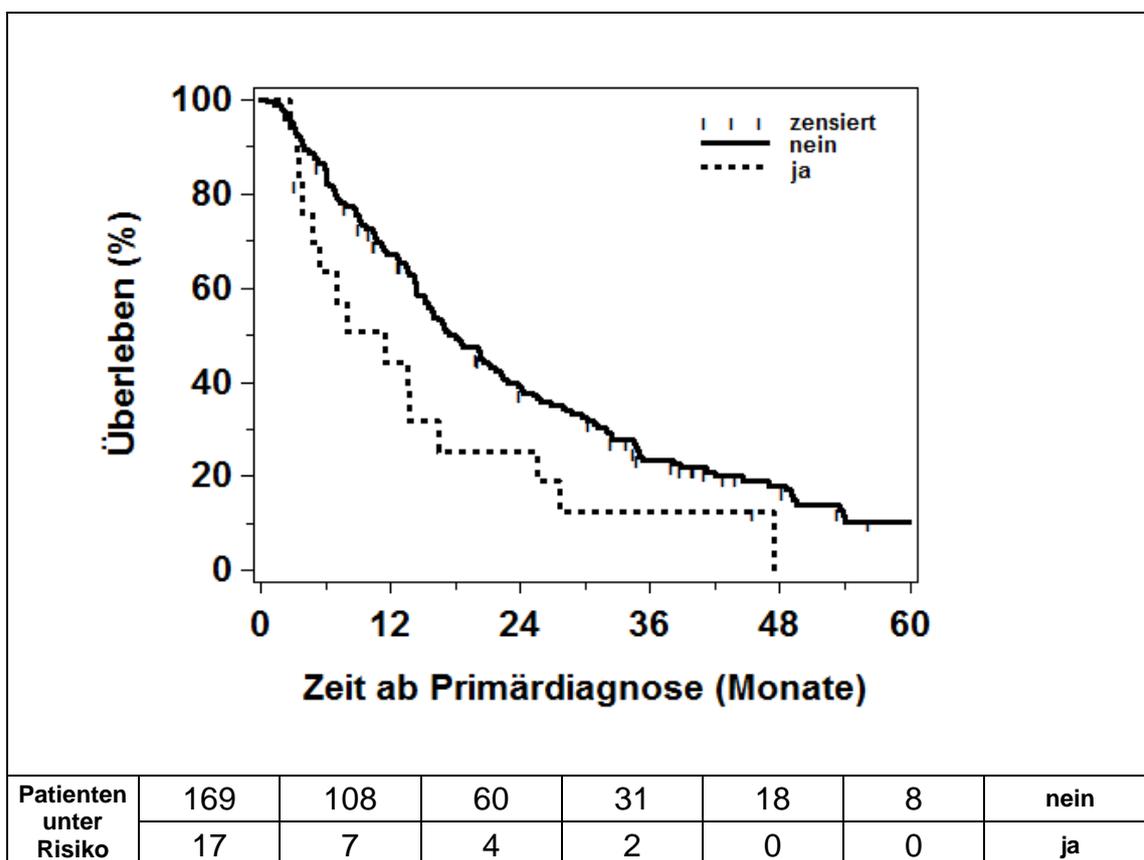


Abbildung 13: Fernmetastasen: Kaplan-Meier Analyse

Fernmetastasen	nein	Ja
n (%)	169	17
Median (Monate)	18.1	11.6
95% - KI	15.2-21.7	3.9-16.5
p – Gesamt	0.035	

Tabelle 31: Fernmetastasen: Univariate Analyse

4.2.7 Daten der Klinischen Chemie

Hoch signifikante laborchemische Prognoseparameter waren AFP, CRP, GOT und AP ($p < 0.0001$). Eine etwas geringere Signifikanz konnte für Albumin, Bilirubin, Quick, Kreatinin, GPT und die LDH dokumentiert werden (Tab. 32a+b).

Parameter	n	Median (Monate)	95 % KI	p-Wert
AFP	182			<0.0001
1. Quartile	46	28.0	16.9-41.3	
2. Quartile	45	25.6	16.5-35.2	
3. Quartile	46	14.6	8.0-18.8	
4. Quartile	45	9.8	7.1-13.7	
CRP	183			<0.0001
1. Quartile	35	32.4	24.0-42.0	
2. Quartile	54	20.3	14.4-27.6	
3. Quartile	47	14.3	10.7-20.4	
4. Quartile	47	8.8	6.1-14.2	
Bilirubin	186			0.003
1. Quartile	44	26.0	14.2-32.0	
2. Quartile	44	27.6	16.5-35.0	
3. Quartile	52	16.0	11.6-20.6	
4. Quartile	46	11.4	6.9-15.2	
Alk. Phosphatase	162			<0.0001
1. Quartile	39	34.6	26.8-41.3	
2. Quartile	42	20.3	14.4-28.3	
3. Quartile	40	18.1	11.5-24.0	
4. Quartile	41	9.8	6.0-14.3	
GOT	152			<0.0001
1. Quartile	36	34.8	26.8-41.3	
2. Quartile	39	20.6	14.3-27.6	
3. Quartile	39	15.6	8.8-22.5	
4. Quartile	38	9.6	6.1-13.7	
GPT	156			0.006
1. Quartile	41	28.0	20.6-35.0	
2. Quartile	37	18.1	14.3-47.5	
3. Quartile	39	14.4	8.8-21.7	
4. Quartile	39	14.6	9.8-22.3	

Tabelle 32a: Univariate Analyse der Laborparameter

Parameter	n	Median (Monate)	95 % KI	p-Wert
LDH	143			0.005
1. Quartile	35	31.1	18.8-35.0	
2. Quartile	35	16.9	8.8-25.3	
3. Quartile	37	20.1	11.2-29.7	
4. Quartile	36	11.5	6.3-13.7	
Kreatinin	186			0.015
1. Quartile	47	21.3	14.6-30.8	
2. Quartile	35	12.8	7.3-22.9	
3. Quartile	60	18.6	14.4-24.0	
4. Quartile	44	14.3	11.5-17.1	
Hämoglobin	186			0.146
1. Quartile	49	13.5	8.8-18.8	
2. Quartile	43	20.4	13.7-30.8	
3. Quartile	48	16.8	12.8-32.5	
4. Quartile	46	20.3	14.4-28.0	
Thrombozyten	185			0.080
1. Quartile	46	11.6	7.2-16.5	
2. Quartile	47	20.4	15.8-30.1	
3. Quartile	46	16.0	12.8-25.3	
4. Quartile	46	22.5	13.7-29.7	
Ferritin	138			0.649
1. Quartile	34	16.9	11.4-22.9	
2. Quartile	35	18.8	10.8-25.3	
3. Quartile	35	16.5	9.8-28.3	
4. Quartile	34	7.5	4.9-15.5	
Quick	186			0.012
1. Quartile	46	9.2	5.5-14.6	
2. Quartile	39	15.8	10.7-18.3	
3. Quartile	51	25.6	15.2-35.0	
4. Quartile	50	22.5	15.5-30.8	
INR	108			0.142
1. Quartile	33	21.0	14.3-24.0	
2. Quartile	23	20.3	10.5-35.0	
3. Quartile	23	11.6	5.9-16.5	
4. Quartile	29	11.4	6.1-18.3	
Albumin	180			0.028
1. Quartile	45	9.2	6.1-14.6	
2. Quartile	47	15.6	12.8-21.3	
3. Quartile	41	21.0	14.4-29.7	
4. Quartile	47	22.5	16.4-32.5	

Tabelle 32b: Fortsetzung Univariate Analyse der Laborparameter

4.2.7.1 Alphafetoprotein

Hoch signifikant ($p < 0.0001$) und mit großer Aussagekraft bei der Überlebenszeitprognose präsentierte sich das AFP. Eingeteilt in Quartile ergab sich für die unterste Quartile (AFP < 6.9 ng/ml) eine medianes Überleben von 28 Monaten. Parallel zum Anstieg des AFP kam es zu einem deutlichen Abfall der Überle-

benszeit. Für die Betroffenen der weiteren Quartile berechnete sich ein geringeres Überleben von 25.6 (2. Quartile; AFP 6.9-44.9 ng/ml), 14.6 (3. Quartile; AFP 44.9-620.0 ng/ml) und 6.9 Monaten für die 4. Quartile (AFP > 620.0 ng/ml). Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebendenzahlen lagen für die erste Quartile bei 80, 41 und 17%. Für die vierte Quartile ergaben sich Werte von 42, 15 und 0%.

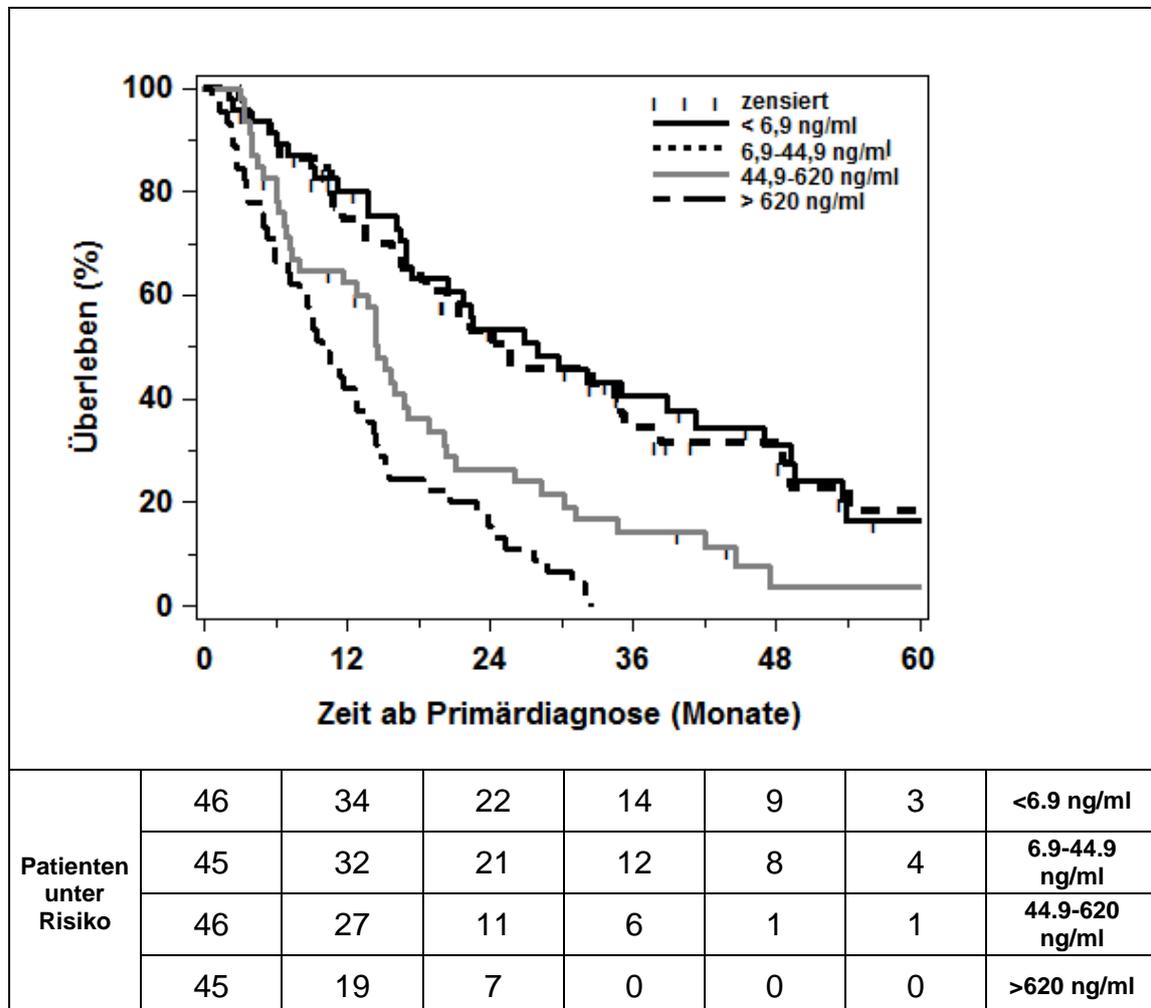


Abbildung 14: Alphafetoprotein: Kaplan-Meier Analyse

AFP (ng/ml)	< 6.9	6.9-44.9	44.9-620	> 620
n (%)	46 (24.7)	45 (24.2)	46 (24.7)	45 (24.2)
Median (Monate)	28.0	25.6	14.6	9.8
95% - KI	16.9-41.3	16.5-35.2	8.0-18.8	7.1-13.7
p – Gesamt	<0.0001			
¼ vs. ½	0.705			
½ vs. ¾	0.003			
¾ vs. 1	0.011			

Tabelle 33: Alphafetoprotein: Univariate Analyse

4.2.7.2 C-Reaktives Protein

Eine eindeutige prognostische Relevanz offenbarte auch das CRP. Die Patienten der 1. Quartile wiesen ein medianes Überleben von 32.4 Monaten auf, für die 4. Quartile lag diese bei nur noch 8.8 Monaten.

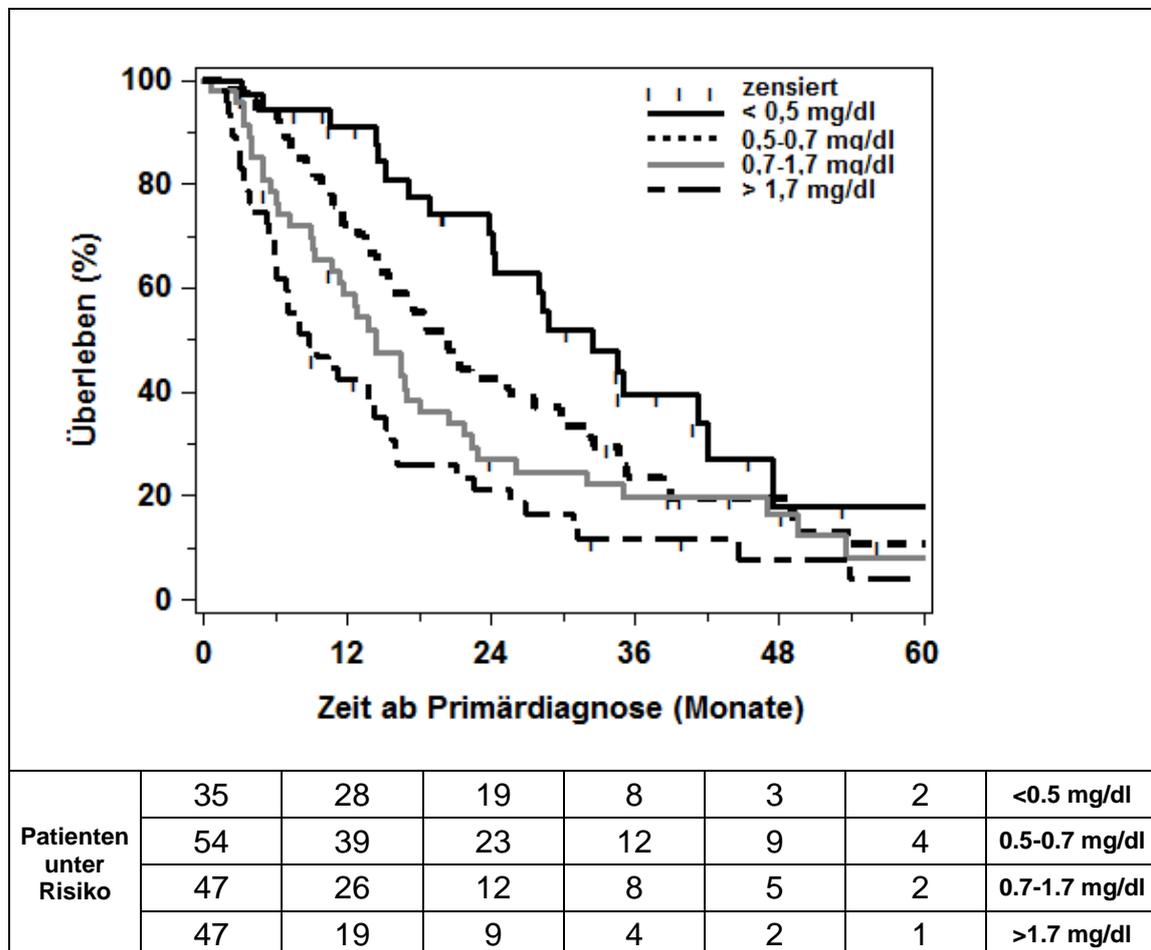


Abbildung 15: C-Reaktives Protein: Kaplan-Meier Analyse

CRP (mg/dl)	<0.5	0.5-0.7	0.7-1.7	>1.7
n (%)	35 (18.8)	54 (29.0)	47 (25.3)	47 (25.3)
Median (Monate)	32.4	20.3	14.3	8.8
95% - KI	24.0-42.0	14.4-27.6	10.7-20.4	6.1-14.2
p – Gesamt	<0.0001			
¼ vs. ½	0.076			
½ vs. ¾	0.154			
¾ vs. 1	0.076			

Tabelle 34: C-Reaktives Protein: Univariate Analyse

4.2.7.3 Alkalische Phosphatase

Die AP konnte nach der univariaten Analyse mit einem p-Wert von < 0.0001 als hoch signifikant gewertet werden. Patienten der ersten Quartile zeigten hierbei das längste Überleben mit 34.6 Monaten. Die der 3. Quartile wiesen ein medianes Überleben von 18.1 Monaten auf, ehe es zu einer weiteren Verkürzung der Überlebenszeit auf 9.8 Monate bei AP-Werten von > 210.0 U/l kam.

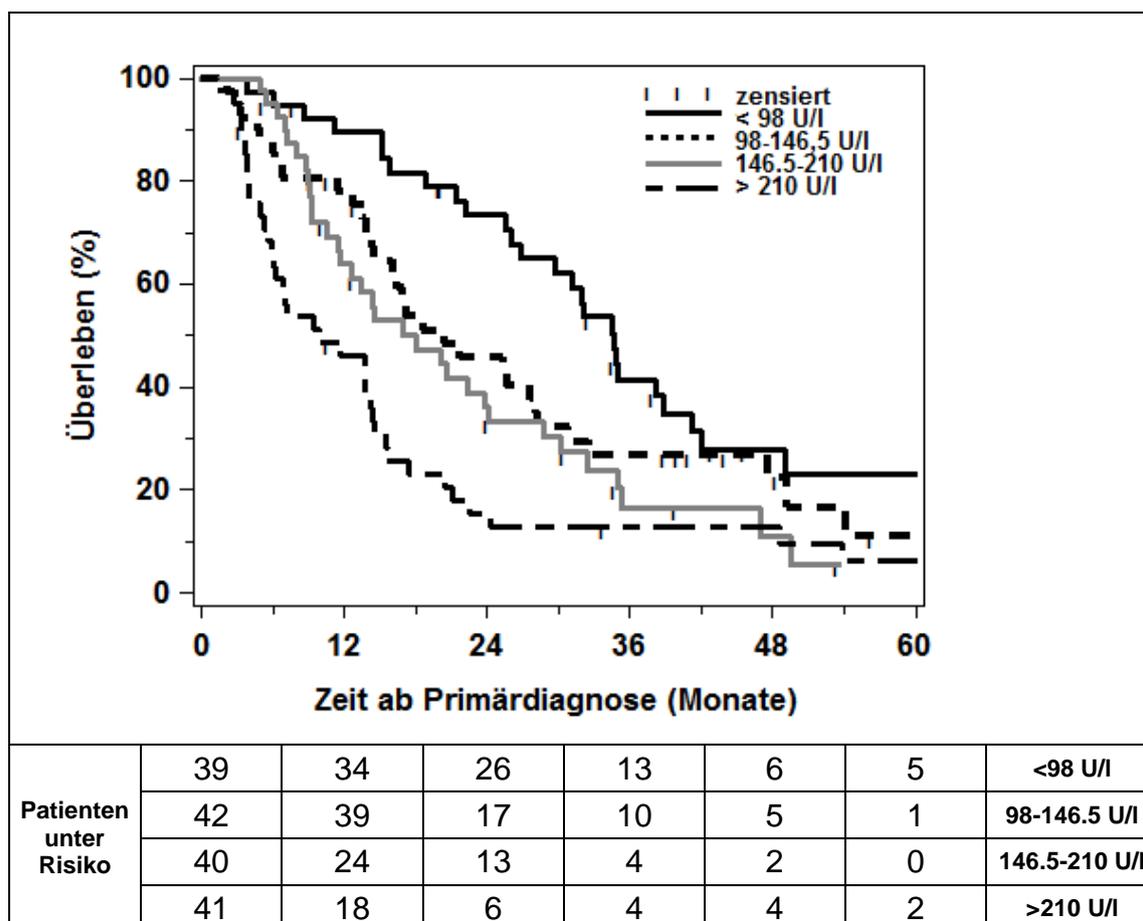


Abbildung 16: Alkalische Phosphatase: Kaplan-Meier-Analyse

AP (U/l)	<98	98.0-146.5	146.5-210.0	>210.0
n (%)	39 (24.0)	42 (26.0)	40 (24.7)	41 (25.3)
Median (Monate)	34.6	20.3	18.1	9.8
95% - KI	26.8-41.3	14.4-28.3	11.5-24.0	6.0-14.3
p – Gesamt	<0.0001			
¼ vs. ½	0.038			
½ vs. ¾	0.324			
¾ vs. 1	0.055			

Tabelle 35: Alkalische Phosphatase: Univariate Analyse

4.2.7.4 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Mit nur 9.6 Monaten für die 4.Quartile (GOT > 110.5 U/l) unterschied sich die Überlebenszeit deutlich von Patienten, welche aufgrund niedrigerer GOT Werte zu Beginn in die 1. Quartile eingeordnet wurden und ein medianes Überleben von 34.8 Monaten aufwiesen. Auch die Betrachtung der 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten untermauert den Zusammenhang zwischen einem Anstieg der GOT und dem Abfall der Überlebenszeiten. Diese lagen bei der 1. Quartile bei 94%, 42% und 27%, während in der vierten Quartile Raten von 39% und 11% erfasst wurden. Nach dem vierten Jahr des Follow-Up waren sämtliche Patienten der 4. Quartile verstorben.

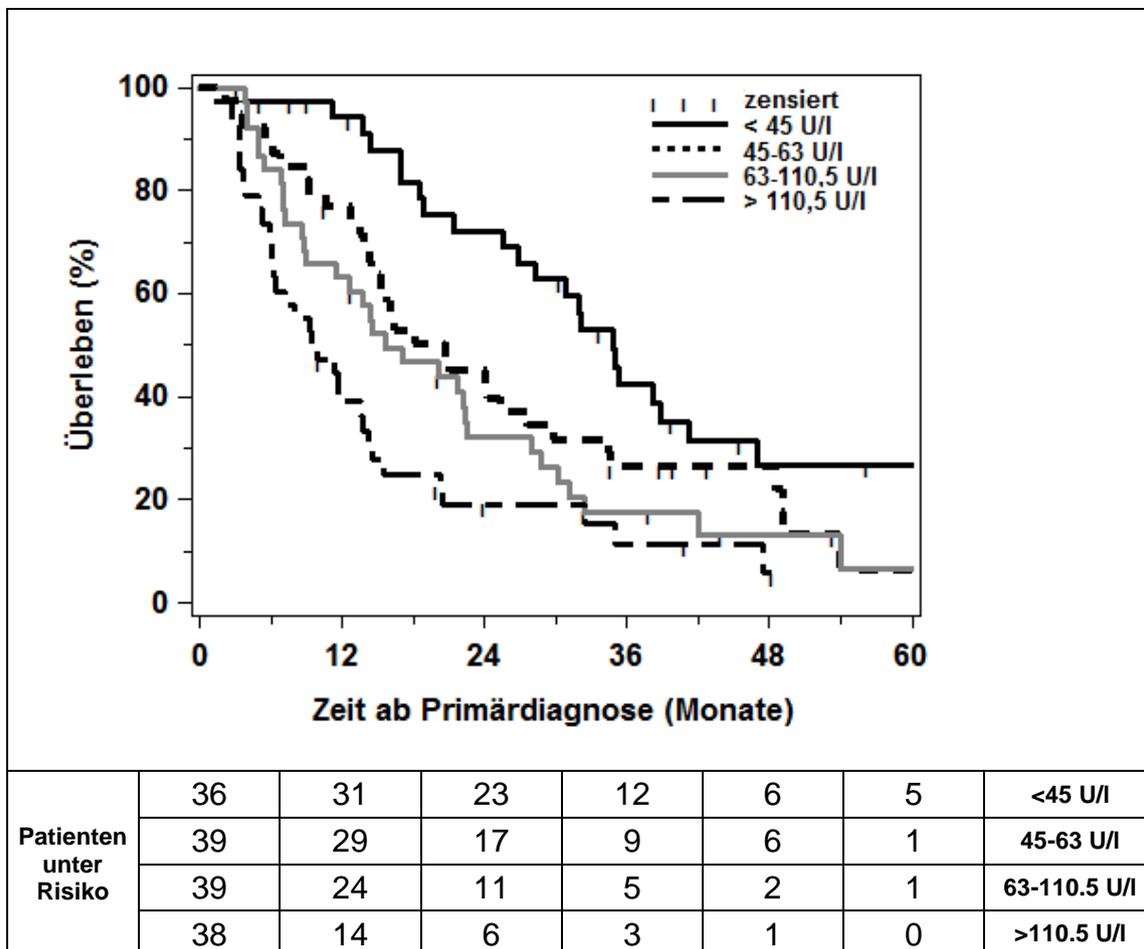


Abbildung 17: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT): Kaplan-Meier-Analyse

GOT (U/l)	<45.0	45.0-63.0	63.0-110.5	>110.5
n (%)	36 (23.6)	39 (25.7)	39 (25.7)	38 (25.0)
Median (Monate)	34.8	20.6	15.6	9.6
95% - KI	26.8-41.3	14.3-27.6	8.8-22.5	6.1-13.7
p – Gesamt	<0.0001			
¼ vs. ½	0.030			
½ vs. ¾	0.317			
¾ vs. 1	0.077			

Tabelle 36: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT): Univariate Analyse

4.2.7.5 Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Einen signifikanten Einfluss wies auch die GPT auf ($p = 0.006$). Patienten der 1. Quartile überlebten im Median 28.0 Monate, die der 4. Quartile 14.6 Monate.

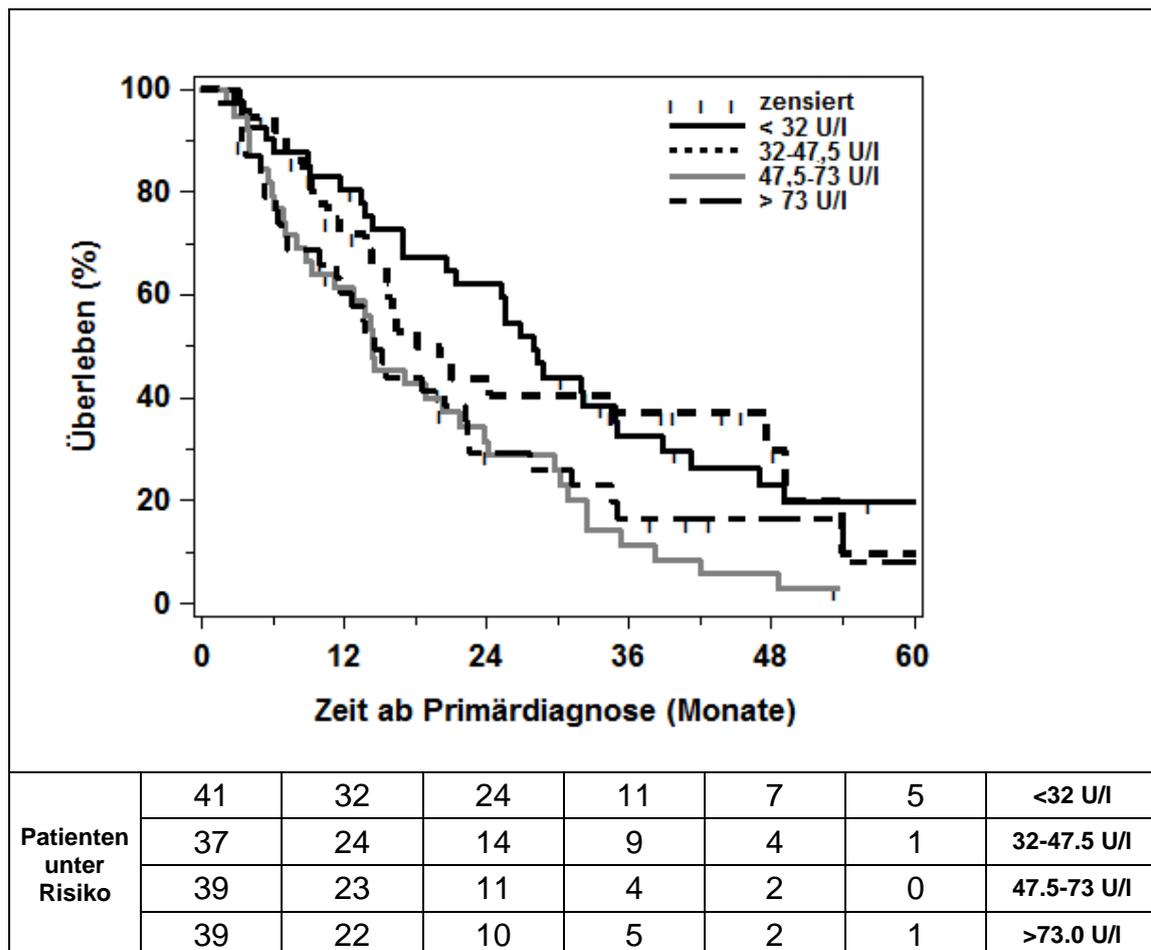


Abbildung 18: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT): Kaplan-Meier-Analyse

GPT (U/l)	<32.0	32.0-47.5	47.5-73.0	>73.0
n (%)	41 (26.3)	37 (23.7)	39 (25.0)	39 (25.0)
Median (Monate)	28.0	18.1	14.4	14.6
95% - KI	20.6-35.0	14.3-47.5	8.8-21.7	9.8-22.3
p – Gesamt	0.0062			
¼ vs. ½	0.564			
½ vs. ¾	0.013			
¾ vs. 1	0.505			

Tabelle 37: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT): Univariate Analyse

4.2.7.6 Quick

Der Quick-Wert zeigte eine signifikante Bedeutung für die Prognose (p=0.0117).

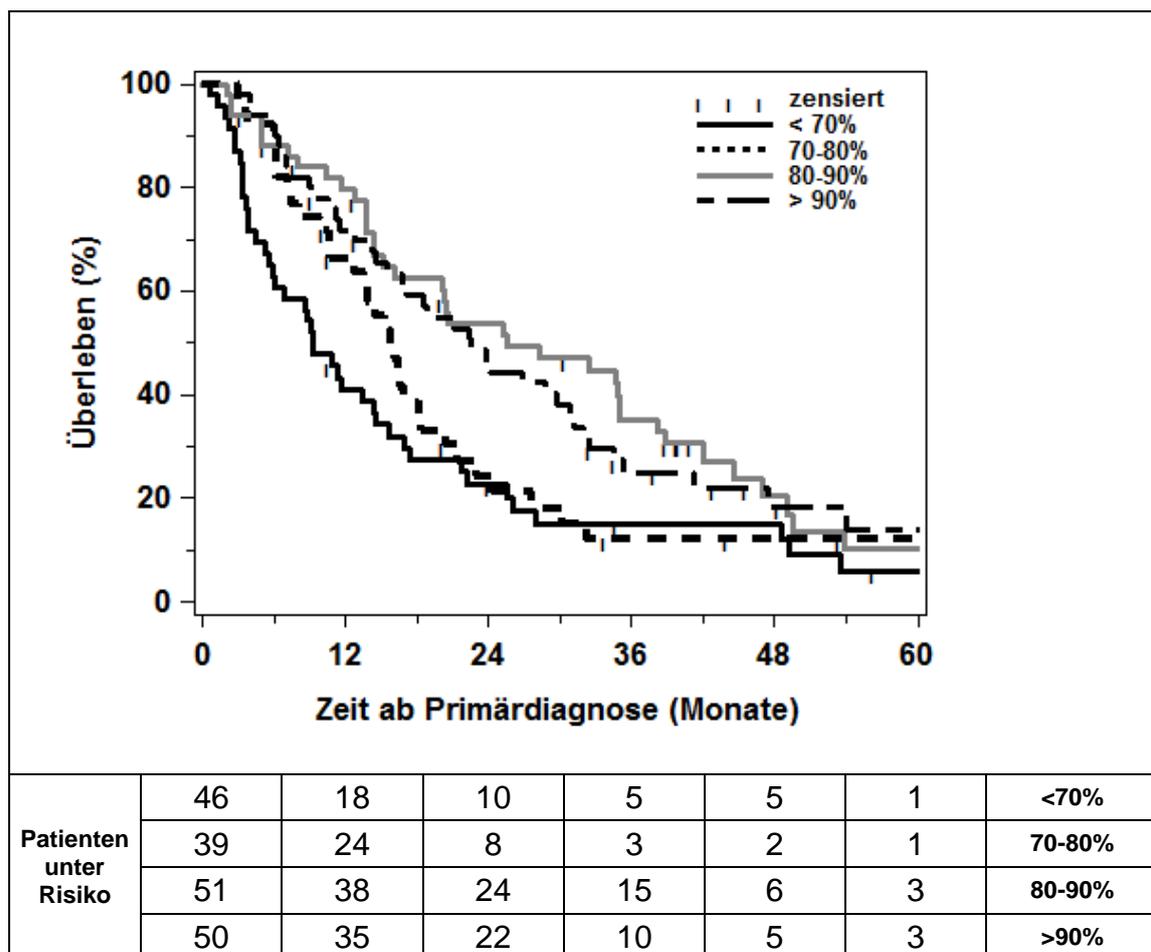


Abbildung 19: Quick: Kaplan-Meier Analyse

Quick (%)	<70	70-80	80-90	>90
n (%)	46 (24.7)	39 (21.0)	51 (27.4)	50 (26.9)
Median (Monate)	9.2	15.8	25.6	22.5
95% - KI	5.5-14.6	10.7-18.3	15.2-35.0	15.5-30.8
p – Gesamt	0.0117			
¼ vs. ½	0.211			
½ vs. ¾	0.051			
¾ vs. 1	0.877			

Tabelle 38: Quick: Univariate Analyse

4.2.7.7 Bilirubin

Als weiterer bedeutender Prädiktor erwies sich das Bilirubin ($p=0.003$). Bei einem Bilirubin von über 1.9 mg/dl in der vierten Quartile ergab sich ein Überleben von 11.4 Monaten. Ein mehr als doppelt so langes Überleben mit 26 Monaten zeichnete sich für die 1. Quartile ab (< 0.90 mg/dl). Die 1-, 3-, und 5-Jahres Überlebensraten lagen in der 4. Quartile bei 45, 12 und 6%, in der 3. Quartile bei 63, 23 und 0% und bei 72, 23 und 13% in der ersten Quartile.

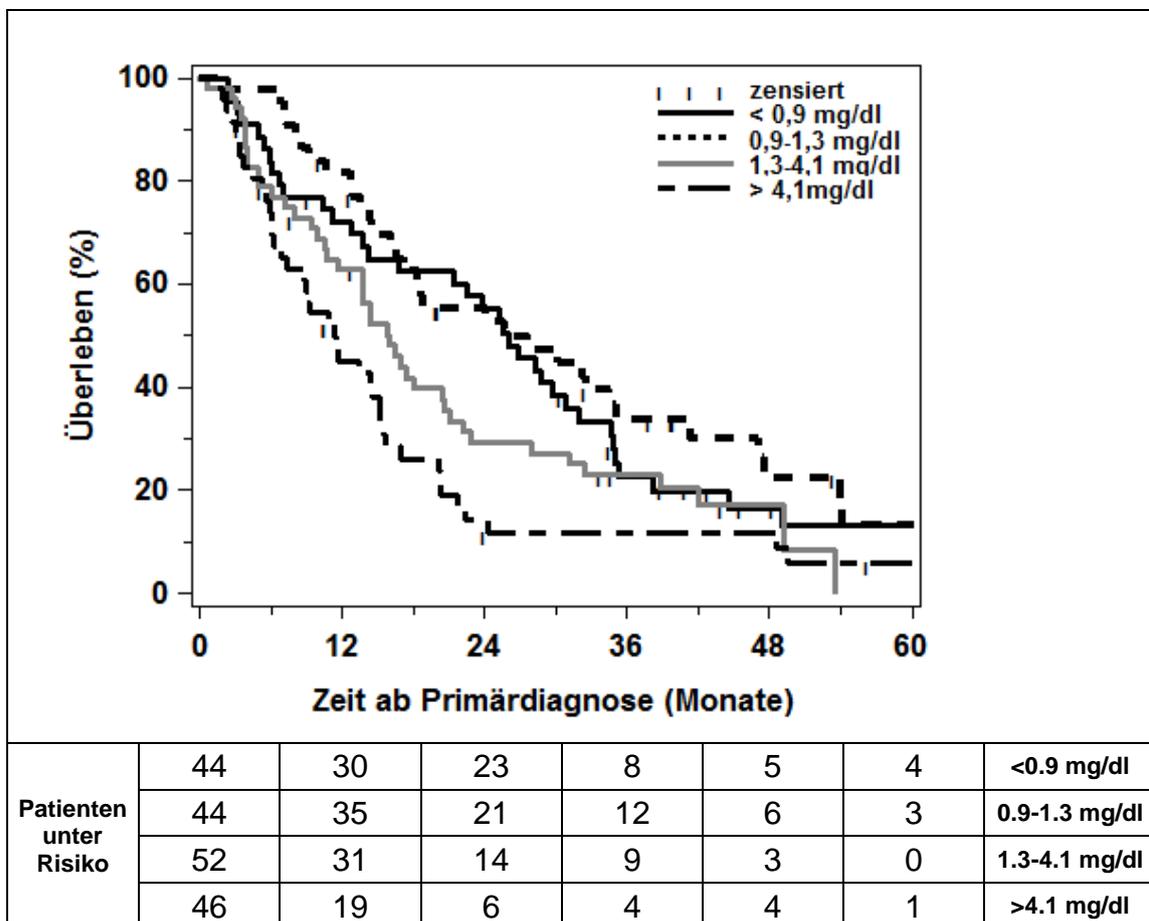


Abbildung 20: Bilirubin: Kaplan-Meier Analyse

Bilirubin (mg/dl)	<0.9	0.9-1.3	1.3-4.1	>4.1
n (%)	44 (23.7)	44 (23.7)	52 (27.9)	46 (24.7)
Median (Monate)	26.0	27.6	16.0	11.4
95% - KI	14.2-32.0	16.5-35.0	11.6-20.6	6.9-15.2
p – Gesamt	0.0027			
¼ vs. ½	0.356			
½ vs. ¾	0.026			
¾ vs. 1	0.120			

Tabelle 39: Bilirubin: Univariate Analyse

4.2.7.8 Laktatdehydrogenase

Mit einem p-Wert von 0.005 erwies sich die LDH als signifikant. Das mediane Überleben der ersten Quartile betrug 31.1, das der vierten 11.5 Monate.

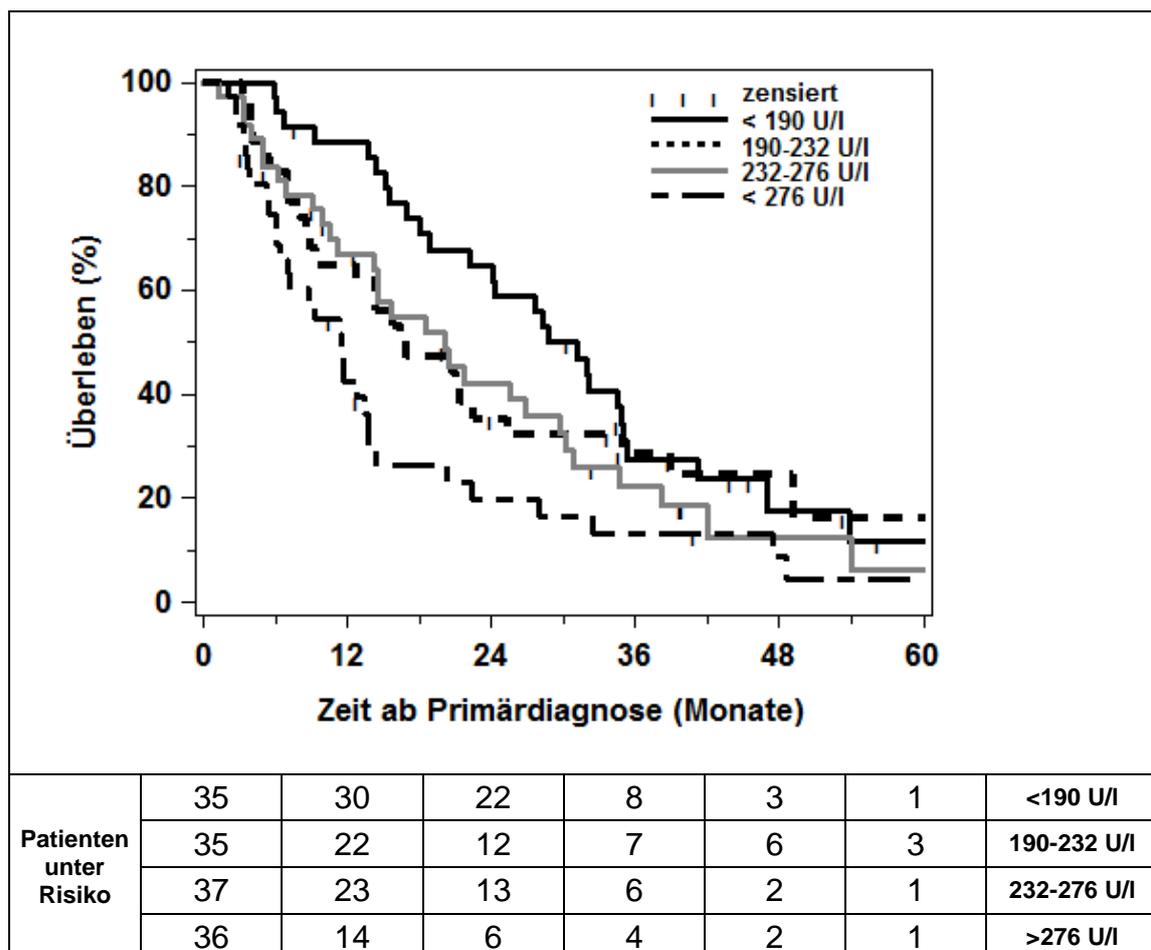


Abbildung 21: Laktatdehydrogenase: Kaplan-Meier Analyse

LDH (U/l)	<190.0	190.0-232.0	232.0-276.0	>276.0
n (%)	35 (24.5)	35 (24.5)	37 (26.1)	36 (25.4)
Median (Monate)	31.1	16.9	20.1	11.5
95% - KI	18.8-35.0	8.8-25.3	11.2-29.7	6.3-13.7
p – Gesamt	0.005			
¼ vs. ½	0.289			
½ vs. ¾	0.682			
¾ vs. 1	0.059			

Tabelle 40: Laktatdehydrogenase: Univariate Analyse

4.2.7.9 Kreatinin

Für das Kreatinin berechnete sich ein p-Wert von 0.015. Somit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Kreatinins zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Überlebenszeit. Die Betrachtung des medianen Überlebens erbrachte 21.3 Monate bei einem initialem Wert von < 0.8 mg/dl. Die Werte für die 2., 3.- und 4. Quartile lagen bei 12.8, 18.6 und 14.3 Monaten.

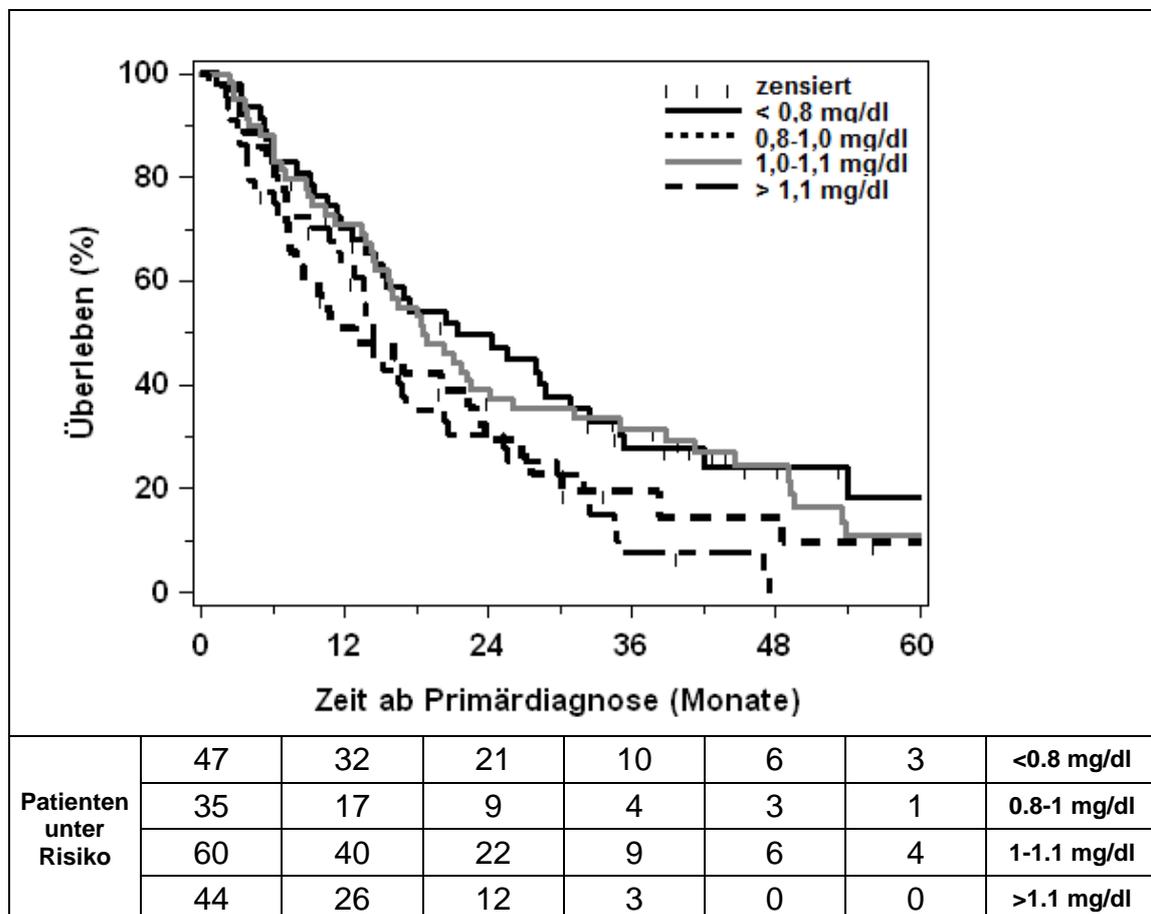


Abbildung 22: Kreatinin: Kaplan-Meier Analyse

Kreatinin (mg/dl)	<0.8	0.8-1.0	1.0-1.1	>1.1
n (%)	47 (25.2)	35 (18.8)	60 (23.3)	44 (23.7)
Median (Monate)	21.3	12.8	18.6	14.3
95% - KI	14.6-30.8	7.3-22.9	14.4-24.0	11.5-17.1
p – Gesamt	0.0154			
¼ vs. ½	0.057			
½ vs. ¾	0.163			
¾ vs. 1	0.007			

Tabelle 41: Kreatinin: Univariate Analyse

4.2.7.10 Albumin

Je niedriger das Serum Albumin zum Zeitpunkt der HCC Diagnosestellung war, desto kürzer zeigte sich die mediane Überlebenszeit der Patienten. Diese fiel von 22.5 Monaten (4. Quartile) auf 9.2 Monate (1. Quartile); p = 0.028.

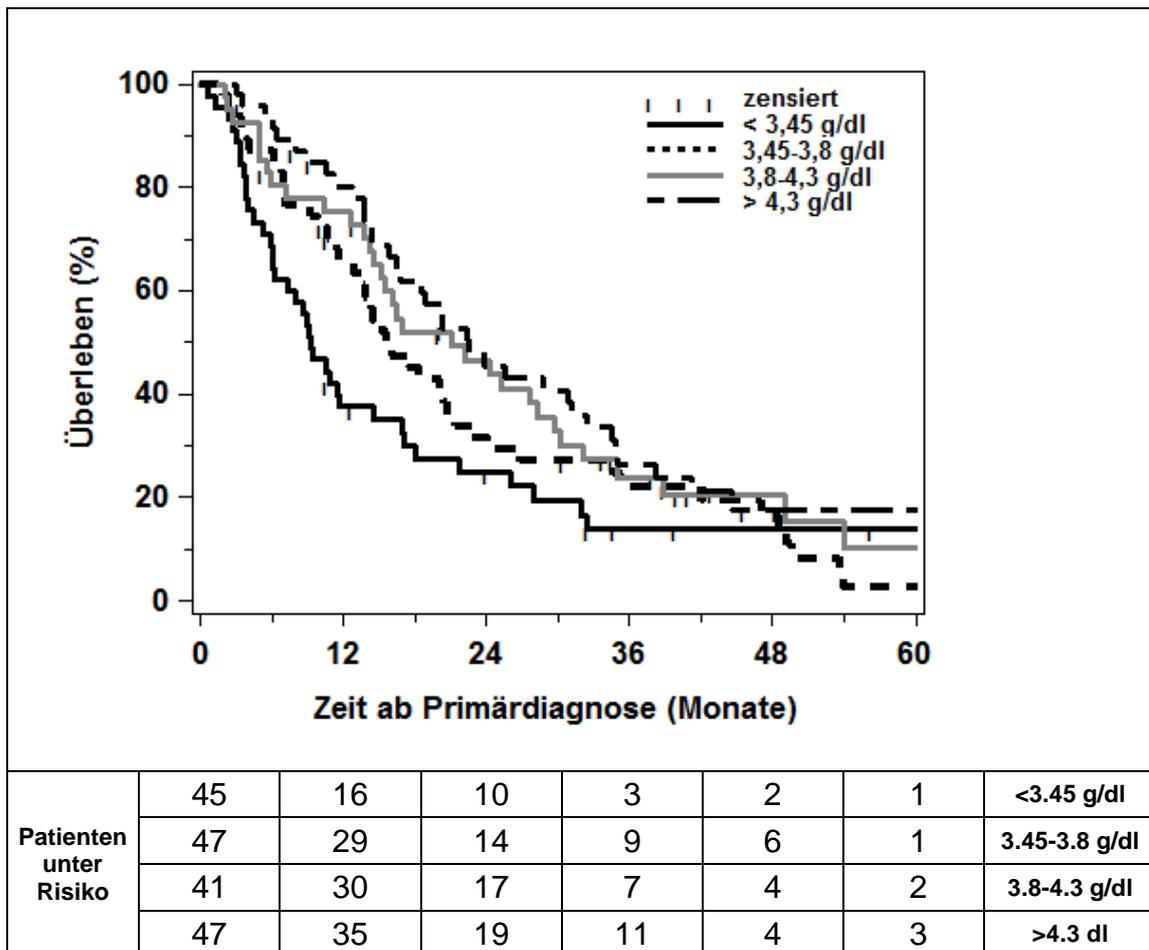


Abbildung 23: Albumin: Kaplan-Meier Analyse

Albumin (g/dl)	<3.45	3.45-3.8	3.8-4.3	>4.3
n (%)	45 (25.0)	47 (26.1)	41 (22.8)	47 (26.1)
Median (Monate)	9.2	15.6	21.0	22.5
95% - KI	6.1-14.6	12.8-21.3	14.4-29.7	16.4-32.5
p – Gesamt	0.0275			
¼ vs. ½	0.178			
½ vs. ¾	0.327			
¾ vs. 1	0.684			

Tabelle 42: Albumin: Univariate Analyse

4.2.8 Therapie: TACE

Bei der Analyse der 122 Patienten, bei denen ein lückenloser Verlauf der Therapie dokumentiert werden konnte, zeigt sich, dass die Zeitspanne zwischen den einzelnen TACE-Interventionen einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben schien ($p = 0.0004$). Je nach Dauer des Intervalls zwischen den Therapien erfolgte eine Einteilung der Patienten in Quartile. Gruppe 1 beinhaltete dabei Patienten, welche nach < 54 Tagen erneut mittels TACE therapiert wurden. In den Gruppen 2, 3 und 4 lag die Zeitspanne zwischen den Behandlungen zwischen 54 und 62, 63 und 75, bzw. bei > 76 Tagen. Das längste mediane Überleben mit 28 Monaten präsentierte dabei die Gruppe 3 mit einem Intervall von 63 bis 75 Tagen. Tendenziell ließ sich ein Anstieg des medianen Überlebens nachweisen, je länger die Zeitspanne zwischen erster und darauffolgender TACE-Behandlung war. Lediglich bei einem Intervall > 76 Tagen kam es wieder zu einem leichten, jedoch nicht signifikanten Abfall des Überlebens.

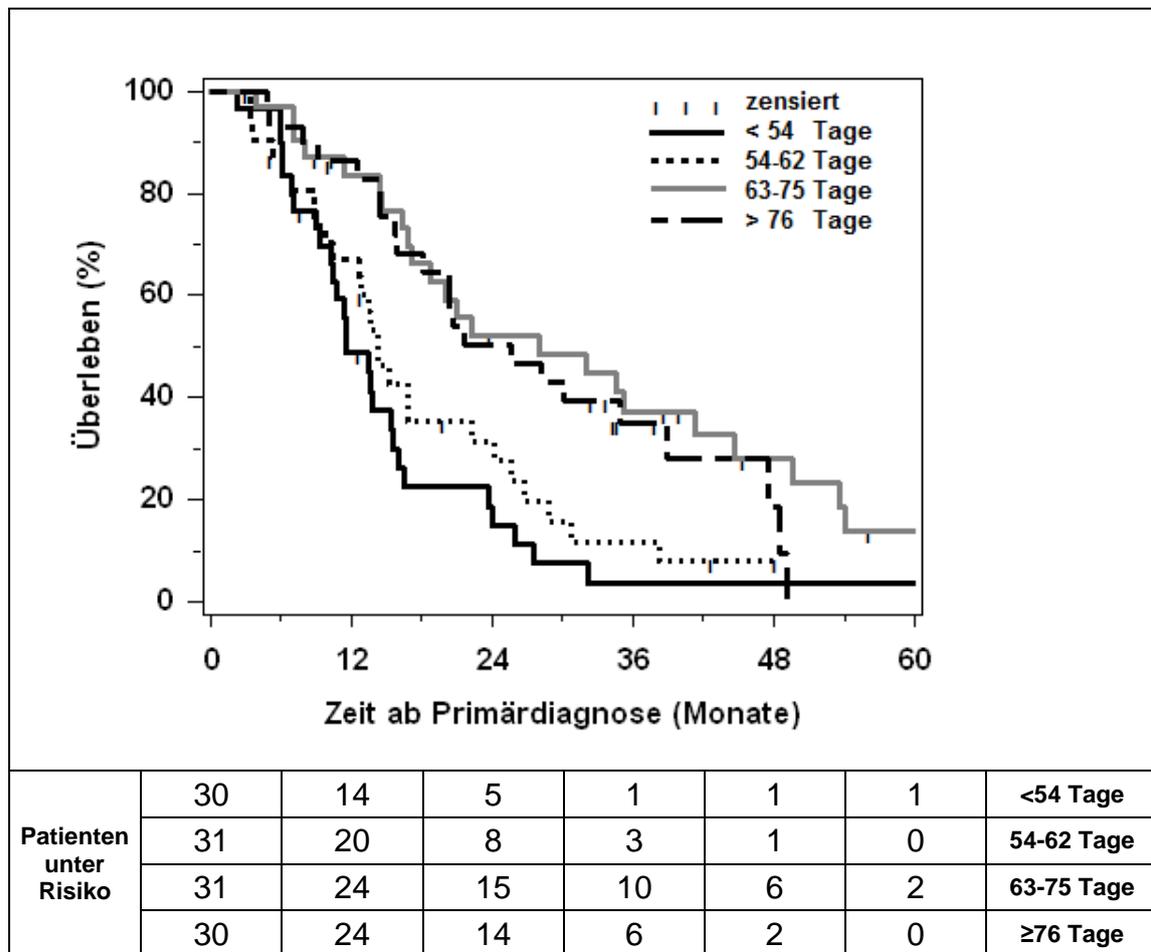


Abbildung 24: Intervall zwischen TACE Interventionen: Kaplan-Meier Analyse

TACE	< 54 Tage	54-62 Tage	63-75 Tage	≥76 Tage
n (%)	30 (24.6)	31 (25.4)	31 (25.4)	30 (24.6)
Median (Monate)	11.6	14.2	28.0	25.6
95% - KI	9.4-15.6	10.5-22.3	16.9-44.6	16.0-38.8
p-Gesamt	0.0004			
<54 vs. 54-62	0.274			
54-62 vs. 63-75	0.005			
63-75 vs. ≥76	0.347			

Tabelle 43: Zeitintervall zwischen TACE Interventionen: Univariate Analyse

4.2.9 Stagingssysteme

Ähnlich wie schon bei der Auswertung der Labor- und klinischen Parameter ergaben sich auch bei der Analyse der Staging-Systeme Differenzen zwischen den einzelnen untersuchten Systemen hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung. Dabei zeigten jedoch alle untersuchten Stagingssysteme bis auf die TNM-

Klassifikation eine statistisch signifikante Aussagekraft (Tab. 44). Bei allen Staging Systemen waren ohne Ausnahme und erwartungsgemäß die Überlebenszeiten in den frühen Stadien höher als in den fortgeschritteneren Stadien.

Score	n (%)	Median (Monate)	95 % KI	p-Gesamt
BCLC	186			0.001
A	12 (6.5)	42.0	14.6-85.5	
B	77 (41.4)	18.1	14.4-24.2	
C	78 (41.9)	16.0	13.7-21.3	
D	19 (10.2)	5.9	3.4-10.8	
Okuda	186			0.001
1	111 (59.7)	22.2	16.8-27.6	
2	68 (36.6)	10.8	7.3-15.2	
3	7 (3.8)	9.2	1.3-21.7	
TNM	186			0.066
1	36 (19.4)	23.1	11.2-41.3	
2	69 (37.1)	20.3	16.4-28.0	
3	62 (33.3)	14.4	9.8-17.1	
4	19 (10.2)	13.7	4.9-25.6	
Child-Pugh	186			< 0.0001
Keine Zirrhose	30 (16.1)	28.3	12.7-35.2	
A	86 (46.2)	21.0	16.4-28.8	
B	53 (28.5)	13.5	8.8-15.6	
C	17 (9.1)	5.5	3.0-9.2	
CLIP	186			< 0.0001
0	17 (9.1)	47.5	28.3-63.8	
1	73 (39.2)	22.3	18.1-32.2	
2	60 (32.3)	14.3	11.6-15.6	
3	24 (12.9)	10.1	6.1-18.3	
≥4	12 (6.5)	3.4	2.3-5.2	
GETCH	186			< 0.0001
geringes Risiko	62 (33.3)	32.5	21.3-41.3	
mittleres Risiko	118 (63.4)	14.4	11.6-16.8	
hohes Risiko	6 (3.2)	3.4	1.3-15.2	
JIS	186			< 0.0001
0	2 (1.0)	-	42.0-	
1	24 (12.9)	24.5	11.2-41.3	
2	85 (45.7)	20.1	16.8-26.8	
3	54 (29.0)	13.7	10.5-20.3	
4	18 (9.7)	5.7	3.6-9.2	
5	3 (1.6)	3.4	2.7-3.8	

Tabelle 44: Univariate Analyse der Stagingssysteme

4.2.9.1 BCLC

Die univariate Analyse des BCLC Scores ergab einen Signifikanzwert von $p = 0.001$. Während Patienten eingeteilt in Stadium B bereits nach 18.1 Monaten verstarben, so konnte für Patienten im Stadium A ein mehr als doppelt so

langes Überleben mit 42.0 Monaten detektiert werden (Vergleich Stadium A und B; $p = 0.005$). Ebenfalls signifikant war der Vergleich zwischen Stadium C und D mit einem p -Wert von 0.029 und einem medianen Überleben von 16.0 vs. 5.9 Monaten. Die Nebeneinanderstellung von Stadium B und C konnte derweil keine Signifikanz aufzeigen.

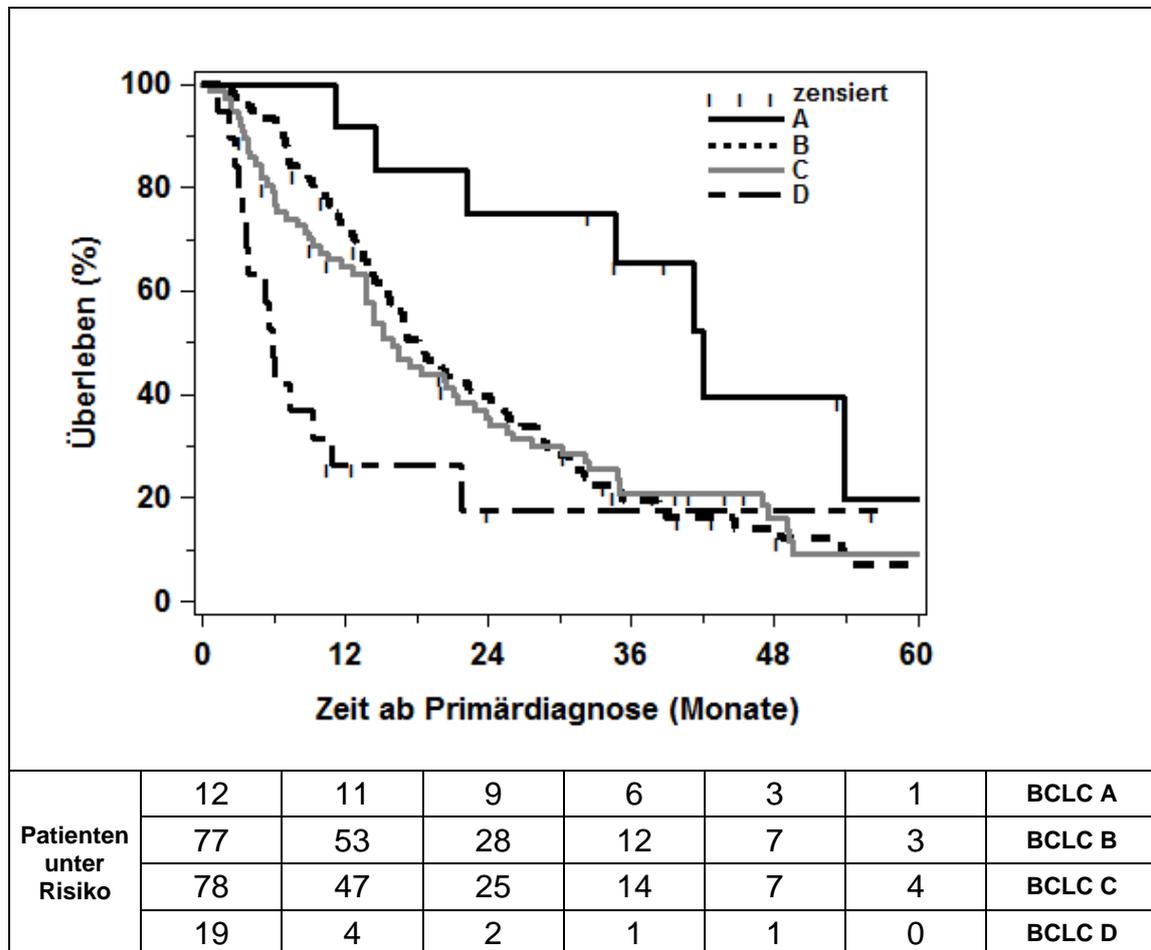


Abbildung 25: BCLC Score: Kaplan-Meier Analyse

BCLC	A	B	C	D
n (%)	12 (6.5)	77 (41.4)	78 (41.9)	19 (10.2)
Median (Monate)	42.0	18.1	16.0	5.9
95% - KI	14.6-85.5	14.4-24.2	13.7-21.3	3.4-10.8
p-Gesamt	0.001			
A vs. B	0.005			
B vs. C	0.945			
C vs. D	0.029			

Tabelle 45: BCLC Klassifikation: Univariate Analyse

4.2.9.2 CLIP

Der CLIP Score, als gut etabliertes und an vielen HCC Kollektiven evaluiertes Prognosesystem, konnte sich auch in der vorliegenden Analyse als hoch signifikant bei der Prognose der Überlebenszeit hervorheben ($p < 0.0001$). Im Median nach 47.5 Monaten verstarben Patienten, die in das CLIP-Stadium 0 eingeteilt wurden. Für die Gruppe von Patienten mit einem CLIP Score von 1, in der sich knapp 40 Prozent der Betroffenen befanden, wurde ein Überleben von 22.3 Monaten berechnet. Reziprok zur Einteilung der Patienten in Stadien mit erhöhter Punktzahl, fiel das Überleben dieser ab. Patienten mit einem CLIP Score ≥ 4 Punkten wiesen noch ein medianes Überleben von lediglich 3.4 Monaten auf. Signifikanz konnte auch beim Vergleich der einzelnen Untergruppen festgestellt werden, nur für den Vergleich zwischen CLIP 2 und 3 traf diese Feststellung nicht zu ($p = 0.406$).

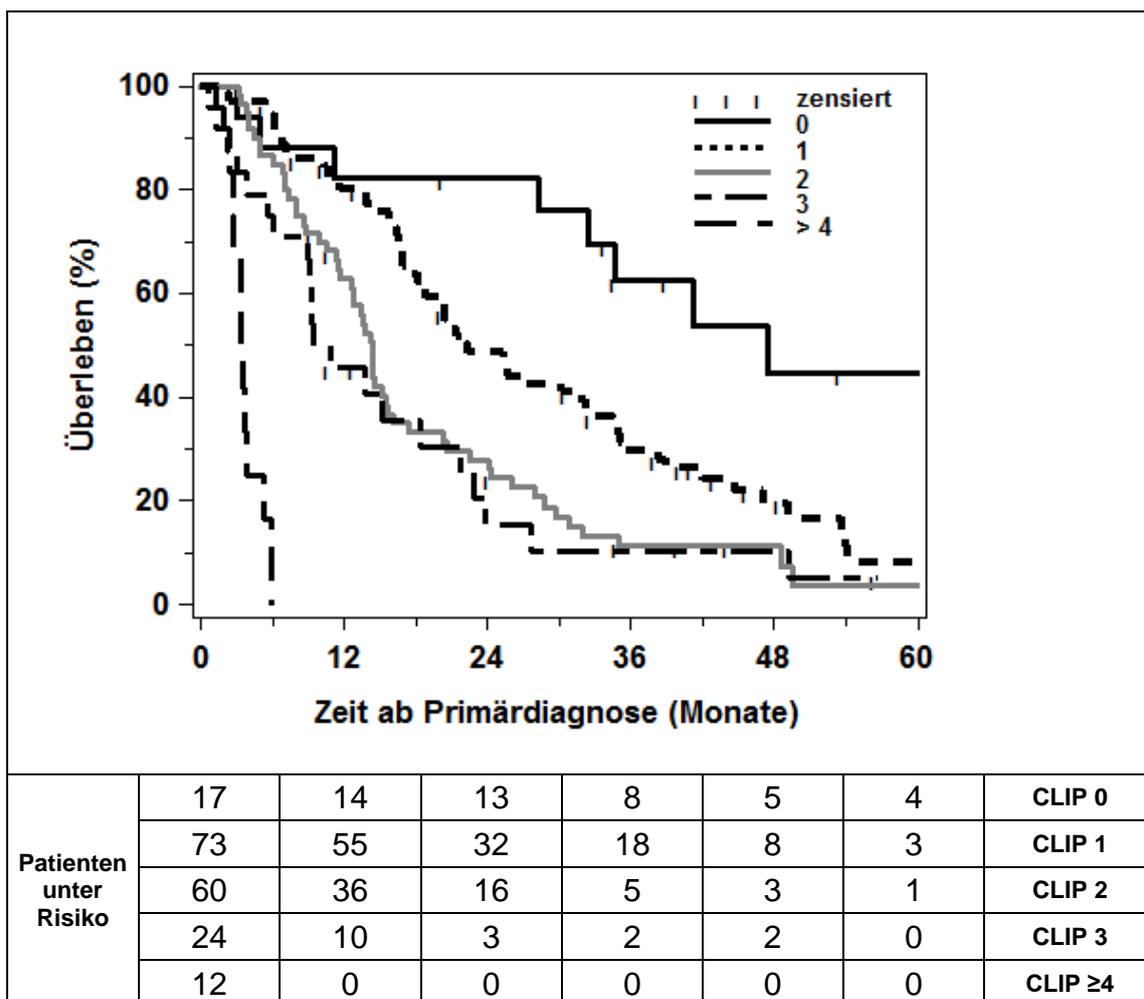


Abbildung 26: CLIP Score: Kaplan-Meier Analyse

CLIP	0	1	2	3	≥ 4
n (%)	17 (9.1)	73 (3.9)	60 (3.2)	24 (12.9)	12 (6.5)
Median (Monate)	47.5	22.3	14.1	10.3	3.4
95% - KI	28.3-63.8	18.1-32.2	11.6-15.6	6.1-18.3	2.3-5.2
p-Gesamt	< 0.0001				
0 vs. 1	0.016				
1 vs. 2	0.001				
2 vs. 3	0.406				
3 vs. ≥ 4	< 0.0001				

Tabelle 46: CLIP Score: Univariate Analyse

4.2.9.3 Okuda

Das mediane Überleben für Patienten, die sich im Stadium 1 befanden, lag bei 22.2 Monaten. Stadium 2 Patienten zeigten ein 13.7 Monate, Stadium 3 Patienten ein 6.1 Monate langes medianes Überleben. Für die beiden letztgenannten galt, dass nach 5 Jahren alle Patienten verstorben waren, während nach diesen Zeitraum 13% der Patienten im Stadium 1 überlebt hatten. Als signifikant erwies sich auch der Vergleich der Stadien 1 und 2 ($p = 0.0006$). Mit einem p-Wert von < 0.0001 für den gesamten Okuda Score, konnte eine prognostische Relevanz für das TACE-Kollektiv gezeigt werden.

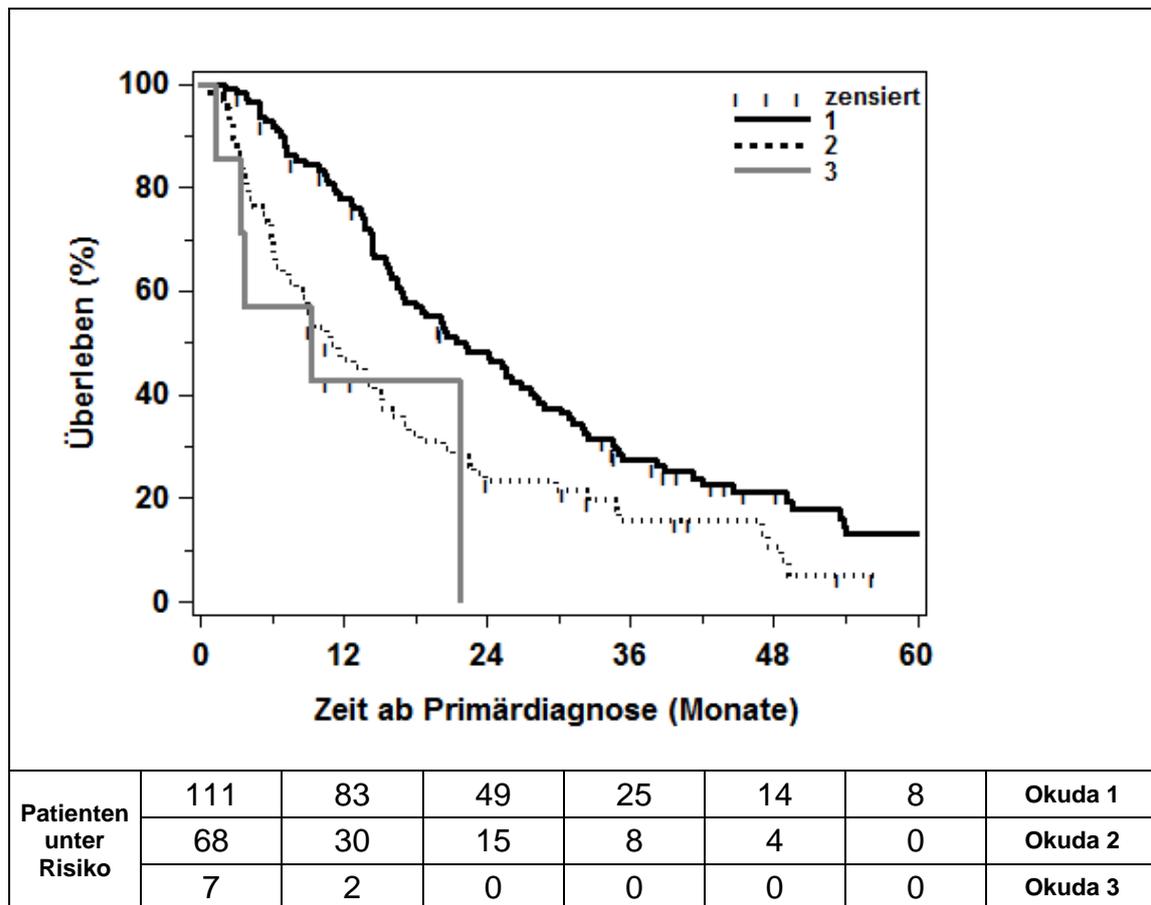


Abbildung 27: Okuda Score: Kaplan-Meier Analyse

Okuda	1	2	3
n (%)	111 (59.7)	68 (36.6)	7 (3.8)
Median (Monate)	22.2	10.8	9.2
95% - KI	16.8-27.6	7.3-15.2	1.3-21.7
p-Gesamt	0.001		
1 vs. 2	0.0006		
2 vs. 3	0.539		

Tabelle 47: Okuda Score: Univariate Analyse

4.2.9.4 GETCH

Im Median erlagen die 62 Patienten, die in die Gruppe des GETCH Score mit geringem Risiko eingeteilt wurden, ihrer Erkrankung nach 32.5 Monaten. Die Mehrzahl der Patienten wurde in die zweite Untergruppe des Scores eingeordnet und überlebte 14.4 Monate, während die Patienten welche sich in der dritten Untergruppe befanden, noch lediglich 3.4 Monate zu leben hatten. Mit 1-, 3-

und 5-Jahres Überlebensraten von 82%, 42% und 20% unterschied sich die erste Gruppe zudem deutlich von der folgenden Untergruppe mit 59%, 14% und 5%. In der 3. Untergruppe hatten nach einem Jahr lediglich 17% überlebt, die übrigen verstarben innerhalb des zweiten Jahres. Eine hohe Signifikanz mit $p < 0.0001$ ergab sich dabei nicht nur für den gesamten GETCH Score, sondern auch für die jeweiligen Untergruppen.

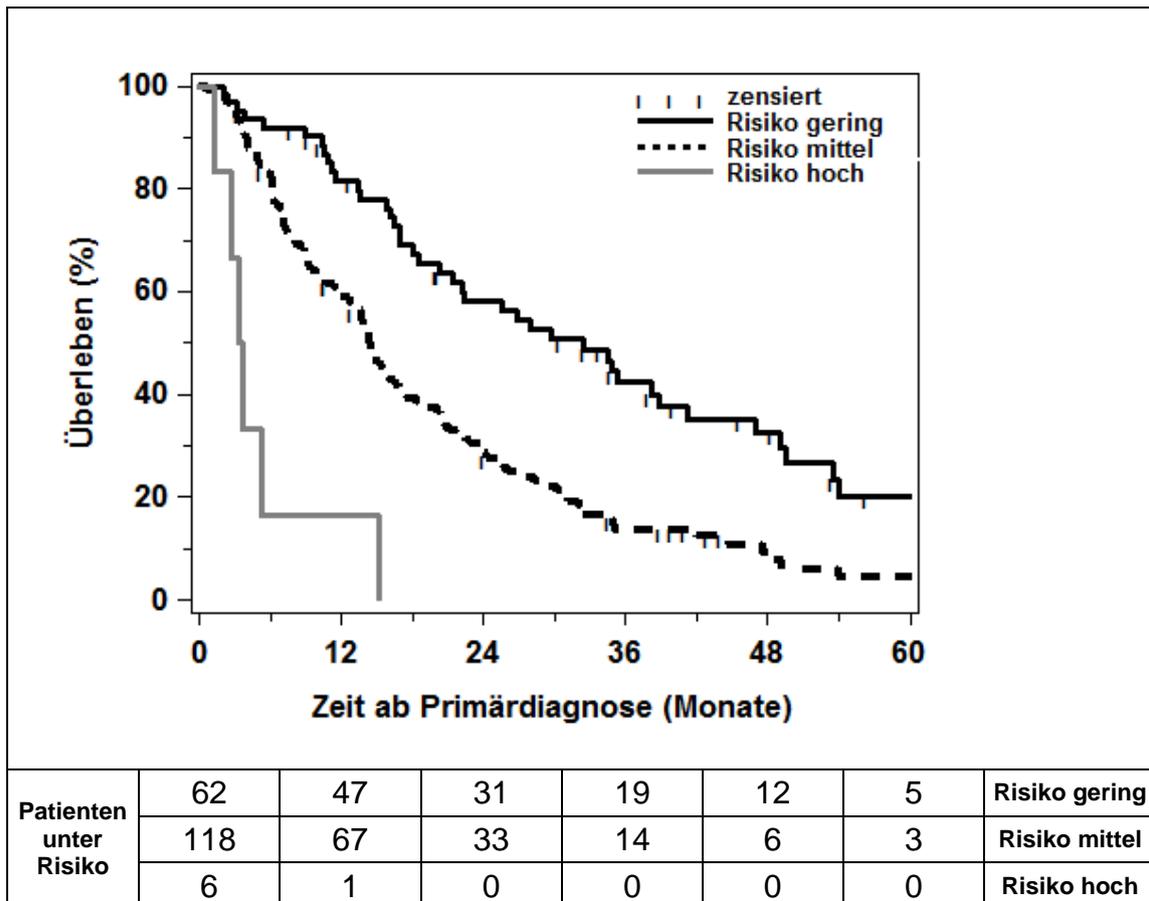


Abbildung 28: GETCH Score: Kaplan-Meier Analyse

GETCH	Risiko gering	Risiko mittel	Risiko hoch
n (%)	62 (33.3)	118 (63.4)	6 (3.2)
Median (Monate)	32.5	14.4	3.4
95% - KI	21.3-41.3	11.6-16.8	1.3-15.2
p-Gesamt	< 0.0001		
0 vs. 1	< 0.0001		
1 vs. 2	< 0.0001		

Tabelle 48: GETCH Score: Univariate Analyse

4.2.9.5 JIS

Mit einem p-Wert von < 0.0001 ergab sich für den JIS Score eine hohe Signifikanz bezüglich seiner prognostischen Bedeutung. Allerdings galt dies nicht für all seine Untergruppen. Bei dem Vergleich der ersten drei Gruppen untereinander konnten keine signifikanten Werte gefunden werden ($p = 0.299$, $p = 0.189$, $p = 0.357$). Der Vergleich von JIS 3 versus 4 und 4 versus 5 ($p = 0.004$ und $p = 0.011$) offenbarte jedoch signifikante Unterschiede. Für Patienten mit einem JIS von 1, 2, 3, 4 und 5 lag das mediane Überleben bei 24.5, 20.1, 13.7, 5.7 und 3.4 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate der 24 Patienten mit JIS 1 lag bei 71%, die der 85 Patienten mit JIS 2 bei 78% und von den 54 Patienten mit einem JIS von 3 waren noch 59% zu diesem Zeitpunkt am Leben. Nach fünf Jahren ergaben sich prozentuale Überlebensraten für diese Untergruppen von 26%, 5% bzw. 12%.

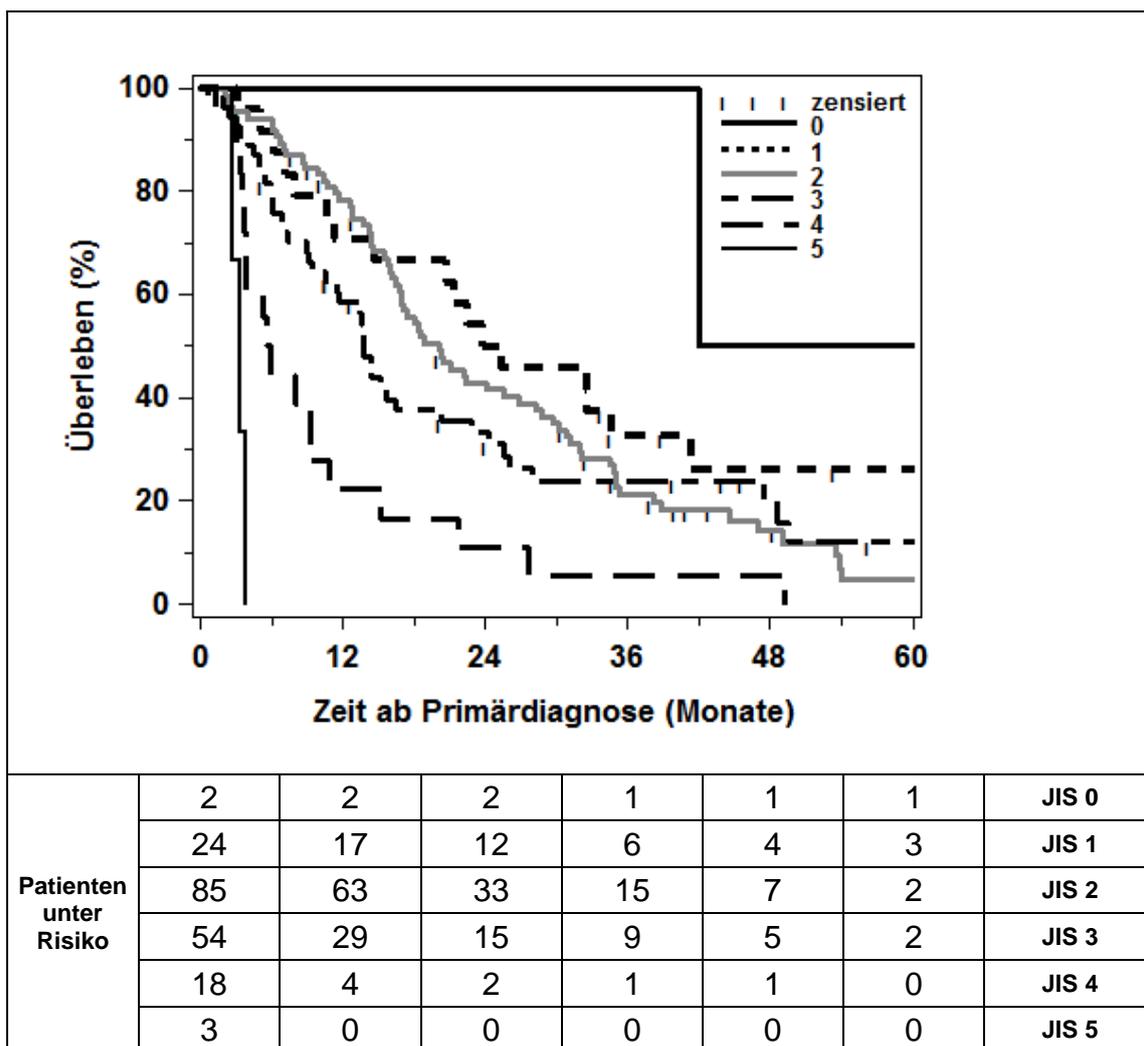


Abbildung 29: JIS: Kaplan-Meier Analyse

JIS	0	1	2	3	4	5
n (%)	2 (1.0)	24 (12.9)	85 (45.7)	54 (29.0)	18 (9.7)	3 (1.6)
Median (Monate)	-	24.5	20.1	13.7	5.7	3.4
95% - KI	42.0	11.2-41.3	16.8-26.8	10.5-20.3	3.6-9.2	2.7-3.8
p-Gesamt	< 0.0001					
0 vs. 1	0.299					
1 vs. 2	0.189					
2 vs. 3	0.357					
3 vs. 4	0.004					
4 vs. 5	0.011					

Tabelle 49: JIS: Univariate Analyse

4.2.9.6 TNM

TNM stellte sich bei einem p-Wert von 0.066 als nicht signifikant hinsichtlich einer prognostischen Relevanz heraus. Beim Vergleich der einzelnen Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Werte.

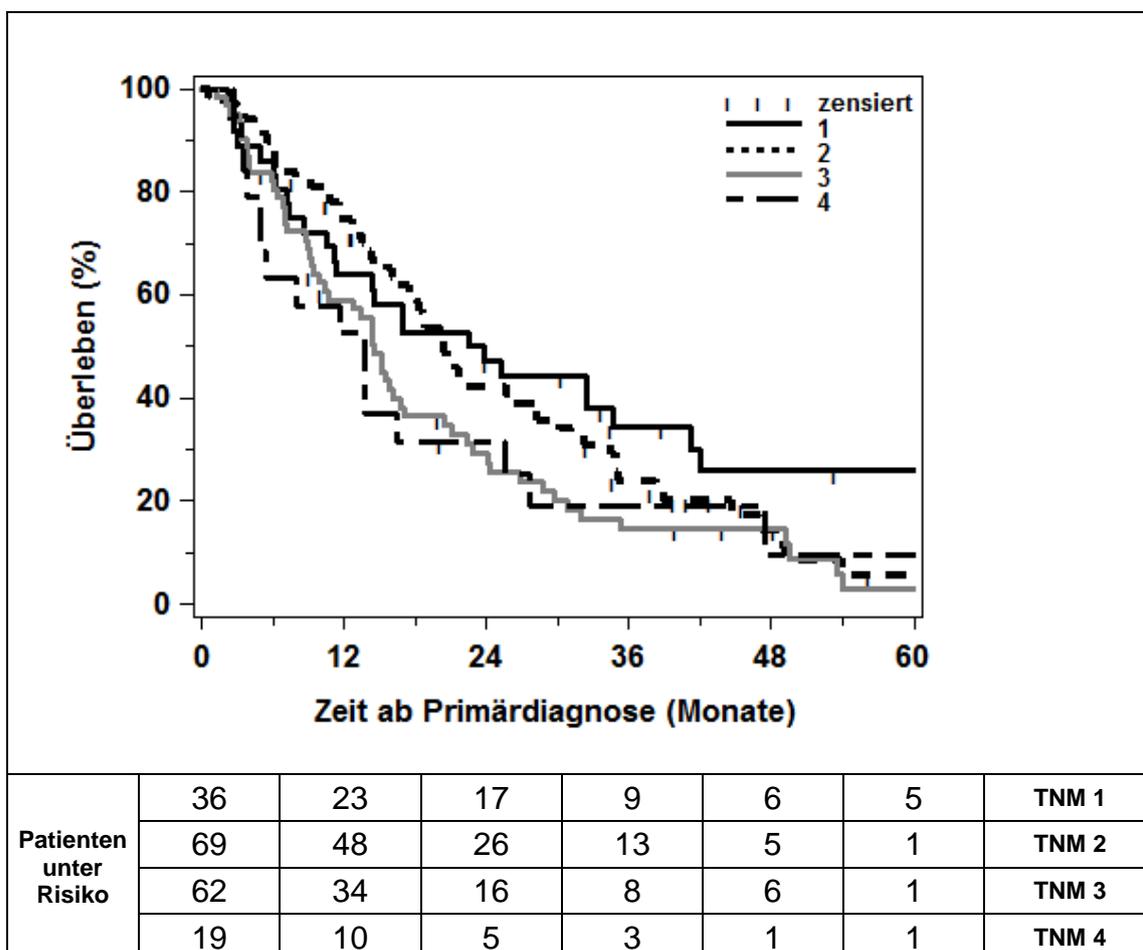


Abbildung 30: TNM Klassifikation (UICC 2010): Kaplan-Meier Analyse

TNM	1	2	3	4
n (%)	36 (19.4)	69 (37.1)	62 (33.3)	19 (10.2)
Median (Monate)	23.1	20.3	14.4	13.7
95% - KI	11.2-41.3	16.4-28.0	9.8-17.1	4.9-25.6
p-Gesamt	0.066			
1 vs. 2	0.255			
2 vs. 3	0.101			
3 vs. 4	0.875			

Tabelle 50: TNM Klassifikation (UICC 2010): Univariate Analyse

4.2.9.7 Child-Pugh

Die univariate Analyse des Child-Pugh Scores ergab einen Signifikanzwert von $p < 0.0001$. Es zeigte sich somit ein deutlicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Graden der Leberzirrhose und dem Überleben der Patienten. Die Betrachtung der Überlebenszeit nach Child-Pugh Stadium A, B und C ergab ein medianes Überleben von 21.0, 13.5 und 5.5 Monaten und 5-Jahres Überlebensraten von 9%, 4% und 0%. Patienten mit einer Child A Zirrhose hatten kein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose ($p = 0.62$).

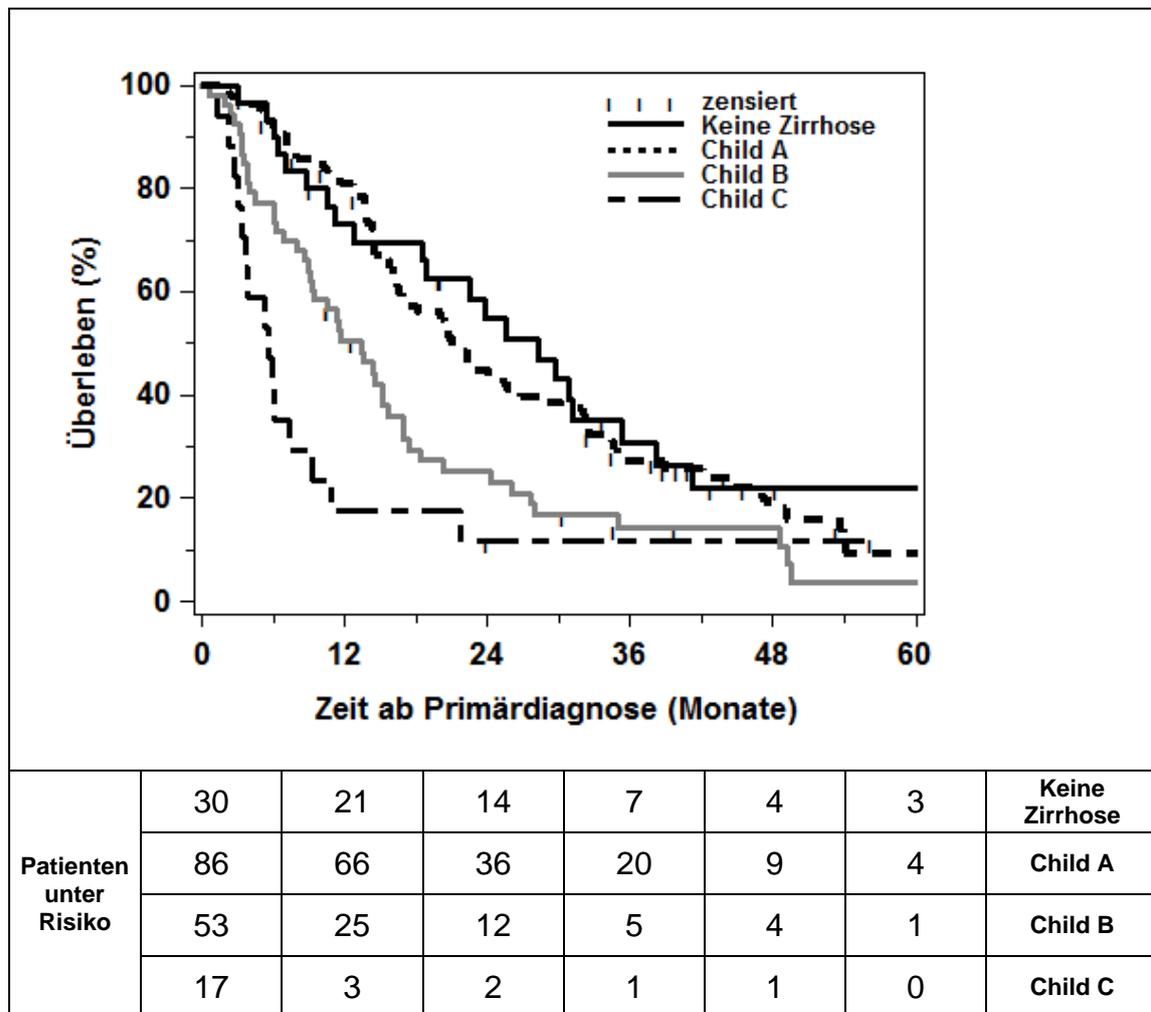


Abbildung 31: Child-Pugh Score: Kaplan-Meier Analyse

CHILD	Keine Zirrhose	A	B	C
n (%)	30 (16.1)	86 (46.2)	53 (28.5)	17 (9.1)
Median (Monate)	28.3	21.0	13.5	5.5
95% - KI	12.7-35.2	16.4-28.8	8.8-15.6	3.0-9.2
p-Gesamt	< 0.0001			
Keine Zirrhose vs. A	0.620			
A vs. B	0.003			
B vs. C	0.092			

Tabelle 51: Child-Pugh Score: Univariate Analyse

4.3 Modifikation der Original-Scores

Bei der Einzelpunktdarstellung erfolgte die Analyse des Signifikanzniveaus nicht anhand der jeweiligen Stadien der Scores, sondern an deren jeweiligen Einzel-

punkten. Aufgrund fehlender Einzelpunkte im TNM System, konnte hier keine weitere Analyse vorgenommen werden. Die sechs verbleibenden Original Scores wurden jeweils auf Signifikanz zwischen ihren Einzelpunkten hin untersucht. Es fand ein Zusammenschluss der Einzelpunkte statt, bei denen sich ein p - Wert von $> 0,05$ ergab und sich somit keine signifikante Differenz zwischen den benachbarten Unterpunkten feststellen ließ. Die auf diese Weise modifizierten Scores zeigten sich nun alle auch hinsichtlich ihrer Unterscores signifikant.

4.3.1 BCLC (modifiziert)

Bei dem auf das Patientenkollektiv angewandten Original-Score konnte sich keine Signifikanz zwischen den Stadien A1 bis A4 sowie zwischen B und C zeigen ($p = 0.944$). Daraufhin erfolgte jeweils der Zusammenschluss dieser beiden Gruppen, sodass der neu modifizierte BCLC Score lediglich aus 3 Stadien besteht. Für das modifizierte Stadium (B + C) berechnete sich ein medianes Überleben von 16.9 Monaten und 1- und 5-Jahres Überlebensraten von 68% und 8%.

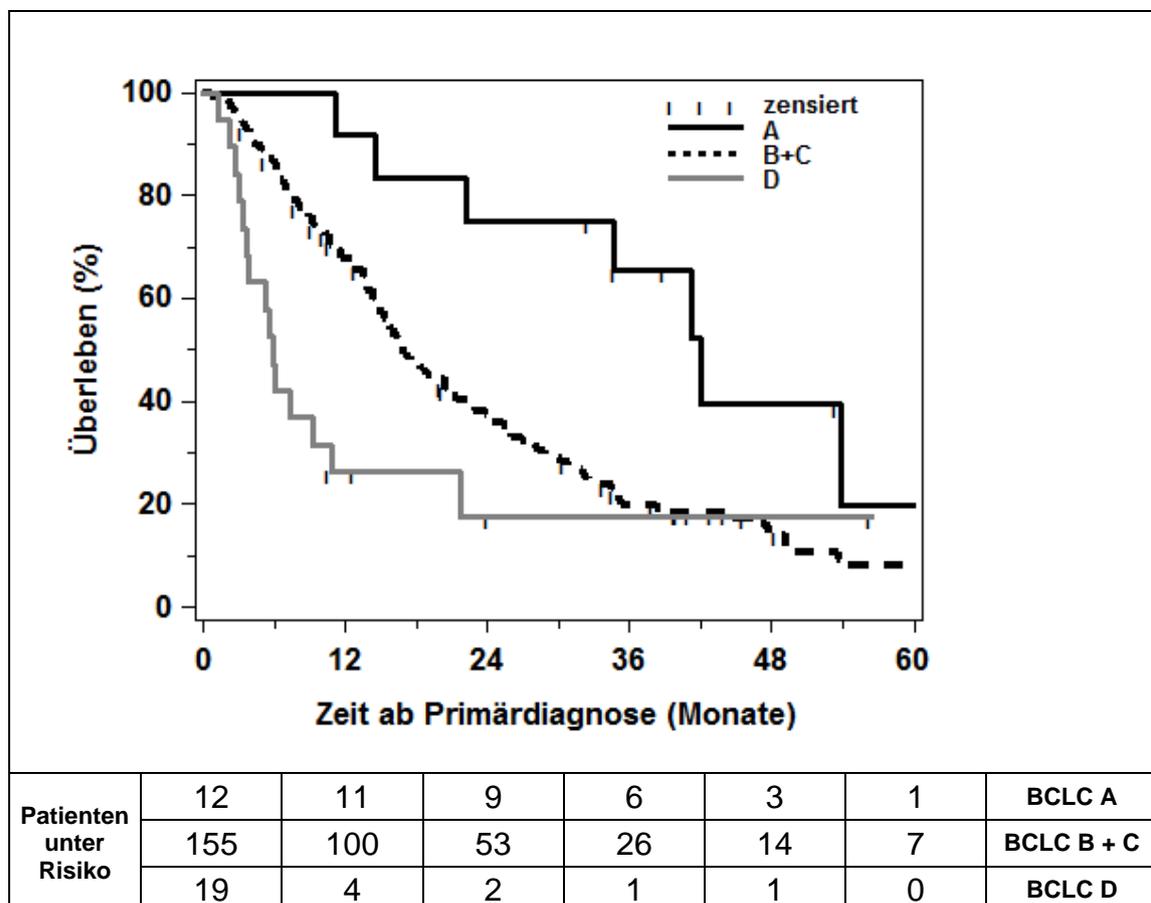


Abbildung 32: Modifizierter BCLC Score: Kaplan-Meier Analyse

BCLC (mod.)	A	B + C	D
n (%)	12 (6.5)	155 (83.3)	19 (10.2)
Median (Monate)	42.0	16.9	5.9
95% - KI	14.6-85.5	14.4-20.6	3.4-10.8
p - Gesamt	0.0003		
A vs. B + C	0.006		
B + C vs. D	0.006		

Tabelle 52: Univariate Analyse der Modifizierten BCLC Klassifikation

4.3.2 CLIP (modifiziert)

Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die Patienten mit 2 und 3 Punkten, sodass eine Zusammenführung zu einem gemeinsamen Stadium stattfand. Für dieses neue Stadium ergab sich ein medianes Überleben von 13.7 Monaten und 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 58, 11 und 4%. Die Stadien mit 0 und einem Punkt konnten zum Original-Score beibehalten werden, da sich alle benachbarten Unterpunkte signifikant voneinander unterschieden. Die Punkte 4 und 5 wurden wiederum zu einem gemeinsamen Stadium zusammengelegt.

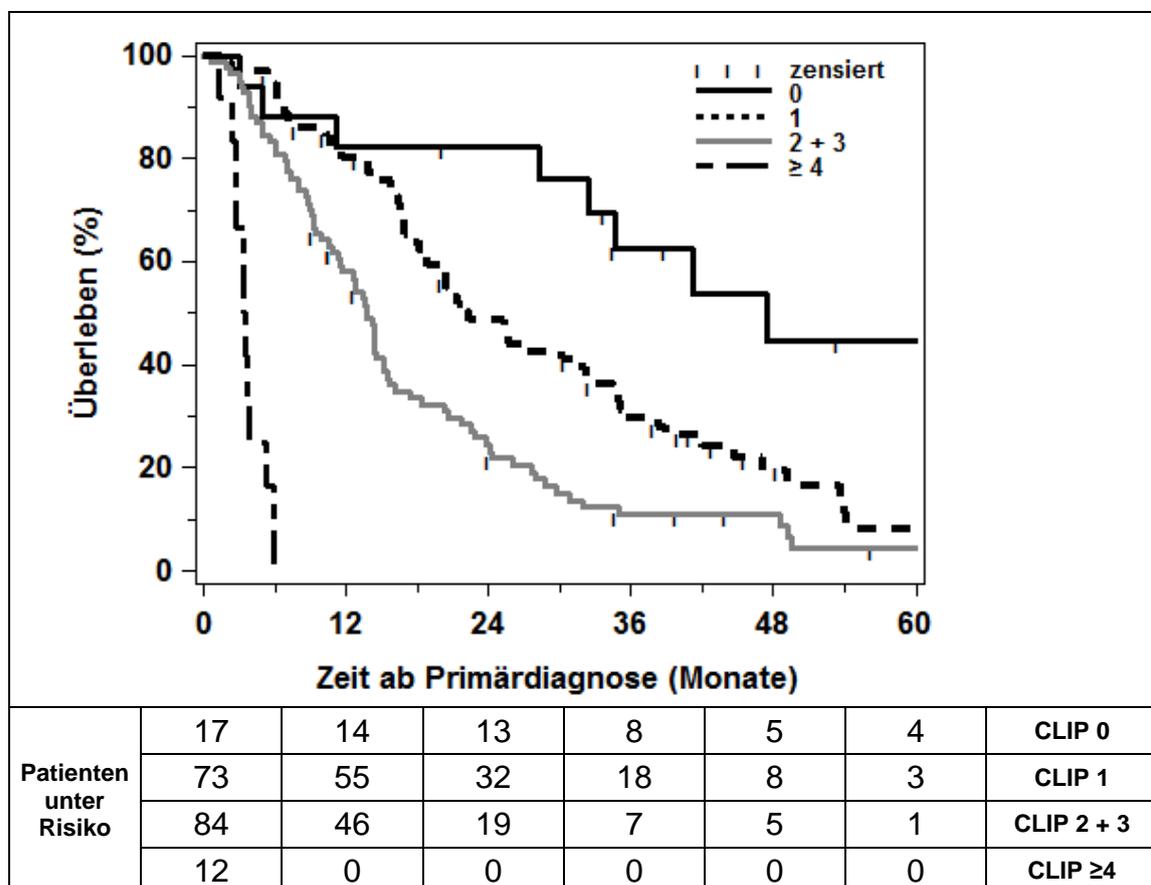


Abbildung 33: Modifizierter CLIP Score: Kaplan-Meier Analyse

CLIP (mod.)	0	1	2 + 3	≥ 4
n (%)	17 (9.1)	73 (39.2)	84 (45.1)	12 (6.5)
Median (Monate)	47.5	22.3	13.7	3.4
95% - KI	28.3-63.8	18.1-32.2	11.4-15.2	2.3-5.2
p – Gesamt	< 0.0001			
0 vs. 1	0.016			
1 vs. 2 + 3	0.0003			
2 + 3 vs. ≥ 4	< 0.0001			

Tabelle 53: Univariate Analyse des Modifizierten CLIP Scores

4.3.3 Okuda (modifiziert)

Beim Okuda Score wurden ebenfalls Modifizierungen aufgrund von nicht signifikanten Unterschieden zwischen benachbarten Unterpunkten vorgenommen. Dabei verblieben Patienten mit keinem positiven Faktor im Stadium 0 und diejenigen mit 1 positiven Faktor wurden in das Stadium 1 eingeordnet. Stadium 2 beinhaltet nun Patienten mit 2 und 3 positiven Faktoren. Das mediane Überleben der Patienten im Stadium 0 ergab weiterhin 22.2 Monate, das der in die Stadien 1 und 2 zugeordneten Patienten 13.7, bzw. 6.1 Monate.

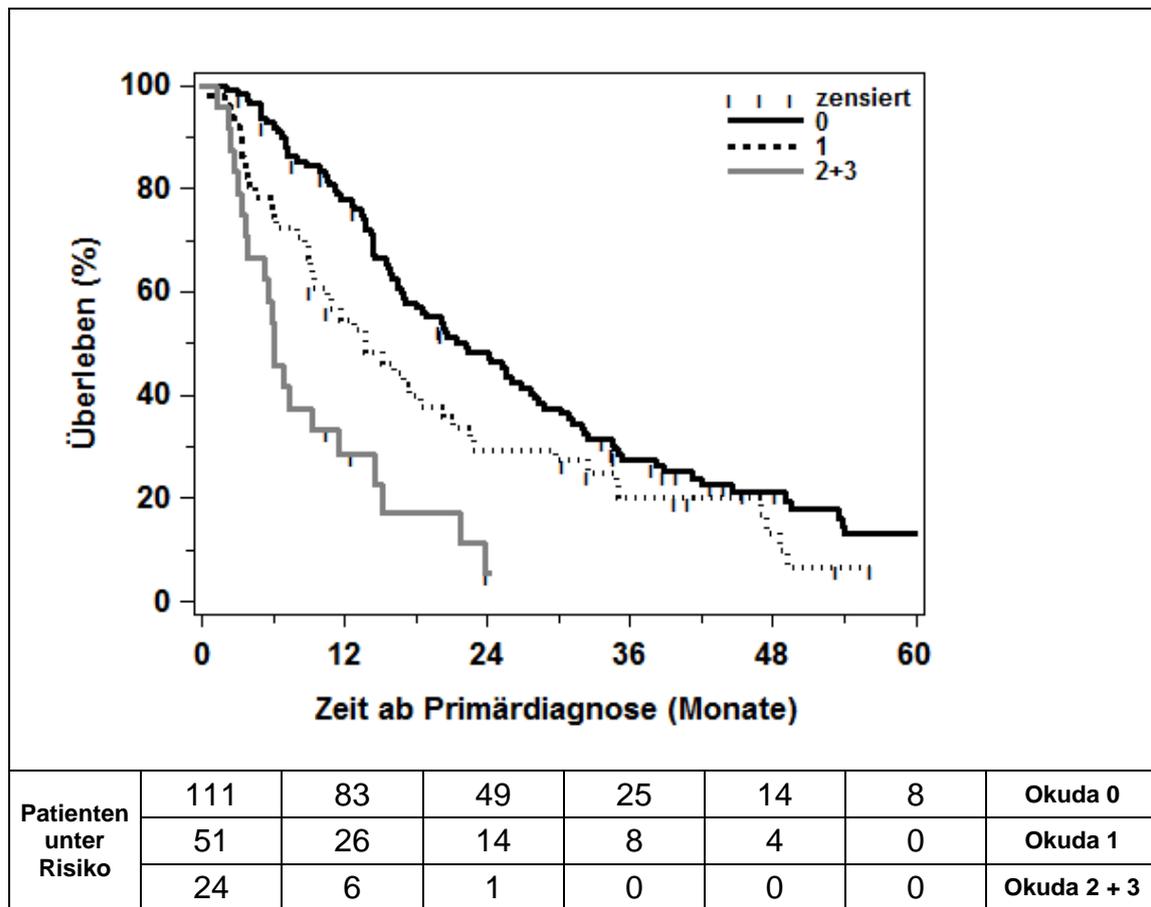


Abbildung 34: Modifizierter Okuda Score: Kaplan-Meier Analyse

Okuda (mod.)	0	1	2 + 3
n (%)	111 (59.7)	51 (27.4)	24 (12.9)
Median (Monate)	22.2	13.7	6.1
95% - KI	16.8-27.6	9.1-20.3	3.6-11.5
p - Gesamt	< 0.0001		
0 vs. 1	0.031		
1 vs. 2 + 3	0.008		

Tabelle 54: Univariate Analyse des Modifizierten Okuda Scores

4.3.4 GETCH (modifiziert)

Äquivalent zum Original-GETCH Score wird auch die modifizierte Version in drei Stadien eingeteilt, dessen Punkteverteilung sich jedoch vom Original Score differenziert. Beinhaltet das Stadium A im Original nur Patienten mit 0 Punkten, so erfolgte hier einen Zusammenschluss von Patienten mit 0 und 1 Punkt in ein neues primäres Stadium. Stadium B schließt nun Patienten mit 2

bis 4 Punkten ein, während im letzten Stadium Patienten mit 5 oder 6 Punkten zu finden sind. Das mediane Überleben der Patienten in diesen modifizierten Stadien betrug 32.5, 14.3 und 5.9 Monate. Das 1-, 3-, und 5-Jahres Überleben lag bei 83%, 42% und 22% für Stadium A, 59%, 13% und 2% für Stadium B und 28% und 0% für Stadium C.

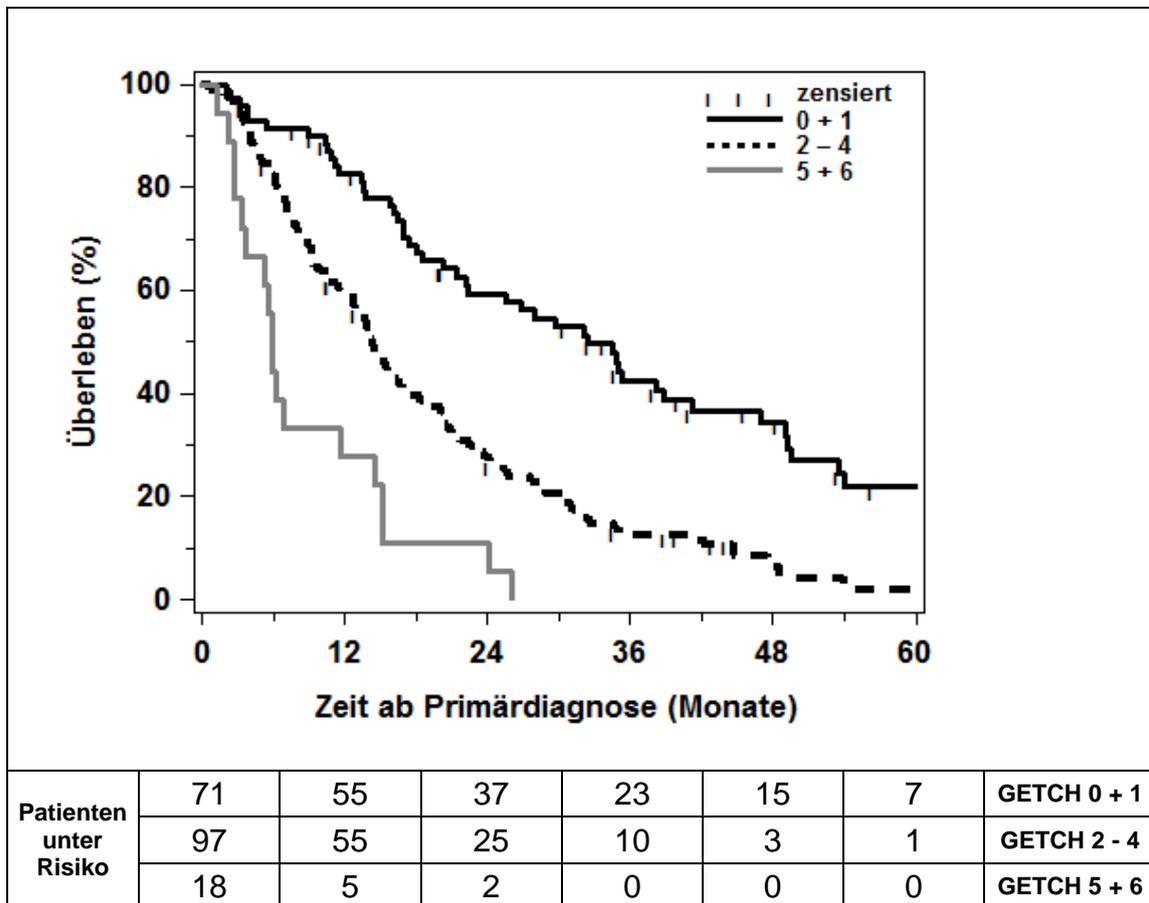


Abbildung 35: Modifizierter GETCH Score: Kaplan-Meier Analyse

GETCH (mod.)	0 + 1	2 - 4	5 + 6
n (%)	71 (38.1)	97 (52.1)	18 (9.7)
Median (Monate)	32.5	14.3	5.9
95% - KI	21.3-41.3	11.4-17.1	3.3-11.6
p - Gesamt	< 0.0001		
0 + 1 vs. 2 - 4	< 0,0001		
2 - 4 vs. 5 + 6	0.0003		

Tabelle 55: Univariate Analyse des Modifizierten GETCH Scores

4.3.5 JIS (modifiziert)

Da sich bei der Signifikanzprüfung der Einzelpunkte keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Patienten mit 0, 1, 2 und 3 Punkten, als auch zwischen Patienten mit 4 oder 5 Punkten finden ließen, besteht der modifizierte JIS Score lediglich aus 2 Stadien (Stadium 1: 0-3 Punkte; Stadium 2: 4-5 Punkte). Patienten im Stadium 1 wiesen dabei ein Überleben von 18.8 Monaten auf, untermessen lag dieses bei Patienten im 2. Stadium bei nur 5.2 Monaten. Für sie ergaben sich Überlebensraten von 19 Prozent nach dem ersten und 5 Prozent nach dem dritten Jahr. Nach fünf Jahren waren sämtliche Patienten dieser Gruppe verstorben, während zeitgleich immerhin noch 11 Prozent der Patienten aus Gruppe 1 überlebt hatten.

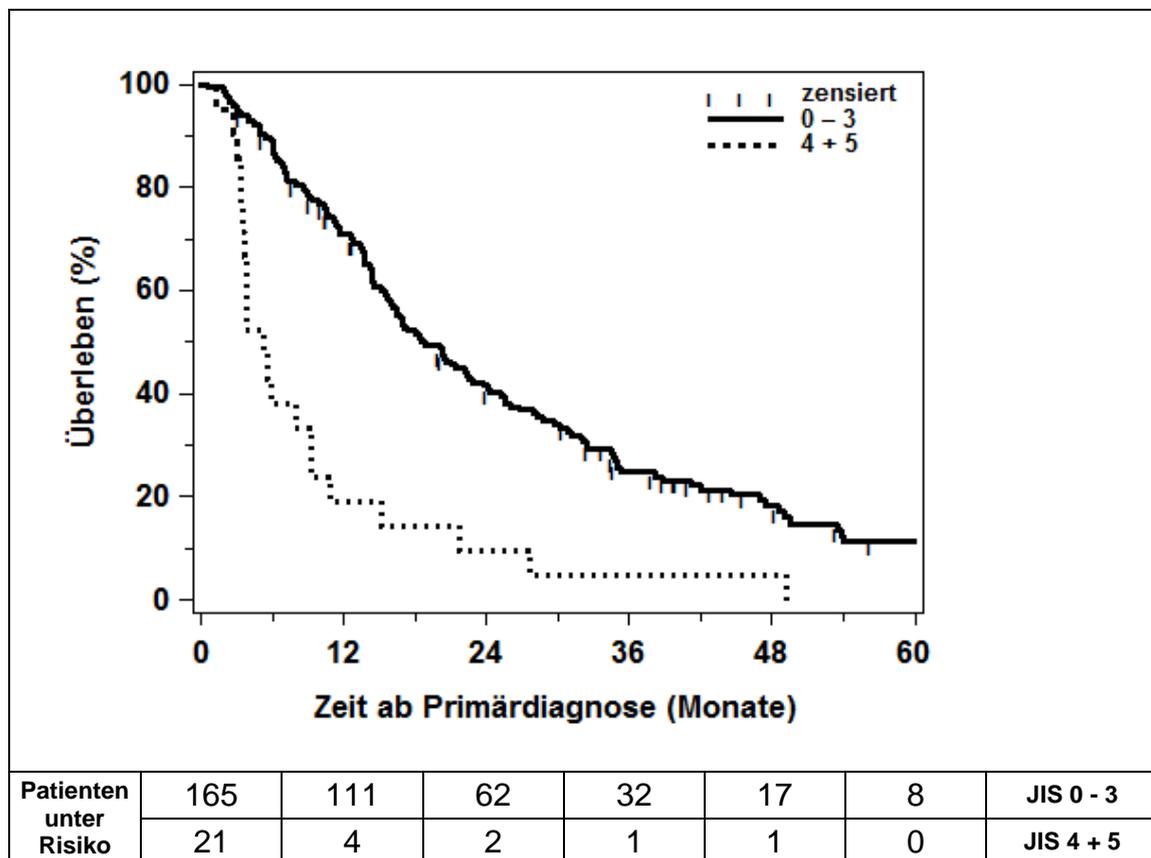


Abbildung 36: Modifizierter JIS: Kaplan-Meier Analyse

JIS (mod.)	0 - 3	4 + 5
n (%)	165 (88.7)	21 (11.3)
Median (Monate)	18.8	5.2
95% - KI	15.8-22.9	3.5-9.2
p – Gesamt	< 0.0001	

Tabelle 56: Univariate Analyse des Modifizierten JIS Score

4.3.6 Child-Pugh (modifiziert)

Der Original Child-Score berücksichtigt nur Patienten mit einer bestehenden Leberzirrhose. Es konnte jedoch im vorliegenden Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne Zirrhose („0“ Punkte) und Stadium A in Bezug auf das Überleben gefunden werden. Daher fand ein Zusammenschluss dieser beiden Gruppen zu einem neuen frühen Stadium statt. Für dieses Stadium ergab sich danach ein Überleben von 22.5 Monaten. Nach einem Jahr waren in dieser Gruppe noch knapp 79 % am Leben, nach 5 Jahren dagegen nur noch 12%. Letztendlich besteht der modifizierte Child-Pugh Score nur aus 2 Stadien, da auch eine Zusammenführung der Stadien B und C durchgeführt wurde. In dieser Gruppe war das Überleben mit nur 10 Monaten deutlich reduziert. Nur 43 % überlebten das erste Jahr und 5% das 5. Jahr nach Diagnosestellung.

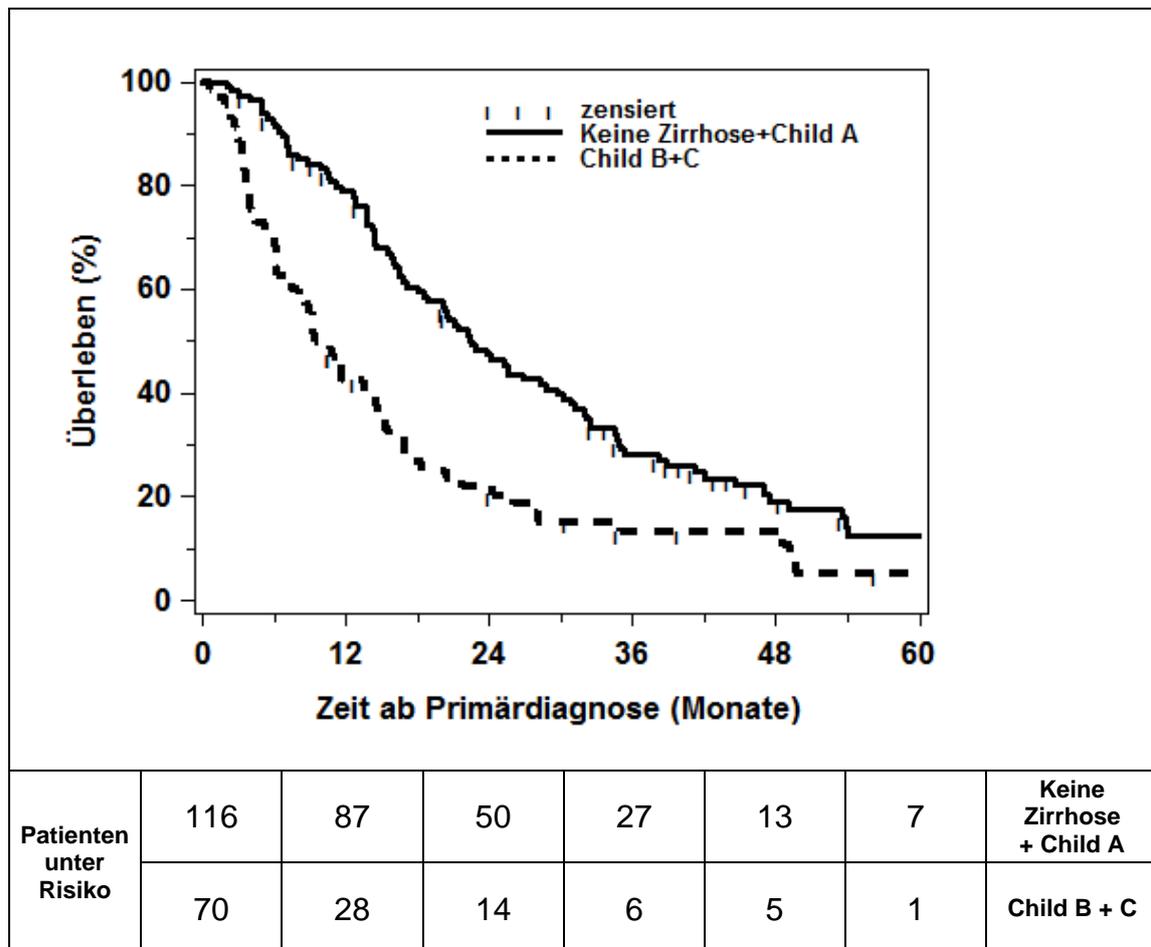


Abbildung 37: Modifizierter Child-Pugh Score: Kaplan-Meier Analyse

Child-Pugh (mod.)	Keine Zirrhose + A	B + C
n (%)	116 (62.4)	70 (37.6)
Median (Monate)	22.5	10.0
95% - KI	18.1-28.8	6.9-14.4
p – Gesamt	<0.0001	

Tabelle 57: Univariate Analyse des Modifizierten Child-Pugh Scores

4.4 Rangfolge der Original- und Modifizierten Scores

4.4.1 Rangfolge nach dem c-Index

Nach Berechnung des c-Index wurde eine Rangfolge der Original- und der modifizierten Scores erstellt (Tab. 58). Dabei zeigte sich der Original CLIP Score, sowohl bei der Gegenüberstellung der Original Scores, als auch bei der Gegenüberstellung der modifizierten Scores, den anderen Stagingssystemen im Hinblick auf den c-Index überlegen und belegte in der Gesamtwertung den

ersten Rang. Auf Rang zwei lag der modifizierte CLIP Score, gefolgt vom modifizierten GETCH Score und dem Child-Pugh Score. Der von vielen Fachgesellschaften und auch von der deutschen S3-Leitlinie empfohlene BCLC-Score, konnte in dem vorliegenden TACE Kollektiv keinen der vorderen Ränge einnehmen. Die Originalversion des BCLC Scores belegte sogar nur den zehnten Platz und zeigte sich damit lediglich dem einzigen nicht prognostisch relevanten Original Score (TNM) überlegen.

Rang	Score	c-Index	95% - KI
1	CLIP	0.677	0.628-0.725
2	CLIP (mod.)	0.668	0.622-0.715
3	GETCH (mod.)	0.645	0.602-0.687
4	CHILD	0.625	0.577-0.672
5	JIS	0.624	0.574-0.674
6	GETCH	0.616	0.574-0.658
7	OKUDA (mod.)	0.611	0.569-0.654
8	CHILD (mod.)	0.609	0.569-0.650
9	OKUDA	0.600	0.558-0.642
10	BCLC	0.597	0.548-0.645
11	BCLC (mod.)	0.579	0.542-0.616
12	JIS (mod.)	0.568	0.535-0.600
13	TNM	0.564	0.512-0.616
14	TNM (mod.)	0.559	0.516-0.603

Tabelle 58: Rangfolge der untersuchten Stagingsysteme (original + modifiziert) nach dem concordance-Index

4.4.2 Rangfolge nach dem Akaike Information Criterion

Tabelle 59 zeigt die Rangfolge der untersuchten Scores anhand des AIC-Wertes, welcher ebenfalls zum Vergleich von Modellen herangezogen werden kann. Auch hier erwies sich der CLIP Score als führendes Prognosesystem. Der Original BCLC Score belegte vor TNM den vorletzten Platz. TNM erwies sich erneut als das am wenigsten geeignete Staging System für TACE Patienten.

Rang	Score	AIC
1	CLIP (mod.)	1294
2	CLIP	1305
3	GETCH (mod.)	1311
4	GETCH	1326
5	OKUDA (mod.)	1332
6	JIS	1334
7	JIS (mod.)	1335
8	CHILD	1338
9	BCLC (mod.)	1339
10	CHILD (mod.)	1340
11	OKUDA	1341
12	BCLC	1345
13	TNM	1348
14	TNM (mod.)	1349

Tabelle 59: Rangfolge der untersuchten Stagingsysteme (original + modifiziert) nach dem Akaike Information Criterion

4.5 Multivariate Analyse

Die univariat signifikanten Faktoren wurden in multivariater Analyse mittels Rückwärtsselektion auf Signifikanz hin untersucht. Nach der Analyse präsentierten sich **CRP, AFP, Bilirubin, Kreatinin (kategorisiert: $\geq 1,3$ mg/dl)**, der **Quick-Wert (kategorisiert: $< 75\%$)** und die **Tumorausdehnung nach BCLC** als unabhängige Prognoseparameter und bildeten den Grundstock für das neu entwickelte Modell (Tab. 60). Zudem zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen AFP und Kreatinin sowie zwischen Kreatinin und der Tumorausdehnung. Für das neue Modell berechnete sich ein c-Index von 0.759 (95%-KI: 0.719-0.798). Der c-Index für 200 Bootstrap Replikationen lag bei 0.747.

Parameter des neuen Modells	p-Wert	Hazard Ratio	95 % - KI
Quick (< 75%)	p 0.0163	0.598	0.393 – 0.910
CRP	p <0.0001	1.594	1.285 – 1.978
Bilirubin	p 0.0029	1.783	1.219 – 2.608
Kreatinin (≥1,3 mg/dl)	p <0.0001	-	-
AFP	p <0.0001	-	-
Tumorausdehnung BCLC	p 0.0010	-	-
Wechselwirkung AFP u. Kreatinin	p 0.0033	-	-
Wechselwirkung Kreatinin u. Tumorausdehnung	p <0.0001	-	-
c-Index des neuen Modells	0,759		
c-Index für 200 Bootstrap-Replikationen	0.747		

Tabelle 60: Gewichtung der unabhängigen Prognoseparameter des neuen Modells (Angabe von Hazard Ratio bei Wechselwirkung nicht möglich)

4.6 Kombination der modifizierten Scores mit unabhängigen Prognoseparametern

Insofern die multivariat signifikanten Parameter noch nicht in den Original Scores enthalten waren, wurden diese zu den bereits modifizierten Scores dazu addiert, mit dem Ziel eine weitere Steigerung der prognostischen Aussagekraft zu erlangen. Zusätzlich ging bei allen Scores die Wechselwirkung zwischen AFP und Kreatinin sowie zwischen Kreatinin und der Tumorausdehnung nach BCLC mit ein. Mit Ausnahme des TNM Systems konnten sämtliche Scores im Hinblick auf den AIC und den c-Index verbessert werden (Tab. 61).

Staging-System	Addierte Parameter	c-Index für 200 Bootstrap Replikationen (Mittel)
CLIP	+ CRP + Kreatinin (kategorisiert) + Tumorausdehnung nach BCLC	0.743
CHILD	+ AFP + CRP + Kreatinin (kategorisiert) + Tumorausdehnung nach BCLC	0.747
GETCH	+ CRP + Albumin + Kreatinin (kategorisiert) + Quick (kategorisiert) + Tumorausdehnung nach BCLC	0.734
BCLC	+ AFP + CRP + Kreatinin (kategorisiert) + Quick (kategorisiert)	0.708
OKUDA	+ AFP + Kreatinin (kategorisiert) + Quick (kategorisiert) + CRP + Albumin (stetig) + Tumorausdehnung nach BCLC	0.744
JIS	+ AFP + CRP + Kreatinin (kategorisiert) + Tumorausdehnung nach BCLC	0.737

Tabelle 61: Modifikation der Original Scores durch Addition von zusätzlichen unabhängigen Prognosefaktoren

4.7 Vergleich der erweiterten Scores mit dem neuen Modell

Tabelle 62 gibt die Rangfolge der erweiterten Scores (z.B. „Clip 1“ genannt) anhand des c-Index wieder. Die mit den multivariat signifikanten Parametern kombinierten und damit sehr komplexen Child-Pugh- und CLIP Score schnitten besser ab als das neue Modell. Dieses belegte mit einem c-Index von 0.759 Rang 3. Tabelle 63 zeigt die Rangfolge nach AIC.

Rang	Score	c-Index	95% - KI
1	CHILD 1	0.769	0.730-0.807
2	CLIP 1	0.762	0.722-0.803
3	Neues Modell	0.759	0.719-0.798
4	GETCH 1	0.759	0.721-0.798
5	JIS 1	0.756	0.716-0.797
6	OKUDA 1	0.754	0.715-0.794
7	BCLC 1	0.747	0.707-0.788

Tabelle 62: Vergleich des neuen Modells mit den erweiterten Scores anhand des concordance-Index

Rang	Score	AIC
1	CLIP 1	1244
2	JIS 1	1245
3	Neues Modell	1247
4	CHILD 1	1249
5	OKUDA 1	1249
6	GETCH 1	1250
7	BCLC 1	1263

Tabelle 63: Vergleich des neuen Modells mit den erweiterten Scores anhand des Akaike Information Criterion

4.8 Validierung des neuen Prognosemodells

4.8.1 Interne Validierung

Abb. 38 zeigt das neue Modell eingeteilt in Tertile im Sinne eines frühen, - intermediären -, und eines späten Stadiums. Die mit COX bezeichneten Kurven sind Teil der internen Validierung. Der nahezu kongruente Verlauf der einzelnen Stadien und den aus einer Schätzung ermittelten COX-Kurven verdeutlicht die gute Anwendbarkeit dieses Modells auf das vorliegende Kollektiv.

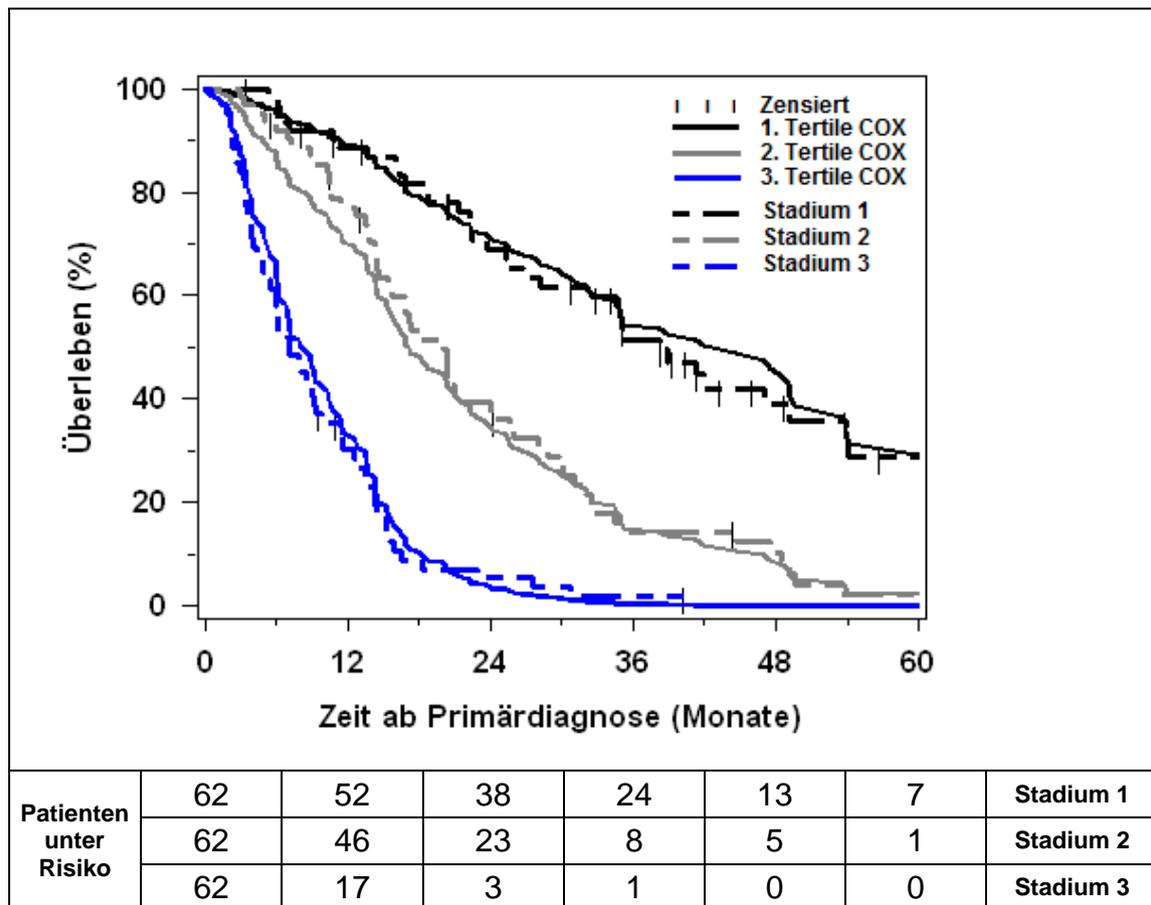


Abbildung 38: Kaplan-Meier Analyse des neu entwickelten Modells. Die geschätzten Kurven nach Cox-Regression (1., 2., 3. Tertile COX) sind Teil der internen Validierung. Der geringe Unterschied im Verlauf der Kurven ist als Zeichen der guten Anwendbarkeit des neuen Modells auf das Kollektiv zu werten

4.8.2 Entwicklung des Munich-TACE Scores

Basierend auf dem zuvor entwickelten Modell, erfolgte die Berechnung eines neuen Scores. Um die Praktikabilität im klinischen Alltag gewährleisten zu können, wurde ein Punktesystem anhand der einzelnen Parameter erarbeitet, wodurch eine Einordnung der Patienten in die verschiedenen Stadien des Scores ermöglicht wird. Dabei kann eine Punktzahl von 0-26 Punkten erreicht werden. Es wurden zum Vergleich 2 unterschiedliche Versionen entwickelt, welche sich durch die Anzahl der Untergruppen voneinander unterscheiden. Die erste Version (M-TACE) gliedert sich in 3 (Stadium I: geringes Mortalitätsrisiko; Stadium II: mittleres Mortalitätsrisiko; Stadium III: hohes Mortalitätsrisiko), die zweite Version („M-TACE-5“) in 5 Stadien. Tabelle 64 und 66 zeigen den genauen Aufbau und die Punkteverteilung des M-TACE Scores. Angewandt auf das vorliegende Patientenkollektiv konnte durch die Kaplan-Meier Analyse (Abb. 39 und 40, Tab. 65 und 67) für beide Versionen ein signifikanter Unter-

schied im Hinblick auf die Überlebenszeit zwischen allen 3 bzw. 5 Stadien des M-TACE Scores gezeigt werden ($p \leq 0.0001$). Mit einem c-Index von 0.710 bzw. 0.716 erwies sich M-TACE in beiden Versionen, beim Vergleich mit den untersuchten Original Scores, im Ranking zudem als führendes Stagingssystem bezogen auf das interne Kollektiv (Tab. 68).

Punkte	2	3	4	6
AFP (ng/ml)	-	35 – 999	-	≥ 1000
Bilirubin (mg/dl)	-	1.1 – 3.0	-	≥ 3.1
BCLC -Tumorausdehnung	-	-	3 oder 4	-
CRP (mg/dl)	-	0.5 – 1.9	-	≥ 2
Kreatinin (mg/dl)	≥ 1.3	-	-	-
Quick (%)	< 75	-	-	-
Stadium I (geringes Mortalitätsrisiko): 0 – 9 Punkte				
Stadium II (mittleres Mortalitätsrisiko): 10 – 13 Punkte				
Stadium III (hohes Mortalitätsrisiko): 14 – 26 Punkte				

Tabelle 64: Punkteverteilung des M-TACE Scores. BCLC Tumorausdehnung 3 = multilokulär, Tumor >5cm. BCLC Tumorausdehnung 4 = M1, Gefäßinvasion.

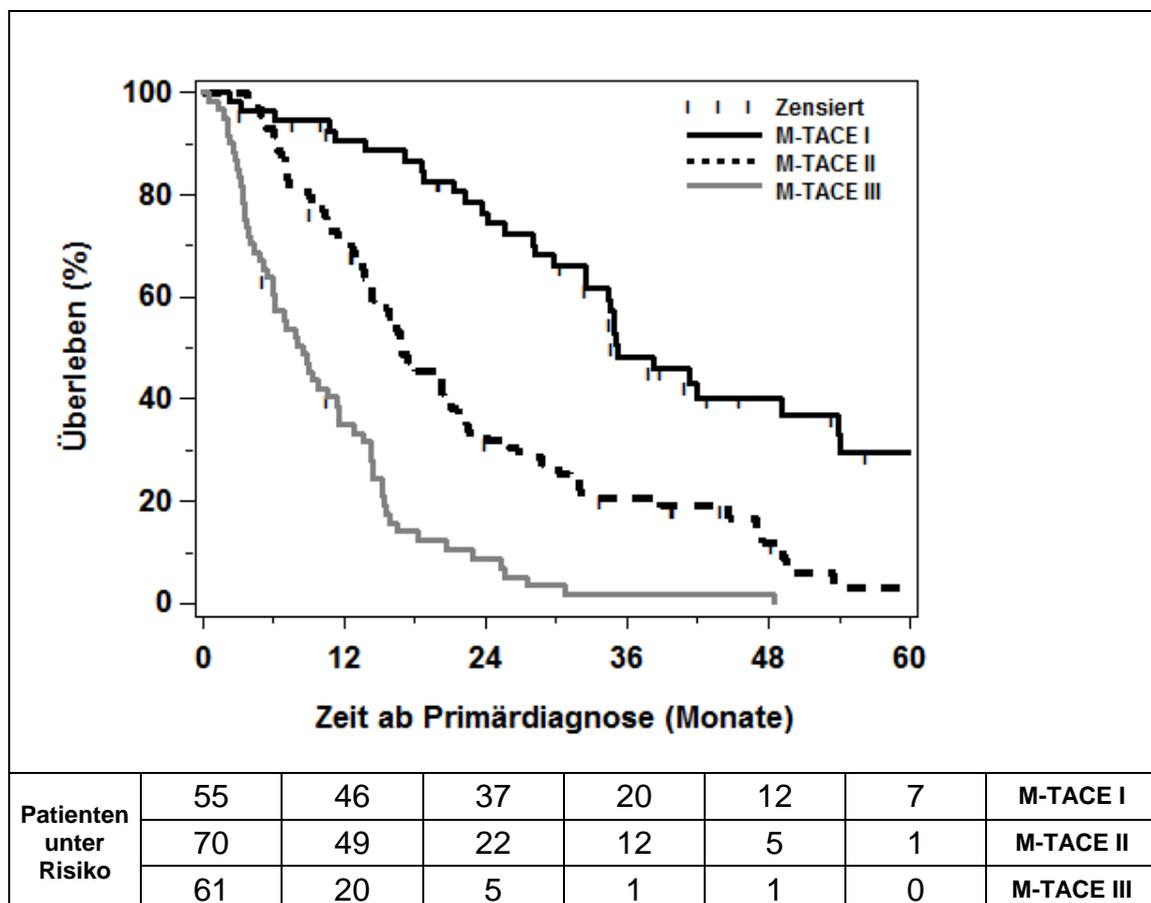


Abbildung 39: M-TACE Score: Kaplan-Meier Analyse

M-TACE SCORE	I	II	III
n (%)	55 (29.6)	70 (37.6)	61 (32.8)
Median (Monate)	35.2	16.9	8.6
95% - KI	32.4 – 53.9	13.7 – 21.0	5.9 – 11.6
p – Gesamt	< 0.0001		
I vs. II	< 0.0001		
II vs. III	< 0.0001		
c-Index (95% - KI)	0.710 (0.673-0.748)		

Tabelle 65: M-TACE Score: Univariate Analyse

Punkte	2	3	4	6
AFP (ng/ml)	-	35 – 999	-	≥ 1000
Bilirubin (mg/dl)	-	1.1 – 3.0	-	≥ 3.1
BCLC -Tumorausdehnung	-	-	3 oder 4	-
CRP (mg/dl)	-	0.5 – 1.9	-	≥ 2
Kreatinin (mg/dl)	≥ 1.3	-	-	-
Quick (%)	< 75	-	-	-
Stadium I: 0 – 6 Punkte				
Stadium II: 7 – 10 Punkte				
Stadium III : 11 – 13 Punkte				
Stadium IV: 14 – 16 Punkte				
Stadium V: 17 – 26 Punkte				

Tabelle 66: Punkteverteilung innerhalb des „M-TACE-5“ Scores

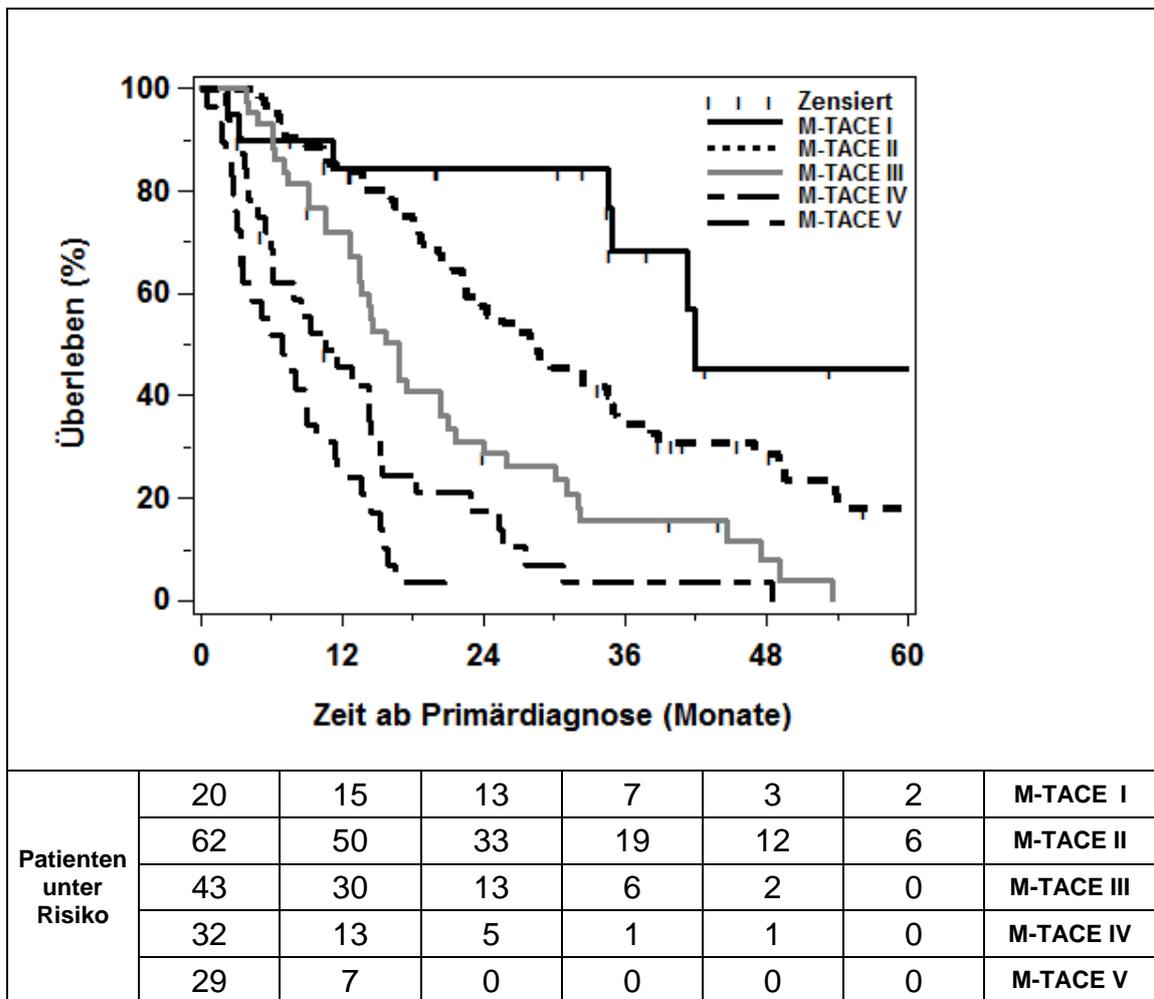


Abbildung 40: „M-TACE-5“ Score: Kaplan-Meier Analyse

M – TACE „5“ SCORE	I	II	III	IV	V
n (%)	20 (10.8)	62 (33.3)	43 (23.1)	32 (17.2)	29 (15.6)
Median (Monate)	42.0	28.3	16.8	10.7	6.9
95% - KI	34.6	22.2-35.0	13.5-21.0	6.0-14.4	3.4-9.8
p – Gesamt	≤ 0.0001				
I vs. II	0.023				
II vs. III	0.001				
III vs. IV	0.010				
IV vs. V	0.017				
c-Index (95% - KI)	0.716 (0.674-0.759)				

Tabelle 67: M-TACE „5“: Univariate Analyse

Rang	Score	c-Index (95%-KI)	AIC
1	M-TACE „5“	0.716 (0.674-0.759)	1275
2	M-TACE	0.710 (0.673-0.748)	1274
3	CLIP	0.677 (0.628-0.725)	1305
4	CLIP (mod.)	0.668 (0.622-0.715)	1294
5	GETCH (mod.)	0.645 (0.602-0.687)	1311
6	CHILD	0.625 (0.577-0.672)	1338
7	JIS	0.624 (0.574-0.674)	1334
8	GETCH	0.616 (0.574-0.658)	1326
9	OKUDA (mod.)	0.611 (0.569-0.654)	1332
10	CHILD (mod.)	0.609 (0.569-0.650)	1340
11	OKUDA	0.600 (0.558-0.642)	1341
12	BCLC	0.597 (0.548-0.645)	1345
13	BCLC (mod.)	0.579 (0.542-0.616)	1339
14	JIS (mod.)	0.568 (0.535-0.600)	1335
15	TNM	0.564 (0.512-0.616)	1348
16	TNM (mod.)	0.559 (0.516-0.603)	1349

Tabelle 68: Vergleich des M-TACE Scores mit den Original und Modifizierten Stagingssystemen anhand des c-Indexes und des AIC

4.8.3 Externe Validierung

Mit der Zielsetzung eine möglichst valide Aussage über die reale prognostische Aussagekraft des neuen M-TACE Scores, auch außerhalb des HCC Kollektivs in dem er entwickelt wurde, treffen zu können, erfolgte die externe Validierung des Systems an einem HCC Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Unten aufgeführt findet sich die deskriptive Analyse des externen Kollektivs im Vergleich mit den Daten des internen Kollektivs (Tab. 69 und 70). Die beiden Kollektive zeigten vergleichbare demografische Charakteristika und ECOG-Verteilungen. Dahingegen fand sich als ein Unterschied die HCV Infektion und nicht der Alkoholabusus als häufigster ätiologischer Faktor im Frankfurter Kollektiv. Insgesamt fiel eine Tendenz zu weniger fortgeschrittenen Tumoren und geringerer Leberinsuffizienz im Frankfurter Kollektiv auf. Folgerichtig fanden sich prozentual gesehen mehr Patienten in früheren Stadien der angewendeten Staging Systeme als im Münchner Kollektiv (Tab. 71). Das mediane Überleben lag mit 22.9 Monaten über dem des Münchner Kollektivs (16.9 Monate).

Merkmal	Externes Kollektiv (Frankfurt)	Internes Kollektiv (München)
	n (%)	n (%)
Anzahl Patienten	71	186
Medianes Überleben (Monate)	22.9	16.9
Patient		
lebend	30 (42.2)	31 (16.7)
verstorben	41 (57.8)	155 (83.3)
Geschlecht		
weiblich	17 (23.9)	36 (19.4)
männlich	54 (76.1)	150 (80.6)
Medianes Alter (Jahre)	64,0	66.5
ECOG		
0	41 (65.1)	117 (62.9)
1	22 (34.9)	65 (34.9)
2	-	4 (2.2)
Ätiologie		
HCV	24 (33.8)	36 (19.4)
HBV	7 (9.9)	4 (2.2)
Alkohol	20 (28.2)	85 (45.7)
Kryptogen	4 (5.6)	23 (12.4)
Andere	16 (22.5)	38 (21.3)
Tumorausdehnung		
Singular <2cm	4 (5.6)	5 (2.7)
3Kn < 3cm, 1Kn ≤ 5	22 (31.0)	22 (11.8)
multilokulär	33 (46.5)	115 (61.8)
Gefäßinvasion, M1	12 (16.9)	44 (23.7)

Tabelle 69: Wesentliche Parameter des externen Frankfurter Kollektivs im Vergleich zum internen Münchner Kollektiv

Parameter	n	Min.	Median	Max.
Externes Kollektiv				
AFP (ng/ml)	71	1.80	20.0	40900.00
Albumin (g/dl)	65	2.50	3.80	4.70
Bilirubin (mg/dl)	71	0.31	1.20	8.30
CRP (mg/dl)	69	0.01	0.31	16.90
Kreatinin (mg/dl)	71	0.44	0.81	1.63
Quick (%)	69	53.00	79.00	111.00
Internes Kollektiv				
AFP (ng/ml)	182	0.80	44,90	577000.00
Albumin (g/dl)	180	2.40	3,80	5.10
Bilirubin (mg/dl)	186	0.40	1.30	8.25
CRP (mg/dl)	183	0.10	0.70	13.60
Kreatinin (mg/dl)	186	0.60	1.00	2.50
Quick (%)	186	42.00	80.00	125.00

Tabelle 70: Vergleich der Laborparameter internes vs. externes Kollektiv

Stagingsysteme	Externes Kollektiv (Frankfurt)	Internes Kollektiv (München)
	n (%)	n (%)
Child-Pugh Score		
A	45 (63.4)	86 (46.2)
B	24 (33.8)	53 (28.5)
C	2 (2.8)	17 (9.1)
CLIP-Score		
0	6 (8.5)	17 (9.1)
1	34 (47.9)	73 (39.2)
2	21 (29.6)	60 (32.3)
3	6 (8.5)	24 (12.9)
≥4	4 (5.6)	12 (6.5)
M-TACE "5" Score		
I	23 (32.4)	20 (10.8)
II	24 (33.8)	62 (33.3)
III	13 (18.3)	43 (23.1)
IV	4 (5.5)	32 (17.2)
V	7 (9.8)	29 (15.6)
M-TACE		
I	38 (53.5)	55 (29.6)
II	22 (31.0)	70 (37.6)
III	11 (15.5)	61 (32.8)

Tabelle 71: Untersuchte Stagingsysteme: internes vs. externes Kollektiv

4.8.3.1 Munich-TACE Score

Die Kaplan-Meier Analyse des in 3 Stadien eingeteilten M-TACE Scores verdeutlicht seine hervorragende prognostische Aussagekraft auch im externen Kollektiv ($p < 0.0001$). Das mediane Überleben der Patienten fiel von 68.1 Monaten (Stadium I) auf 12.9 (Stadium II) und 5.6 Monate (Stadium III). Alle 3 Stadien unterschieden sich signifikant voneinander (I vs. II = < 0.0001 ; II vs. III = 0.015).

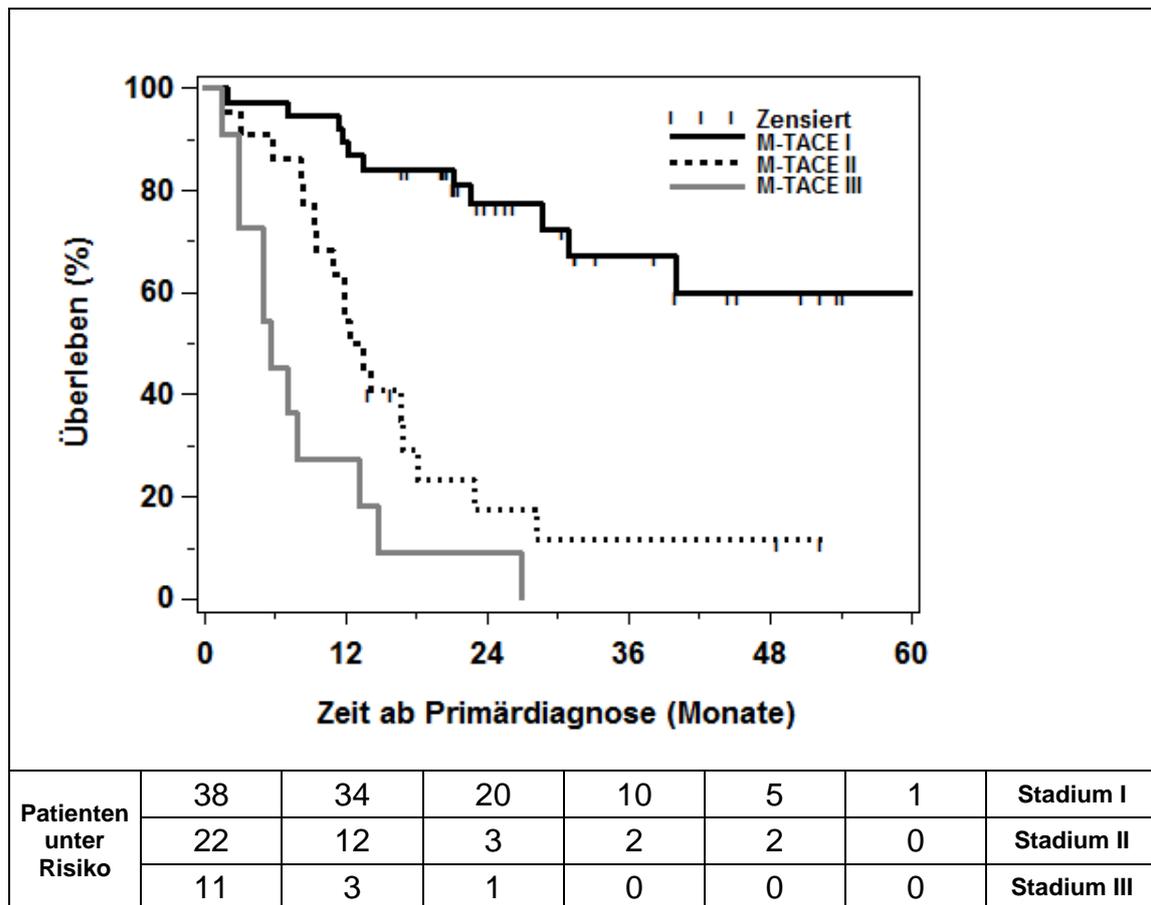


Abbildung 41: M-TACE Score; Externes Kollektiv: Kaplan-Meier Analyse

M-TACE SCORE	I	II	III
n (%)	38 (53.5)	22 (31.0)	11 (15.5)
Median (Monate)	68.1	12.9	5.6
95% - KI	30.9-68.1	9.3-16.9	3.0-13.2
p – Gesamt	<0.0001		
I vs. II	<0.0001		
II vs. III	0.015		
c-Index (95% - KI)	0.754 (0.682-0.826)		

Tabelle 72: M-TACE Score; Externes Kollektiv: Univariate Analyse

4.8.3.2 „Munich-TACE-5“ Score

Auch für den Score mit 5 Untergruppen konnte ein hoch signifikanter p-Wert von ≤ 0.0001 berechnet werden. Allerdings zeigte sich bezüglich der diskrimina-

tiven Eigenschaften nur zwischen Stadium I und II ein signifikanter Unterschied ($p=0.012$).

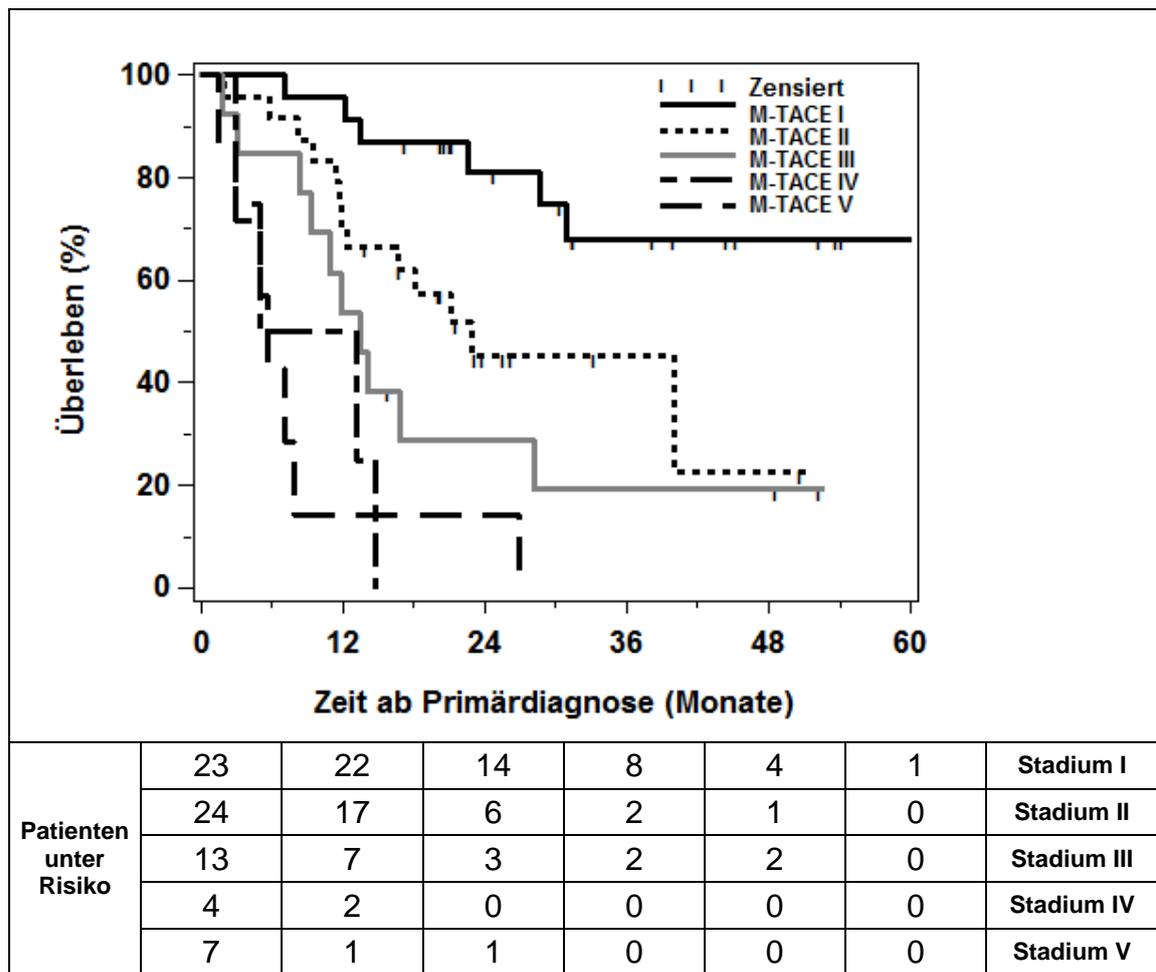


Abbildung 42: „M-TACE-5“ Score; Externes Kollektiv: Kaplan-Meier Analyse

„M-TACE-5“-SCORE	I	II	III	IV	V
n (%)	23 (32.4)	24 (33.8)	13 (18.3)	4 (5.6)	7 (9.9)
Median (Monate)	68.1	22.9	13.5	9.1	5.6
95% - KI	28.6-68.1	11.9	8.3-28.2	3.0-14,7	1.5-7.8
p – Gesamt	<0.0001				
I vs. II	0.012				
II vs. III	0.189				
III vs. IV	0.196				
IV vs. V	0.861				
c-Index (95% - KI)	0.746 (0.673-0.818)				

Tabelle 73: „M-TACE-5“ Score; Externes Kollektiv: Univariate Analyse

4.8.3.3 Child-Pugh

Mit einem p-Wert von 0.002 präsentierte sich der Child-Score ebenfalls signifikant bei der Überlebenszeitanalyse. Mit 40 Monaten wiesen Patienten mit Child A Zirrhose ein mehr als vierfach verlängertes medianes Überleben im Vergleich zu Child B Patienten auf (9.4 Monate). Für Child C Patienten lag dieses bei 7.4 Monaten. Patienten ohne Zirrhose und Child A Patienten wurden aufgrund nicht signifikanter Unterschiede und zu geringer Fallzahlen in ein gemeinsames Stadium eingeordnet. Gleiches erfolgte bei Child B und C Patienten (s. u.).

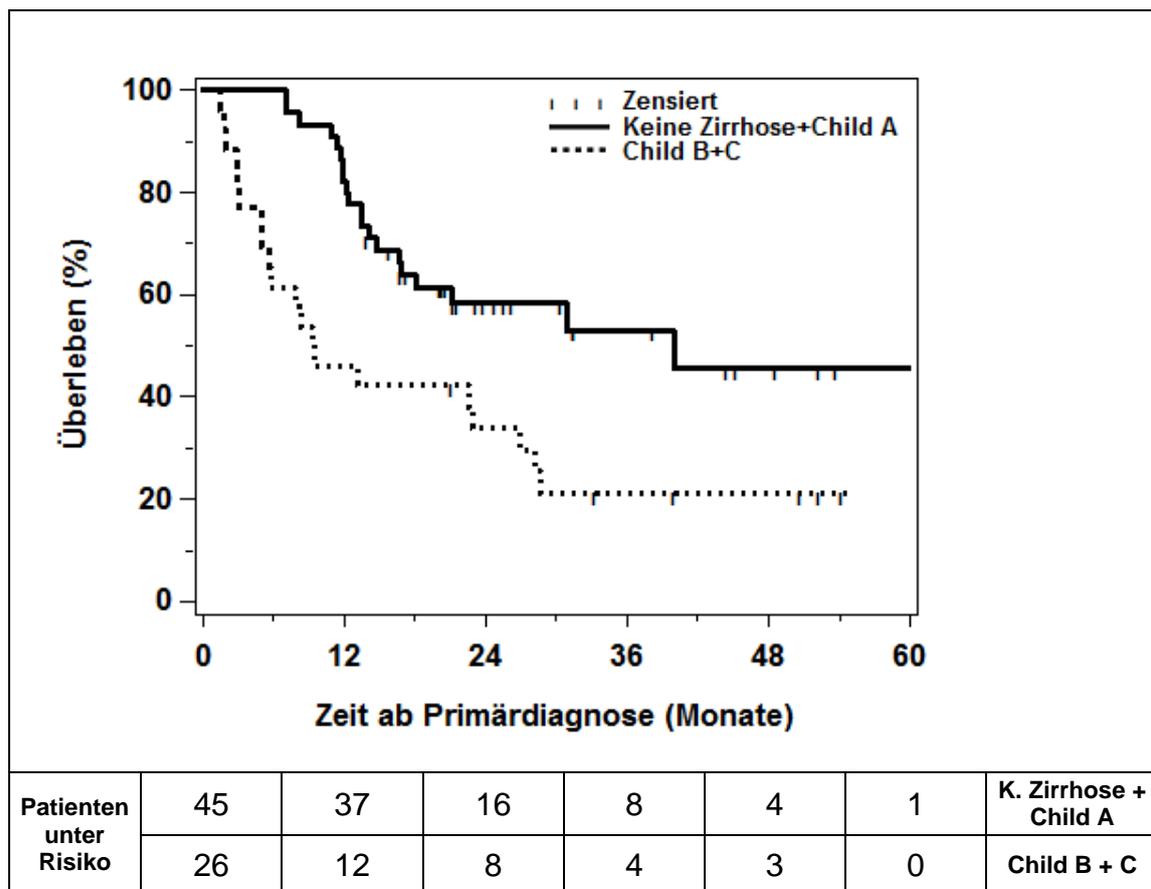


Abbildung 43: Child-Pugh Score; Externes Kollektiv: Kaplan-Meier Analyse

Child-Pugh Score	Keine Zirrhose + Child A	Child B+C
n (%)	45 (63.4)	26 (36.6)
Median (Monate)	40.0	9.4
95% - KI	16.9-68.1	5.0-26.8
p – Gesamt	0.003	
c-Index (95% - KI)	0.631 (0.553-0.708)	

Tabelle 74: Child-Pugh Score; Externes Kollektiv: Univariate Analyse

4.8.3.4 CLIP

Ebenso wie der Child-Pugh offenbarte auch der CLIP-Score eine gute prognostische Aussagekraft an dem externen Kollektiv ($p = < 0.0001$). Für die 34 Patienten mit einem CLIP von 1 betrug das mediane Überleben 68.1 Monate. Bei einem CLIP Stadium von 2, 3 und 4 lag das mediane Überleben bei 16.9, 6.4 und 4.0 Monaten. Zwischen den Untergruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben festgestellt werden.

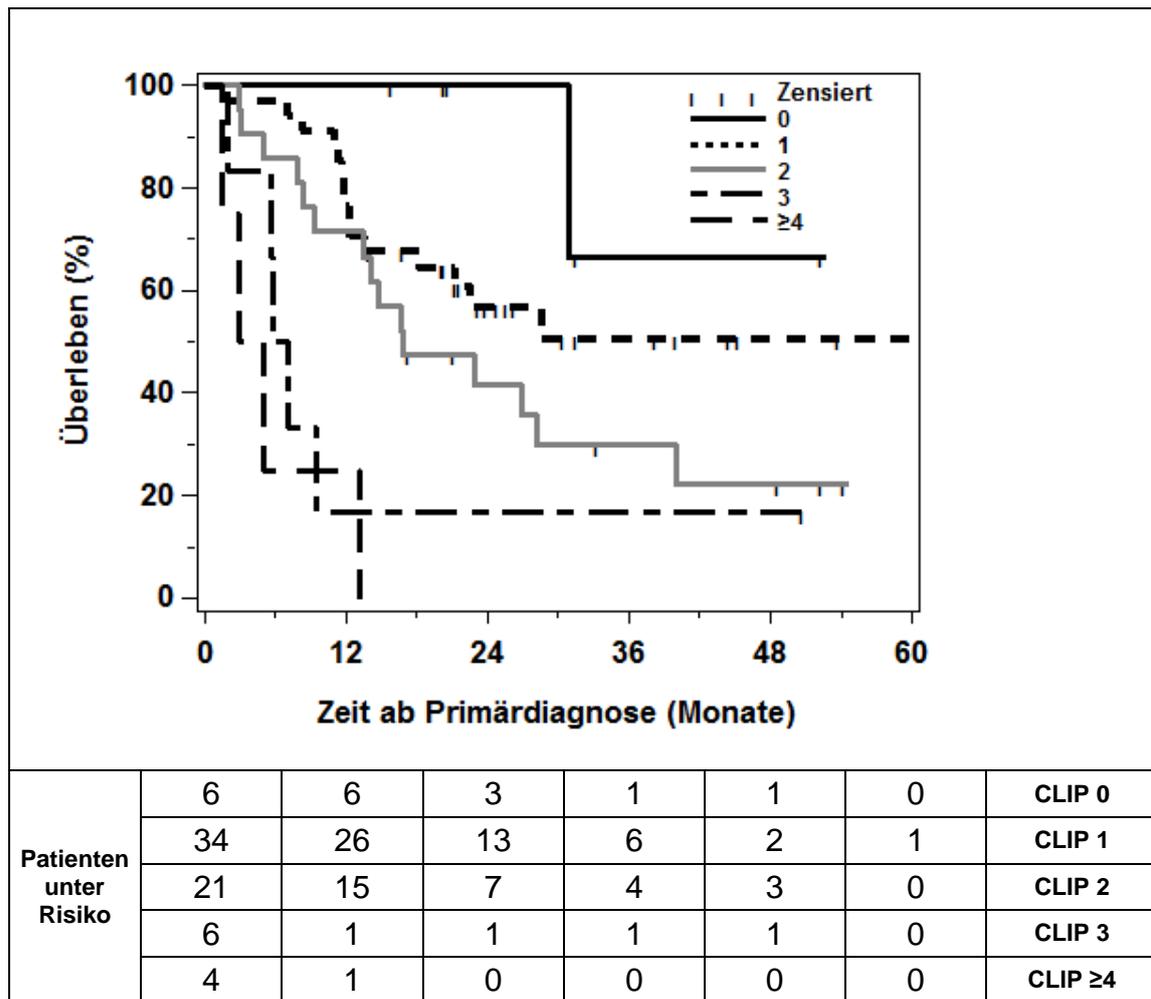


Abbildung 44: CLIP Score; Externes Kollektiv: Kaplan-Meier Analyse

CLIP Score	0	1	2	3	≥4
n (%)	6(8.5)	34(47.9)	21(29.5)	6(8.5)	4(5.6)
Median (Monate)	-	68.1	16.9	6.4	4.0
95% - KI	30.9	13.5-68.1	9.3-40.0	1.9	1.5-13.2
p - Gesamt	< 0.0001				
0 vs. 1	0.206				
1 vs. 2	0.118				
2 vs. 3	0.136				
3 vs. ≥4	0.397				
c-Index (95% - KI)	0.689 (0.607-0.773)				

Tabelle 75: CLIP Score; Externes Kollektiv: Univariate Analyse

4.8.3.5 Rangfolge der extern untersuchten Stagingsysteme

An dem externen Frankfurter HCC Kollektiv präsentierte sich der Munich-TACE Score mit dem stärksten c-Index von 0.754. Die aufgrund höherer Komplexität ohnehin weniger attraktive „M-TACE-5“ Version mit 5 Stadien sowie der CLIP und der Child-Pugh Score zeigten sich hinsichtlich des c-index unterlegen (Tab. 76).

Rang	Score	c- Index	95%- KI
1	M-TACE Score	0.754	0.682-0.826
2	M-TACE „5“ Score	0.746	0.673-0.818
3	CLIP-Score	0.689	0.607-0.773
4	Child-Pugh Score (Original)	0.637	0.557-0.716

Tabelle 76: Rangfolge der am Externen Kollektiv untersuchten Stagingsysteme nach dem concordance-Index

5 Diskussion

5.1 Das Patientenkollektiv

Das Kollektiv umfasste 186 Patienten, von denen 81% männlichen Geschlechts waren. Das durchschnittliche Alter lag bei 65.5 Jahren. Diese Daten sind vergleichbar mit denen anderer westlicher HCC Kollektive [89, 122, 123]. Umwelteinflüsse, erhöhte Infektionsraten mit Hepatitis Viren bei Männern, Alkohol- und Tabakkonsum [124] sowie genetische und hormonellen Faktoren [125] werden als Gründe für die Ungleichverteilung zwischen Männern und Frauen vermutet. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt in Japan und West-Europa zwischen 50 und 65 Jahren [34, 126]. Einer der Hauptgründe für das Auftreten der Erkrankung im höheren Alter ist dabei der Tatsache geschuldet, dass die Mehrzahl der HCC Fälle (80-90%) auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung bzw. Leberzirrhose entstehen [127]. Einen wichtigen Einfluss auf das Erkrankungsalter hat die Genese der dem HCC zugrunde liegenden Leberzirrhose. Während in den westlichen Ländern der Alkoholabusus und eine HCV-Infektion als erworbene Hauptrisikofaktoren im Vordergrund stehen, wird in den Entwicklungsländern häufig eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus in bereits jungem Lebensalter mit entsprechend früher auftretendem HCC beobachtet [22, 128, 129].

Die Größe des vorliegenden Kollektivs mit 186 TACE Patienten ist mit anderen großen westlichen Studien auf diesem Gebiet vergleichbar. Da hier jedoch ausschließlich Patienten analysiert wurden, die eine TACE als Erst-Therapie im palliativen Setting erhalten hatten, resultierte eine deutlich größere Homogenität. Die Studie von Lewandowski et al. zeigte mit 172 Patienten zwar eine ähnlich große Anzahl an untersuchten TACE Patienten, doch unter diesen fanden sich 16 Patienten, die zuvor reseziert worden waren, oder eine RFA erhalten hatten [130]. Die weltweit größte Studie zur Therapie des HCC mittels TACE mit 8510 Patienten wurde von Takayasu et al. publiziert [131]. 1569 Patienten wurden 2010 in der Studie von Shi et al. untersucht. 359 dieser Patienten waren jedoch z.T. multipel operativ, radiologisch-interventionell oder systemisch vorbehandelt [88]. Zudem stammen sämtliche Studien mit derart großen Patientenzahlen aus Asien. Eine Übertragung der dort generierten Ergebnisse auf westli-

che TACE Patienten ist, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Patientencharakteristika, nicht zulässig.

5.2 Gesamtüberleben

Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 16.9 Monaten und zeigte sich somit vergleichbar mit den Ergebnissen anderer TACE Studien. Riaz et al. dokumentierten bei ihren Patienten ein medianes Überleben von 17.4 Monaten, in der Studie von Kim et al. waren es 14.9 und bei Greten et al. 16.0 Monate [89, 132, 133]. Shi et al. konnten in ihrer großangelegten TACE Studie nur ein Überleben von 10.4 Monaten feststellen, möglicherweise ist dies durch die relativ große Anzahl an Patienten mit Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt zu erklären (17.1% vs. 9.2%) [88]. Mit 34 Monaten lag das mediane Überleben der TACE Patienten von Takayasu et al. deutlich über dem des vorliegenden Kollektivs. Hier wiesen die meisten Patienten allerdings eine überdurchschnittlich gute Leberfunktion auf [131]. Auch bei dem von uns extern untersuchten Frankfurter Kollektiv konnte ein vergleichsweise langes medianes Überleben von 22.9 Monaten festgestellt werden. Bei der Gegenüberstellung der Patientenkollektive ließ sich eine Tendenz zu weniger fortgeschrittenen Tumoren erkennen. Auch bei der Betrachtung des Child-Pugh Scores zeigte sich für das externe Kollektiv eine tendenziell bessere Leberfunktion, was von einigen Autoren als wichtigster Faktor für das Langzeitüberleben von TACE Patienten angesehen wird [134].

5.3 Prognostische Bedeutung wichtiger Parameter

In der univariaten Analyse hatten sich folgenden Parameter als signifikante *prätherapeutische* Prognosefaktoren herausgestellt: **Alter, Aszites, Anzahl der Tumorknoten, Tumorausdehnung nach BCLC, Tumorbefall (< 50% vs. > 50%), Fernmetastasen, AFP, CRP, Bilirubin, AP, GOT, GPT, LDH, Kreatinin, Quick, Albumin sowie sämtliche untersuchte Stagingssysteme mit Ausnahme von TNM.** Als posttherapeutischer Prognosefaktor wurde das **Zeitintervall zwischen den TACE-Interventionen** identifiziert; hier schien ein Abstand von 63 bis 75 Tagen zwischen den TACE Interventionen vorteilhaft zu sein. Die multivariate Untersuchung offenbarte letztendlich **CRP, AFP, Biliru-**

bin, *Kreatinin*, den *Quick-Wert* und die *Tumorausdehnung nach BCLC* als unabhängige Prognoseparameter.

5.3.1 Alter

Das Alter der Patienten präsentierte sich in der univariaten Analyse als signifikanter Parameter, wobei vor allem die Gruppe der 66 bis 71-Jährigen mit einer deutlich verlängerten Überlebenszeit hervorstachen. Allgemein gilt ein höheres Alter als Risikofaktor bei der Entstehung eines HCCs [135]. Indes wird vermutet, dass Tumorwachstum und -aggressivität bei älteren Patienten deutlich geringer ausgeprägt sind, was eine Erklärung für das tendenziell längere Überleben der 66 bis 71-Jährigen dieses Kollektivs sein könnte [136, 137]. Bei der Gegenüberstellung von HCC-Patienten < 70 mit Patienten > 70 Jahren kamen Yau et al. zu dem Ergebnis, dass das mediane- und das krankheitsspezifische Überleben der > 70 Jährigen signifikant höher war (14.0 vs. 8.1 Monate bzw. 15.2 vs. 8.7 Monate). Es schien zudem keine signifikante Differenz in Bezug auf eine durch TACE verursachte Mortalität zu geben [138].

5.3.2 Ätiologie

Bei knapp 84% der in dieser Studie untersuchten Patienten fand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose, auf deren Boden sich das HCC entwickeln konnte. In der Publikation von Riaz et al. ergaben sich vergleichbare Ergebnisse im Hinblick auf die Zirrhoserate (92%) [89]. Untersuchungen aus Deutschland und Europa liefern ähnliche Daten mit Zirrhoseraten von über 80% [105, 123, 139].

Aus ätiologischer Sicht fand sich in der vorliegenden Arbeit bei 45% der untersuchten Patienten ein langjähriger Alkoholabusus als Ursache für die vorhandene Leberzirrhose. An zweiter Stelle stand eine Infektion mit dem Hepatitis-C Virus. Kirchner et al. konnten in ihrer Studie aus dem süddeutschen Raum entsprechende Ergebnisse zur Ätiologie liefern [123]. Diese Daten stehen im Kontrast zu anderen europäischen Studien, in denen insbesondere virale Hepatitiden als Hauptrisikofaktoren dokumentiert wurden. Stroffolin et al. beschrieben 2005, dass in Südeuropa eine virale Ätiologie in 76% der Fälle für die Entste-

hung eines HCCs verantwortlich sei. In Nord-und Zentraleuropa sei dies immerhin noch knapp 50% der Patienten der Fall [140]. In dem Kollektiv von Kubicka et al. aus Hannover wiesen über 50% der HCC Patienten eine Infektion mit dem Hepatitis-C oder B-Virus auf. Unterstützung finden diese Ergebnisse durch eine Studie von Erhardt et al. aus dem Jahre 2002. Hier zeigte sich, dass der Anteil der HCV-Fälle im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 31% (1990-1995) auf 44,6% (1996-2001) zunahm, während sich allerdings die Zahl der Hepatitis B-bedingten HCCs verringerte [139, 141]. In dem Kollektiv von Riaz et al. zeigten 46% der 122 TACE Patienten eine HCV-Infektion als häufigste Krankheitsätiologie. Derweilen war ein Alkoholabusus nur in 17% der Fälle zu eruieren [89]. Martins et al. konnten als eine von wenigen europäischen Arbeitsgruppen ebenfalls einen langjährigen Alkoholabusus als Hauptursache für die Entstehung eines HCCs ausfindig machen [142]. Die Gründe für die teils deutlichen Diskrepanzen seitens der Ätiologie des HCCs wurden von Yu et al. insbesondere auf die ausgeprägte globale Inhomogenität bezüglich der Inzidenz von Infektionen mit dem HB- und HC-Virus zurückgeführt [143]. Die von der WHO 2011 herausgegebenen Daten zum Prokopf-Konsum von Alkohol belegen die globalen Unterschiede. Hierbei zeigte sich ein deutlich geringerer Konsum in Süd-Ost-Asiatischen Regionen (2,2 Liter reiner Alkohol) im Vergleich zu einem europäischen Pro-Kopf-Verbrauch von 12,2 Litern [144]. Für Sorafenib existieren Daten, die darauf hinweisen, dass die dem HCC zugrunde liegende Ätiologie eine Rolle beim Ansprechen auf die Therapie spielt. Patienten mit HCV wiesen hier verglichen mit anderen Ätiologien längere Überlebenszeiten auf [145]. Ein fehlender Zusammenhang zwischen der Ätiologie des HCCs und dem Outcome der Patienten nach TACE wurde in unserer Studie dokumentiert. Bei Shen et al. zeigte sich zwar die HCV-Infektion in der univariaten Analyse als möglicher Risikofaktor für ein schlechtes Outcome, dies konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden [146].

5.3.3 Therapie: TACE

Insgesamt wurden 867 TACE-Interventionen an den 186 Patienten des vorliegenden Kollektivs durchgeführt. 20,1% der Patienten wurden dabei lediglich einmal behandelt. Die Patienten aus dem Kollektiv von Riaz et al. wurden im Median zweimal (Range 1-3) mittels TACE therapiert [89]. In der Studie von Shi

et al. fanden sich 53,4% mit einer einmaligen Intervention. Im Durchschnitt durchlief hier jeder Patient 1,79 Mal eine TACE [88]. In der vorliegenden Arbeit konnte als Maximum eine Anzahl von 25 TACE-Behandlungen bei einem Patienten dokumentiert werden. In der Literatur finden sich durchaus Studien, bei denen Patienten mehr als 40 Behandlungen erhielten [147]. Obwohl sich die TACE bei der Behandlung fortgeschrittener HCCs weltweiter Akzeptanz erfreut, wurden in den vergangenen Jahren immer wieder Stimmen laut, die einen Vorteil dieser Therapie auf das Überleben der Patienten gegenüber einer symptomatischen Therapie anzweifeln. Dabei scheinen zwei Probleme im Vordergrund zu stehen. Erstens ist die Prognose des HCCs nicht nur vom Karzinom allein, sondern in bedeutendem Maße auch von der Leberfunktion abhängig und zweitens erscheint ein objektives Tumorsprechen nicht zwangsläufig mit einem längeren Überleben der Patienten verbunden zu sein [148, 149, 150]. Auf der anderen Seite finden sich Arbeiten, welche einen klaren Überlebensvorteil gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung und ein gutes Ansprechen der Therapie, inklusive Tumorregression, belegen [2, 83, 151]. Die TACE nicht als einmalige Behandlung anzusehen, sondern sie (unter bestimmten Voraussetzungen) zu wiederholen, kann sich günstig auf das Überleben auswirken [152]. Die Problematik, ob mehrfache Wiederholungen der Intervention notwendig sind, wird je nach Zentrum unterschiedlich gehandhabt. Nicht selten werden wiederholte Interventionen in regelmäßigen Abständen durchgeführt, um Residuen durch erneuerte Blutzufuhr zum Tumor zu verhindern [2]. In unserem Zentrum wurden in der Regel nur dann TACE Interventionen wiederholt, wenn sich in der CT-morphologischen Kontrolle nach ca. 6-10 Wochen noch vitale Tumorerde zeigten. Der beste Zeitintervall bis zur nächsten TACE Intervention ist nicht bekannt. Uchida et al. vermuteten dagegen, dass Behandlungen, welche zu zeitnah beieinander liegen, zu erhöhten Sterberaten durch Leberversagen führen könnten [153]. Hinweise dafür, dass der Zeitabstand einen Einfluss auf das Überleben nach TACE haben kann, konnten wir auch in unserer Studie erbringen. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem Abstand von 63-75 Tagen zwischen den einzelnen Interventionen von der Therapie profitierten. Patienten bei denen der Abstand < 54 Tage betrug, zeigten mit einem Median von nur 11.6 Monaten das geringste Überleben. In der Studie von Yip et al. erwies sich ein Abstand von > 45 vs. < 45 Tagen sogar als unabhängiger günstiger Prognosefaktor in der multivariaten Analyse [154]. Auch El

Khaddari et al. konnten einen multivariat signifikanten Zusammenhang zwischen dem Intervall der Interventionen und dem Overall-Survival feststellen [155]. Eine verantwortungsvolle und angemessene Selektion von TACE-Patienten wird auch zukünftig eine entscheidende Rolle spielen. Die Therapie scheint zwar einen kurzfristigen negativen Einfluss auf die Leberfunktion zu nehmen, bei korrekter Selektion, unter Berücksichtigung von klinischer Präsentation des Patienten und Tumorcharakteristika, kann die TACE jedoch mit einer stabilen Leberfunktion und einem positiven Effekt auf das Langzeitüberleben bei intermediären HCC Patienten einhergehen [156].

5.3.4 Klinische Parameter

Mit 72% war die Zahl derer, die keinen **Aszites** bei Diagnose aufwies, relativ hoch. Ein möglicher Grund für diesen Umstand könnte sein, dass gut 74% in die ersten beiden Stadien nach Child-Pugh eingeteilt werden konnten und bei 16% der Patienten überhaupt keine Leberzirrhose vorlag. Auch in anderen TACE Studien konnte gezeigt werden, dass trotz fortgeschrittener Erkrankung nur ein geringer Prozentsatz der Patienten einen Aszites zum Diagnosezeitpunkt aufweist [130, 157, 158]. In der univariaten Analyse des vorliegenden Kollektivs hatte sich für den Aszites (fehlend/leicht/schwer) zwar ein statistisch signifikanter Wert berechnen lassen, multivariat konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Auch Grieco, Shi Riaz und Ji et al. konnten für diesen Parameter keine multivariate Signifikanz feststellen [88, 89, 157, 159]. Obwohl er als unabhängiger Faktor sowie als Bestandteil des Child-Pugh Scores in einigen Stagingssystemen (Child-Pugh-, CLIP-, Okuda-, BCLC-, JIS Score) vertreten ist und unter anderem von Chen et al. als signifikanter Parameter für TACE Patienten beschrieben wurde [100, 118], wurde er mangels Signifikanz nicht in unseren neuen Score aufgenommen.

Ein **ECOG**-Performance-Status von 0 konnte 63 Prozent der Patienten zum Diagnosezeitpunkt zugeordnet werden. 35% wiesen einen ECOG-Wert von 1 und lediglich zwei Prozent einen ECOG von 2 auf. Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich des Allgemeinzustandes gelangte man auch in weiteren Studien [86, 160, 161]. In Anbetracht des in den meisten Fällen bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums und der damit gehäuft vorkommenden fehlenden Optionen für ku-

rative Therapien, hätte in dieser und den beiden zuvor genannten Studien ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie erwartet werden können. Bei der Analyse von Patienten unter Sorafenib Therapie wurde jedoch ebenfalls in immerhin 54 (bei Child-Pugh A) bzw. 39 Prozent (bei Child-Pugh B) der Erkrankten ein ECOG-Wert von 0 diagnostiziert, obwohl diese Patienten mit medianen Werten von 9.5 und 3.2 Monaten eine vergleichsweise kurze Überlebenszeit aufwiesen [162]. Diese Ergebnisse unterstreichen die weiterhin bestehenden Probleme bei der Diagnosestellung des HCC, da Frühsymptome oftmals bis weit in fortgeschrittene Stadien und selbst bei Patienten mit sehr geringen Überlebenszeiten fehlen. Der Allgemeinzustand der Patienten findet mit dem ECOG bzw. Karnofsky-Index Berücksichtigung im BCLC- und GETCH Score [4, 108]. Sellers et al. konnten an ihrem Kollektiv von DEB-TACE Patienten den Performance Status als multivariat signifikanten Prognosefaktor identifizieren [163]. In der vorliegenden Studie ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Langzeitüberleben von TACE Patienten ($p = 0.262$). Gleiches galt für die Studien von Lewandowski et al. sowie Llado et al. [130, 134]. Aufgrund der Ergebnisse in dieser Arbeit und der Tatsache, dass die Erhebung des Performance Status subjektiven Interpretationsspielräumen unterliegt, ergibt sich keine Empfehlung für den ECOG als prognostischen Marker für TACE Patienten. Unter anderem deshalb sollte der BCLC Therapie-Algorithmus, der Patienten mit einem ECOG > 0 eine TACE vorenthält und stattdessen eine Sorafenib Therapie bzw. BSC vorschlägt, bei der Evaluation einer möglichen TACE-Therapie nicht als (einziges) Instrument herangezogen werden.

Die **Pfortaderthrombose** ist als Prognoseparameter sowohl im CLIP- als auch im GETCH Score vertreten. In mehreren Studien wurde ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit Pfortaderthrombose beschrieben [159, 164, 165]. Das Risiko für die Entstehung einer akuten hepatischen Dekompensation soll nach TACE-Intervention erhöht sein [151, 166]. Dennoch kann sie nach aktuellen Empfehlungen nur als relative Kontraindikation gelten und im klinischen Alltag werden tatsächlich nicht selten Patienten mit HCC und Pfortaderthrombose einer TACE unterzogen [56]. So wurde in der vorliegenden Studie bei drei Patienten mit kompletter und bei 22 Patienten mit einer Teilthrombose der Pfortader zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine TACE durchgeführt. In der Studie von Lewandowski et al. wiesen 6% der TACE Patienten eine Pfort-

aderthrombose auf bei Herber et al. waren es sogar knapp 30% [130, 167]. Die Frequenz an Leberdekompensationen und Sterbefällen war postinterventionell nicht erhöht [167]. Auch in unserem Kollektiv hatte diese Subgruppe kein signifikant schlechteres Überleben ($p=0.695$). In einer 2008 veröffentlichten Studie aus Seoul wurde das klinische Outcome von 110 HCC Patienten mit Pfortaderokklusion nach TACE vs. TACI (Transcatheter arterial chemoinfusion) verglichen. Auch hier gelangte man zu dem Ergebnis, dass TACE eine sichere Therapieoption sein kann [132]. Weitere Studien unterstützen diese Ansicht [168, 169, 170]. Die widersprüchlichen Studienergebnisse zum Thema Pfortaderthrombose und TACE sind a.e. durch unterschiedliche Patientenselektion zu erklären. Nach Konsens der aktuellen S3-Leitlinie kann eine TACE bei segmentaler Pfortaderthrombose in Erwägung gezogen werden [56]. Insbesondere bei kompletter Pfortaderthrombose oder Verschluss eines Hauptastes muss die TACE Indikation jedoch sehr kritisch hinterfragt und alternative Therapien diskutiert werden. In einzelnen Fällen stellen aber auch diese fortgeschrittenen Thrombosen keine absolute TACE Kontraindikation dar; so z.B. periphere kleine Tumoren bei guter Leberfunktion, welche hochselektiv, d.h. mit dem Verschluss eines peripheren Astes der Arteria hepatica, behandelt werden können.

Mit 64% wies die Mehrzahl der Patienten eine **portale Hypertension** auf. Der Pfortaderhochdruck beruht auf der fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung mit progressiver Fibrinogenese und extensiven vaskulären Veränderungen [128]. Die Variable Pfortaderhochdruck wurde zwar mehrfach in Studien als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert und ist zudem Bestandteil des BCLC Scores [4, 171, 172]. In unserer TACE Studie konnte jedoch kein Einfluss auf das Überleben dokumentiert werden. Auch Elia et al. konnten zeigen, dass die TACE ein sicheres Verfahren bei Patienten mit portaler Hypertension darstellt; Komplikations- und Mortalitätsraten waren nicht erhöht [173].

In knapp 17% der Fälle konnte eine **HE** zum Diagnosezeitpunkt diagnostiziert werden. Im Kontrast dazu steht eine Studie von Huitzil-Mendelez et al., in dessen Kollektiv sich nur 2% der Patienten mit einer HE präsentierten [5]. Ein möglicher Grund für diese Differenz könnte dabei der Tatsache geschuldet sein, dass bei nur 55% der untersuchten Patienten der oben genannten Studie eine Leberzirrhose festgestellt wurde. Unterstützend dazu zeigten mehrere Studien, dass die HE mit einer Prävalenz von 30% bis 55% bei Patienten mit einer Le-

berzirrhose eine weit verbreitete Komplikation bei eingeschränkter Entgiftungsfunktion der Leber darstellt [174, 175, 176]. Das Kollektiv von Cho et al. wies mit 1.5% eine noch geringere Anzahl an Patienten mit einer HE auf. Sowohl in der vorliegenden, als auch in der Arbeit von Cho et al., konnte die HE nicht als signifikanter Prognoseparameter für TACE Patienten identifiziert werden [103].

Letztendlich konnte in dieser Studie keiner der klinischen Parameter Signifikanz bei der multivariaten Überlebenszeitanalyse erbringen. Lediglich der Aszites präsentierte sich als univariat signifikant. Dies geht konform mit den Resultaten der TACE Studien von Lewandowski et al, Shi et al. sowie Cho et al.. Ihren Ergebnissen zufolge spielen klinische Variablen, im Vergleich zu Leberfunktions- sowie tumorspezifischen Parametern, eine eher untergeordnete Rolle bei der prognostischen Beurteilung von TACE Patienten [88, 103, 130]. Die Mehrzahl der zurzeit etablierten multimodalen HCC Stagingssysteme beinhalten sowohl laborchemische-, als auch tumorspezifische- und klinische Parameter. Das Problem bei der Erhebung der beiden zuletzt genannten Parametern ist jedoch, dass sie sowohl vom Untersucher, als auch von bildgebenden Verfahren abhängig sind und somit keine vollständig standardisierten Ergebnisse erreicht werden können. 2006 stellten Toyoda et al. deshalb ihren neu entwickelten BALAD Score vor. Dieser beinhaltet mit Bilirubin, Albumin, AFP-L3, AFP und DCP lediglich Laborparameter. Ihrer Ansicht nach sei es durchaus möglich anhand der Laborparameter eine valide Aussage über Tumorprogress und Stadium des HCC zu tätigen. Allerdings sei ihr Modell allein zu prognostischen Zwecken zu verwenden und nicht geeignet zur Diagnosestellung und um Therapieempfehlungen zu treffen [177].

5.3.5 Tumor-assoziierte Parameter

Bei knapp einem Drittel der untersuchten Patienten fand sich lediglich ein Tumorknoten in der Leber, während die Hälfte drei oder mehr Knoten aufwies. Bei 9% der Patienten machte der Tumor über 50% des Lebervolumens aus. Pathologische Lymphknoten konnten in 29% detektiert werden. Diese Zahl erscheint im Vergleich zu anderen TACE Studien sehr hoch, sie ist jedoch dadurch erklärt, dass jede Vergrößerung lokaler Lymphknoten auf über 1 cm erfasst wurde. Aufgrund der geringen Spezifität einer Lymphknotenvergrößerung ist dieser

Parameter jedoch ohnehin klinisch von untergeordneter Bedeutung. In der Studie von Lewandowski et al. zeigten bloß 3% der TACE Patienten eine Tumorausdehnung über 50%. Ein weiterer Gegensatz fand sich auch bei der Betrachtung der Anzahl von Tumorknoten. 43% und damit deutlich mehr als in der vorliegenden Studie, zeigten hier einen solitären Tumorbefall [130]. Auch Cho et al. sowie Herber et al. fanden mit 48% bzw. 47% einen höheren Anteil an Patienten mit nur einem Tumorknoten [103, 167]. In der Studie von Shi et al. wiesen 55% der Patienten drei oder weniger Tumorknoten auf. Es zeigte sich zudem mit 17% eine vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten mit Fernmetastasen (9,2% im vorliegenden Kollektiv). Bezüglich einer makroskopischen Gefäßinfiltration ließen sich übereinstimmende Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit erkennen (18.7% vs. 15.1%) [88]. In der univariaten Analyse unseres Kollektivs wurden die Anzahl der Tumorknoten, der Tumorbefall <50% vs. >50%, die Fernmetastasierung sowie die Tumorausdehnung nach der BCLC Klassifikation als signifikante Prognoseparameter identifiziert. In Bezug auf die BCLC Tumorausdehnung hatte sich ein deutlich verkürztes medianes Überleben bei multilokulärem und extrahepatischem Befall ergeben. In der multivariaten Analyse erwies sich lediglich die Tumorausdehnung nach BCLC (ohne Berücksichtigung des unspezifischen Lymphknotenstatus) als unabhängiger Prognosefaktor. Da sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen singulärer Knoten < 2 cm vs. 3 Knoten < 3 cm bzw. 1 Knoten < 5 cm sowie zwischen den Untergruppen multilokulärer Ausdehnung vs. Pfortaderinfiltration/M1 ergab, wurden diese jeweils zusammengefasst. In dieser modifizierten Form ging die BCLC Tumorausdehnung letztendlich auch in den neu entwickelten M-TACE Score mit ein. Es zeigte sich also, dass kein relevanter Überlebensunterschied für Patienten mit Tumoren zwischen 1 und 5 cm existiert. Cho et al., Shi et al. und Herber et al. kategorisierten die Tumorausdehnung auch nach ≤ 5 cm/5.1-10 cm/10.1-15 cm/> 15 cm bzw. nach ≤ 5 cm/> 5cm. Bei den beiden letztgenannten Studien zeigte sich die Tumorausdehnung als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor [88, 103, 167]. In der Studie von Grieco et al. waren es insbesondere Tumor-assoziierte Parameter, die einen signifikanten Zusammenhang mit dem verlängerten Overall-Survival der Patienten gezeigt hatten (Tumorausdehnung <3 cm; keine tumorbedingte Pfortaderthrombose; niedriger AFP Wert) [159]. Auch Shi et al. wiesen auf die bedeutende prognostische Rolle von tumor-assoziierten Parametern hin. Sechs der von ihnen in multivariater Analyse iden-

tifizierten signifikanten Prädiktoren waren tumorbezogene Faktoren (Lymphknoten-Metastasenstatus, makrovaskuläre Invasion, Tumorausdehnung, AFP, Anzahl der Tumorknoten und Tumorkapsel) [88]. Insbesondere die Invasion des Tumors in das Pfortadersystem sowie der Fernmetastasenstatus konnten bereits mehrfach als signifikante Prognoseprädiktoren identifiziert werden [4, 108, 118, 130]. Sowohl in der vorliegenden Publikation, als auch in der von Shi et al., zeigte sich jedoch in der multivariaten Analyse im Gegensatz zur univariaten Analyse kein signifikant schlechteres Überleben für Patienten mit Fernmetastasen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass zukünftig auch solche Patienten für eine TACE Therapie in Frage kommen sollten. Im Einklang mit der S3-Leitlinie kann eine TACE im Einzelfall bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden [56]. In einer 967 Patienten umfassenden Studie analysierten Carr et al. Tumor- und Leberfunktionsparameter im Hinblick auf ihre prognostische Aussagekraft bei Patienten mit nicht resektablen HCC. Hierbei zeigte sich noch vor den tumorspezifischen Parametern (AFP und Pfortaderinfiltration) das Bilirubin als bedeutendster prognostischer Faktor. Dies ist ihrer Ansicht nach als ein Zeichen dafür zu werten, dass die erhaltene Leberfunktion eine größere Rolle für die Prognose dieser Patienten spiele, als die eigentliche Tumorgröße und Ausbreitung [178]. Neben der Leberfunktion, hatten sich die Tumorausdehnung, Anzahl der Knoten, Pfortaderinvasion und AFP in dem TACE Kollektiv von Takayasu et al. als prognostisch signifikante Parameter präsentiert. Von übergeordneter Rolle erwies sich dabei ebenfalls die Leberfunktion mit der höchsten Hazard Ratio [131]. Anhand der publizierten Ergebnisse zeigt sich zwar eine Bedeutung von tumorbezogenen Parametern, allerdings sollte in die prognostische Beurteilung immer zwingend die Leberfunktion mit einfließen.

5.3.6 Daten der Klinischen Chemie

Ziel dieser Studie war nicht nur die Analyse und Evaluierung von etablierten prognostischen Laborparametern wie zum Beispiel Bilirubin, AFP und Albumin, sondern insbesondere auch die Untersuchung von bisher in Staging-Systemen unberücksichtigten Parametern, wie dem CRP und Kreatinin. Diese hatten sich in einigen Publikationen bereits als Prognosefaktoren speziell für TACE- bzw.

allgemein für HCC Patienten präsentiert [179, 180, 181]. In den hier untersuchten und zurzeit etablierten Stagingssystemen sind fünf Laborparameter als Prognosefaktoren vertreten (Bilirubin im Child-Pugh, Okuda, GETCH und BCLC; AFP im CLIP und GETCH; Albumin im Okuda und Child-Pugh; Quick im Child-Pugh; Alkalische Phosphatase im GETCH). Während die univariate Analyse in der vorliegenden Studie noch eine Vielzahl an signifikanten Parametern präsentierte, erwiesen sich in der multivariaten Analyse nur AFP, CRP, Kreatinin, Quick und Bilirubin als unabhängige Prognosefaktoren. Eine besondere Rolle nehmen dabei das CRP und Kreatinin ein, da sie bisher in keinem der etablierten Prognosemodelle vertreten sind.

Sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse zeigte sich **AFP** als signifikanter Überlebenszeitprädiktor ($p < 0.0001$). Ähnliche Ergebnisse lieferten bereits Riaz et al., Kirchner et al., Baek et al. sowie Huitzil-Mendelez. Differenzen zeigten sich dabei jedoch in Form von unterschiedlich gewählten Cut-Offs sowie in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, wodurch die allgemeine Verwertbarkeit dieser Aussage erschwert wird [5, 123, 182, 183]. An ihrem vorselektierten TACE Kollektiv identifizierten O'Suilleabhain et al. AFP Werte von > 1000 ng/ml als einen unabhängigen Prognosefaktor [147]. Dies wird unterstützt durch unsere Daten, die insbesondere bei AFP-Werten über 1000 ng/ml ein schlechtes Überleben dokumentieren. Takayasu et al. konnten bei 8510 TACE Patienten einen Überlebensvorteil von Patienten mit präinterventiellen AFP Werten zwischen 200 und 400 ng/ml im Vergleich zu Patienten mit Werten zwischen 400 und 1000 ng/ml feststellen [131]. Während sich in der Studie von Ueno et al. ein verlängertes Überleben bei Patienten mit AFP Werten von < 400 ng/ml vs. > 400 ng/ml zeigte, konnten Shi et al. an ihrem TACE Kollektiv ein statistisch signifikant unterschiedliches Überleben bei Werten von 20, 21-200 und > 200 ng/ml ausfindig machen [88, 164]. Obwohl es bisher lediglich im CLIP- und GETCH Score inkorporiert ist, konnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der zuvor genannten Studien die Bedeutung des AFPs als wichtigen prognostischen Faktor für TACE Patienten hervorheben. Dabei scheint es eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten AFP Werten und der Tumorausdehnung zu geben. Je höher dieser Wert, desto wahrscheinlicher liegen eine fortgeschrittene Erkrankung und ein erhöhtes malignes Potential des Tumors vor [184, 185]. Dass der Tumormarker AFP in den aktuellen Leitlinien

keine Rolle mehr bei der non-invasiven HCC Diagnosestellung spielt, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass er ein weiterhin herausragender Prognoseparameter ist.

In der Kaplan-Meier-Analyse hatte sich ein deutlicher Abfall der Überlebenszeit mit einem Anstieg des **CRPs** gezeigt (1. Quartile 32.4 Monate; 4. Quartile 8.8 Monate). Derzeit findet das CRP noch keinen routinemäßigen Gebrauch bei der prognostischen Beurteilung des HCCs. Chun et al. untersuchten prognostische Faktoren bei rekurrenten HCCs nach Resektion und fanden in ihrer multivariaten Analyse unter anderem ein präoperativen CRP > 1 mg/dl als unabhängigen Risikofaktor [186]. Hashimoto et al. waren im Jahr 2005 bereits zu vergleichbaren Resultaten gekommen und identifizierten das CRP in der multivariaten Analyse als signifikanten Parameter [187]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, veröffentlichten Sieghart et al. eine Studie über 615 nicht-chirurgisch therapierbare HCC Patienten, bei der sich in multivariater Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CRP Werten und einem verkürzten Overall Survival zeigte [179]. In der kürzlich von Oh et al. veröffentlichten Studie wurden 318 HCC Patienten auf die prognostische Aussagekraft des CRPs und der Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) untersucht. Die Mehrzahl dieser Patienten wurde mittels TACE behandelt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten CRP Werten und einem verkürzten Überleben der Patienten. Außerdem ist es ihrer Meinung nach möglich anhand des CRPs Rückschlüsse auf die Tumorausdehnung und die Leberfunktion zu ziehen [188]. Ein Grund für diese Korrelation mag sein, dass nicht nur normale Hepatozyten, sondern auch die Zellen des Karzinoms, dazu in der Lage sind das C-Reaktive-Protein zu produzieren [187, 189]. Einschränkend konnte jedoch bisher nicht vollständig geklärt werden, ob es, wie von Nozoe et al. vermutet, zu einer Überproduktion des CRPs durch den Tumor alleine kommt, oder ob das Vorhandensein einer Leberzirrhose selbst schon zu einem erhöhten CRP-Level führt [190, 191, 192]. Kohles et al. wiesen an ihrem TACE Kollektiv nach, dass das CRP zur Evaluierung der Effizienz einer TACE Therapie hinzugezogen werden sollte [193]. Obwohl es bisher keine Berücksichtigung in den gängigen HCC Staging Systemen findet, wird von uns, aufgrund der oben genannten Resultate, eine Empfehlung für das CRP als zukünftigen prognostischen Marker für TACE Patienten ausgesprochen.

Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine gefürchtete Komplikation der Leberzirrhose und verdeutlicht als Beispiel eindrucksvoll die Wechselwirkung zwischen Leber- und Nierenfunktionsverschlechterung. Die multivariate Analyse identifizierte das **Kreatinin** als unabhängigen Prognosefaktor. Als Bestandteil des MELD-Scores diente es bisher, zusammen mit Bilirubin und INR, lediglich der Prognoseabschätzung von Patienten, die zur LTX gelistet wurden. Bereits Mitte der Neunziger Jahre hatten jedoch zwei Studien in multivariater Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serum-Kreatinin und der Überlebenszeit von Patienten mit HCC nachgewiesen [194, 195]. Kemp et al. untermauerten diese Vermutung erneut und detektierte ebenfalls das Serum-Kreatinin als prognostisch signifikanten Marker für HCC Patienten [180]. Als Schlussfolgerung ihrer Untersuchungen sahen Serra et al. das Kreatinin als bedeutenden Faktor bei der Prognose einer dekompensierten Leberzirrhose. Hierbei sei es jedoch unabdingbar weitere leberspezifische Parameter, wie zum Beispiel Bilirubin, Albumin und INR in die Analyse mit einzubeziehen [196]. Dabei bezogen sie sich auch auf die Arbeit von Malinchoc et al., die zu übereinstimmenden Ergebnissen gekommen waren und mit ihrem Model den Grundstein für den MELD-Score lieferten [197]. Hsu et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass eine renale Insuffizienz nicht nur gehäuft im Verlauf einer HCC Erkrankung auftritt, sondern das insbesondere TACE Patienten bei Vorhandensein dieser Komplikation ein deutlich verkürztes medianes Überleben aufweisen. Aufgrund dessen sollte die Nierenfunktion bei der prognostischen Beurteilung dieser Patienten berücksichtigt werden [198]. Garwood et al. wiesen eine signifikante Korrelation zwischen einem Kreatinin von $> 2,0$ mg/dl und einer erhöhten therapiebezogenen Mortalitätsrate sowie dem verkürzten Overall Survival von TACE Patienten mit hepatischer Dysfunktion nach. Neben diesem Parameter hatten sich unter anderem auch ein erhöhter INR sowie ein MELD Score von > 20 als entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung einer irreversiblen Hepatotoxizität nach TACE Intervention präsentiert [181]. Abschließend ist das genaue Zusammenspiel des Kreatinins mit der Prognose des HCCs nicht vollständig zu klären, die Ergebnisse der zuvor genannten Studien sowie die in dieser Arbeit berechnete multivariate Signifikanz unterstreichen jedoch die Nützlichkeit dieses Laborparameters bei der Prognosebeurteilung von HCC Patienten.

Der **Quick** Wert (Prothrombinzeit) gehört zu den Syntheseparametern der Leber und stellt ein Maß für die Funktionsleistung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung dar. Leberfunktionsstörungen auf dem Boden einer Leberzirrhose und eines HCCs führen daher auch zu Störungen auf diesem Gebiet. Mit einem p-Wert von 0.016 präsentierte sich der Quick als signifikanter Prognosefaktor in der multivariaten Analyse. Als Bestandteil der Child-Klassifikation geht er indirekt auch in den CLIP-, BCLC- und JIS Score mit ein und spielt somit seit geraumer Zeit eine wichtige Rolle bei der Prognoseabschätzung von HCC Patienten. Zudem konnte der Quick in zahlreichen anderen Untersuchungen als unabhängiger Prognoseparameter identifiziert werden. In der Studie von Akashi et al. zeigte sich die Prothrombinzeit als eines von 5 prognostisch signifikanten Parametern bei TACE Patienten [199]. In weiteren heterogenen HCC Studien konnte die signifikante Korrelation zwischen der Prothrombinzeit und dem Überleben der Patienten bestätigt werden [200, 201, 202]. Das große Problem stellt die eingeschränkte Vergleichbarkeit des Quick aufgrund laborabhängiger Standardwerte dar. Deshalb wird im Regelfall die Umrechnung des (im klinischen Alltag nach wie vor populären) Quick in den INR empfohlen. Dies wurde in unserem Zentrum erst ab 2007 routinemäßig vom Institut für Klinische Chemie angeboten. Aufgrund zu vieler fehlender Werte in dem vorliegenden Kollektiv aus den Jahren vor 2007, konnte der INR jedoch nicht in die Überlebenszeitanalyse aufgenommen werden. Shen et al. hatten in ihrer Studie den INR statt Quick verwendet und ihn ebenfalls als multivariat signifikanter Überlebenszeitfaktor für TACE Patienten beschrieben [146].

Das **Bilirubin** ist als unabhängige Variable im Okuda-, BCLC-, Child-Pugh- und GETCH Score vertreten. Auch in unseren Untersuchungen wies dieser Laborparameter multivariate Signifikanz auf. Im Vergleich zu Patienten der vierten Quartile zeigten Patienten der ersten Quartile in der Überlebenszeitanalyse ein doppelt so langes Overall Survival. Olivo et al. konnten neben einem geringen Ansprechen des Tumors auf die TACE, erhöhte Serum Bilirubin Werte von > 2 mg/dl als negative Prädiktoren präsentieren [203]. In den Studien von Doan et al. sowie Garwood et al. war ein Bilirubin > 3 bzw. ≥ 4 mg/dl mit einem verkürzten medianen Überleben verbunden [181, 204]. Grieco et al. hoben in ihrer Studie von 2003 die besondere Rolle der Leberfunktion für die Prognose von TACE Patienten hervor und entwickelten einen prognostischen Index anhand der Pa-

parameter AST (GOT) und Bilirubin ($0.006 \text{ (AST-83.044)} + 0.638 [\log \text{ of total bilirubin-}0.1175]$). Dabei zeigten Patienten mit einem Index < 0 deutlich höhere 1-, 3- und 5- Jahres Überlebensraten im Vergleich zu Patienten mit einem Index > 0 [205]. Obwohl in einigen Studien die prognostische Aussagekraft des Bilirubins auch kritisch beurteilt wird [130, 163, 206], wird es in Anbetracht der präsentierten Ergebnisse bei der Prognosebeurteilung weiter berücksichtigt werden müssen.

5.4 Staging Systeme

Abheben konnte sich diese Arbeit von einer Mehrzahl von verwandten Publikationen durch die Auswahl des Patientenkollektivs. Lediglich bestehend aus Patienten mit TACE als Primärtherapie, konnte die Analyse eines klar definierten und homogenen Patientenstammes erfolgen. Der Grundgedanke hinter der spezifischen Auswahl der Patienten beruhte dabei auf Ergebnissen von Studien, die gezeigt hatten, dass eine universelle Anwendung der Staging Systeme, zu nicht aussagekräftigen Ergebnissen führt. Je nach Stadium der Erkrankung variiert die prognostische Fähigkeit der einzelnen Staging Systeme enorm [112]. Kontrovers diskutiert wird weiterhin die Frage nach dem geeignetsten Prognosemodell für Patienten unter TACE-Therapie. Die zu dieser spezifischen Fragestellung erschienen Studien erbrachten dabei bisher keine übereinstimmenden Ergebnisse. Mal erwies sich der BCLC Score, mal der CLIP Score, oder der Child-Pugh Score als führend [103, 117, 207]. Alle in der vorliegenden Studie untersuchten etablierten Staging Systeme zeigten bei Anwendung auf ein derart homogenes TACE Kollektiv, dass ihre Stadien prinzipiell funktionieren. Ohne Ausnahme galt für alle Staging Systeme: Je früher das Stadium, desto besser die ermittelte Prognose. Mit Blick auf die Rangfolge nach der prognostischen Güte der Original Prognosescores anhand des c-Index und des AIC zeigte sich der CLIP Score im vorliegenden Kollektiv mit der größten prognostischen Aussagekraft und wurde nur von dem von uns neu entwickelten Staging System von Platz eins der Rangliste verdrängt.

5.4.1 BCLC

Die US-amerikanische AASLD und die europäische EASL bevorzugen den BCLC Score u.a aufgrund der Tatsache, dass dieser vermeintlich nicht nur eine Aussage über das Überleben der Patienten, sondern zeitgleich auch eine Therapieempfehlung treffen kann [92]. Anerkennung findet der BCLC-Score vor allem in westlichen Ländern [110, 159, 208]. Umso bemerkenswerter erscheint es daher, dass in der vorliegenden Studie an einem westlichen HCC Kollektiv lediglich das TNM System in der Rangfolge der Original Klassifikationssysteme noch schlechter abschnitt. Insbesondere der Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Gruppen B und C erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied, weshalb es fragwürdig erscheint, ob der Score mit seinem strikten Therapiealgorithmus ein geeignetes Modell für TACE Patienten in intermediären Stadien darstellt. Diese generelle Einschätzung wird von Grieco et al., Cillo et al. sowie Guglielmi et al. geteilt, deren Studien zu Folge BCLC nur eingeschränkt für alle HCC Patienten empfohlen werden kann. Laut Ihren Ergebnissen liegt der Vorteil dieses Stagingssystems eher in einer guten prognostischen Fähigkeit bei Patienten unter kurativem Therapieansatz [110, 159, 209]. Kim et al. evaluierten ebenfalls die Rolle des BCLC Scores an ihrem HCC Kollektiv. Dabei stellten sie zwar fest, dass der BCLC Score das beste Prognosemodell in Bezug auf das Langzeitüberleben ihrer Patienten darstellte, sich aber eine große Diskrepanz zwischen den BCLC Therapie-Empfehlungen und den tatsächlich durchgeführten Behandlungen ergab. Über die Hälfte ihrer Patienten in frühen Krankheitsstadien erhielten anstatt der von den BCLC Guidelines empfohlenen Resektion eine TACE [207]. Lin et al. verglichen in ihrer Studie das Langzeitüberleben von BCLC B Patienten nach Resektion mit dem von TACE Patienten. Obwohl der BCLC Algorithmus keine Resektion für Patienten im Stadium B vorsieht, zeigte sich hier doch ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit chirurgischem Therapieansatz. Die 1-, 3- und 5-Jahres Überlebensraten der resezierten Patienten lagen mit 83%, 62% und 49% deutlich über denen von TACE Patienten (39%, 5% und 2%) [210]. In der Studie von Pinter et al. wiesen TACE Patienten im fortgeschrittenen Stadium (BCLC C) ein verlängertes medianes Überleben im Vergleich zu Patienten unter Sorafenib Therapie auf [211]. Die Rolle des von vielen Fachgesellschaften empfohlenen BCLC Scores sollte aufgrund der genannten Daten zukünftig neu bewertet werden. Insbesondere bei einer zu dogmatischen Anwendung der Therapie Guidelines besteht die Ge-

fahr, dass das HCC nicht aggressiv genug behandelt wird [210]. In der Zusammenschau der Ergebnisse aus unserem Kollektiv ergibt sich anhand des BCLC Scores eine unzureichende Prognoseabschätzung, vor allem für Patienten im Stadium B und C. Für dieses Patientenkollektiv scheint insbesondere den von uns detektierten Parametern eine entscheidendere Rolle bei der Prognosebeurteilung zuzukommen. Zudem enthält der BCLC Score Parameter, die einen entscheidenden Einfluss auf die Stadienzuteilung haben (z.B. ECOG), jedoch keine signifikante prognostische Bedeutung für TACE Patienten zu haben scheinen. Andererseits bleibt festzuhalten, dass in unserem Kollektiv der neben AFP einzige Tumor-spezifische Parameter die Tumorausdehnung nach BCLC war.

5.4.2 CLIP

Mit Ausnahme unseres neuen Modells, zeigte sich der CLIP Score sowohl in seiner Original Form, als auch nach Modifikation seiner Untergruppen den restlichen Stagingssystemen überlegen. Er umfasst mit den Parametern AFP, Child-Score, Pfortaderinvasion und Tumormorphologie einige der Faktoren, die auch in der vorliegenden Studie sowohl univariate, als auch zum Teil multivariate Signifikanz aufwiesen. Zudem konnten Studien zur externen Validierung aus Italien, Kanada, Japan und Deutschland bereits seine Qualifikation bei der Prognose des HCCs hervorheben [6, 104, 106, 107, 112, 212]. In Bezug auf die Validierung des CLIP Scores anhand eines klar definierten TACE Kollektivs, sticht insbesondere die Arbeit von Cho et al. heraus. Sie analysierten sieben etablierte Stagingssysteme, von denen der CLIP Score sowohl in Bezug auf die prognostische Güte seiner Parameter, als auch auf den AIC Wert die besten Ergebnisse erbrachte [103]. In ihrem Fazit zur Empfehlung des CLIP Scores für TACE Patienten stützen sie sich auf die Consensus Conference on Staging of HCC aus dem Jahr 2003, bei der die allgemeine Favorisierung des CLIP Modells für Patienten mit nicht chirurgischen Therapieoptionen zum Ausdruck kam [116]. In der Studie von Biselli et al. zeigte sich in multivariater Analyse der CLIP Score als unabhängiger Prognosefaktor. Zudem konnten sie insbesondere Patienten mit einem CLIP < 3 als geeignete Patienten für eine TACE identifizieren [213]. In der vorliegenden Arbeit zeigten vor allem Patienten mit einem CLIP ≤ 2 einen Überlebensvorteil. Mit nur 10.3 bzw. 3.4 Monaten lag das mediane Überleben von Patienten mit einem CLIP von 3 und ≥ 4 deutlich unter dem von Pati-

enten mit einem CLIP von 0-2 (47.5, 22.3 und 14.1 Monate). Da sich keine Differenz zwischen den Punkten 2 und 3 ergab, wurden diese bei der Modifikation zusammengelegt. Angesichts der Ergebnisse scheint es fragwürdig, ob Patienten mit einem CLIP ≥ 3 mittels TACE therapiert werden sollten. Eventuell profitieren diese Patienten eher von einer Sorafenib Therapie. Die Empfehlung des CLIP Scores exklusiv für Patienten mit intermediärem oder fortgeschrittenem Krankheitsstadium scheint jedoch nicht gerechtfertigt, da Studien zufolge CLIP auch Vorzüge bei der prognostischen Beurteilung im Rahmen von chirurgisch kurativen Maßnahmen aufweist [112, 114, 214]. Trotz dieser guten Ergebnisse wurde auch mehrfach die diskriminative Fähigkeit des CLIP Scores in Frage gestellt. Sowohl in der vorliegenden Studie, als auch in vielen weiteren Publikationen, wurde die Mehrzahl der Patienten in einen CLIP von 0-2 eingeordnet. Es ergab sich zudem oftmals kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Stadien [107, 215]. Bereits bei der prospektiven Validierung des CLIP wurden deshalb die Stadien von 4-6 Punkten miteinander kombiniert [105].

5.4.3 Okuda

In der Rangfolge der Original Scores belegte der Okuda Score lediglich den 5. Rang. Auch die weitere Modifikation erbrachte keine wesentliche Steigerung des c-Index. Laut Levy et al. besteht ein Problem unter anderem in der Wahl eines zu hohen Cutt-Offs für Bilirubin ($> 3\text{mg/dl}$). Ihrer Ansicht nach ist dieses Stagingssystem nicht mehr zeitgemäß, da mittlerweile viele Patienten in einem frühen asymptomatischen Stadium detektiert werden können und der vor knapp 30 Jahren entwickelte Score diese Stadien nicht adäquat berücksichtigt [106]. Grieco et al. zeigten an ihrem Kollektiv aus 268 Patienten mit nicht chirurgischem Therapieansatz (102 TACE Patienten) vergleichbare Ergebnisse. Hier erwies sich der Okuda Score im Hinblick auf die Prognose als nicht präzise genug und dem CLIP und BCLC System unterlegen. Dies beruhe vor allem auf der fehlenden Differenzierungsmöglichkeit zwischen uni- und multifokalen Tumoren sowie der fehlenden Berücksichtigung von wichtigen Faktoren, wie z.B. AFP, Pfortaderthrombose und dem Performance Status [159]. Im Kontrast dazu wurde der Okuda Score durch Brown et al. sowie Herber et al. als prädiktiver Faktor für TACE Patienten in multivariater Analyse beschrieben. Einschränkend muss erwähnt werden, dass Patienten mit einem Okuda Stadium von III nicht in

die Analyse von Herber et al. mit eingingen [122, 206]. Im Einklang mit der Studie von Lo et al. konnte auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten im Stadium 1 vs. Stadium 2 nach Okuda gezeigt werden (medianes Überleben: 22.3 vs. 13.7 Monate). Demnach scheinen vor allem diese Patienten von einer TACE Therapie zu profitieren [83]. Bis auf das Bilirubin konnte sich in dieser Publikation keines der im Okuda Score verwendeten Variablen in dieser multivariater Analyse beweisen. Daher kann in Bezug auf TACE Patienten keine Empfehlung für den Okuda Score abgegeben werden.

5.4.4 GETCH

Der GETCH Score wies fast vergleichbar gute Ergebnisse wie das CLIP Modell auf. Dieses gute Abschneiden erweist sich insofern als verwunderlich, als die Entwicklung dieses Modells auf nicht vorselektierten heterogenen Patientengruppen beruhte [108]. Gegenüber anderen Staging Systemen konnte sich der GETCH zudem bislang kaum durchsetzen [111, 208, 209, 216]. Nur in dem Kollektiv mit fortgeschrittenen HCCs von Huitzil-Melendez et al. zeigte der GETCH neben dem CLIP-Score die besten prognostischen Ergebnisse [5].

5.4.5 JIS

Im Vergleich der originalen Stagingssysteme anhand des c-Index rangierte der JIS an dritter Stelle. Allerdings konnte bei der Einzelpunktanalyse lediglich zwischen den Punkten 3 vs. 4 und 5 vs. 6 ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Entwicklung des JIS fußte auf Daten von einer Vielzahl von Patienten, die sich im Hinblick auf Tumorausbreitung, Leberfunktion und Therapie stark voneinander unterschieden [111]. Nichtsdestotrotz scheint der Score insbesondere an HCC Kollektiven mit chirurgischem Therapieansatz gut zu funktionieren [113, 118, 217]. Damit übereinstimmend sahen Toyoda et al. einen Vorteil für den JIS besonders bei Patienten in frühen Stadien mit der Möglichkeit einer kurativen Resektion oder LTX [218]. In der vorliegenden Arbeit konnte dagegen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben zwischen den Stadien 0-3 festgestellt werden. Im Vergleich dazu wiesen bei der Validierung des JIS durch Kudo et al. die Stadien 4-6 keine signifikante Diffe-

renz auf [111]. Der JIS wurde 2008 von Kitai et al. durch die Hinzunahme von 3 weiteren Laborparametern (AFP; AFP-L3 und des- γ -carboxyprothrombin) modifiziert. Dies resultierte in einer Steigerung der prognostischen Aussagekraft im Vergleich zum konventionellen JIS [219]. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Parameter mit Ausnahme des AFPs nicht analysiert, da sie sich in der Klinik bisher noch nicht etablieren konnten. Huo et al. verglichen die diskriminativen und prognostischen Fähigkeiten des Original JIS mit einer durch den MELD Score erweiterten Version. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied seitens des Originals für die Stadien 0 vs. 1 und 3 vs. 4. Ein Grund für die fehlende Differenz könne in dem gewählten Cutt-Off von < 2 cm für die Tumorgroße liegen, der ihrer Ansicht nach für den klinischen Alltag zu strikt gewählt sei. Der Original JIS offenbart ihren Ergebnissen zufolge somit nur bedingt prognostische Güte [220]. Zusammengefasst lieferte der JIS in einigen Studien erfolgsversprechende Ergebnisse, als bevorzugtes Prognosemodell für Patienten in intermediären und fortgeschrittenen HCC Stadien konnte er sich bisher jedoch keinesfalls präsentieren. Der Mangel an Validierung in westlichen Ländern führt dazu, dass weitere Studien nötig sein werden um seine Rolle als HCC Staging-system klarer zu definieren [219].

5.4.6 TNM

Das TNM-System erfreut sich weltweiter Akzeptanz bei der Klassifikation der verschiedensten soliden malignen Tumore. Eine eher untergeordnete Rolle im Vergleich zu anderen Stagingssystemen scheint es jedoch beim HCC zu spielen, was sich nicht nur in den vorgelegten Resultaten, sondern auch in einer Vielzahl an Abhandlungen in der Literatur widerspiegelt [5, 6, 107, 117]. Die die TNM Klassifikation befürwortenden Studien beinhalten oftmals chirurgisch kurative Maßnahmen als Therapiekonzept [221, 222]. In der vorliegenden Studie hatte sich bereits in der univariaten Analyse keine Signifikanz TNM ergeben. Zudem zeigte sich zwischen keinem der benachbarten Stadien ein signifikanter Überlebenszeit-Unterschied. Bei der Gegenüberstellung der untersuchten Modelle wies es folgerichtig auch den schwächsten c-Index auf. Insbesondere Studien zu lokoregionalen Therapieformen wie TACE und RFA scheinen die vergleichsweise geringe prognostische Aussagekraft dieses Modells zu unterstreichen [117, 209]. Vermutlich aufgrund dessen ging der Score in weiteren Studien

auch nicht in die Analyse von TACE Patienten mit ein [88, 89, 130]. Um eine möglichst präzise Aussage über das Outcome von HCC Patienten treffen zu können, muss laut Llovet et al. neben der Tumorausbreitung und vaskulären Invasion auch die Leberfunktion berücksichtigt werden [3]. Diese ist jedoch in der TNM Klassifikation nicht vertreten. Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass für die korrekte Beurteilung von Lymphknoten im Allgemeinen eine histologische Sicherung nötig ist, da pathologisch vergrößerte Lymphknoten in der Mehrzahl der Fälle das Resultat der chronischen Lebererkrankung und nicht Ausdruck einer lymphogenen Metastasierung sind. Diese histologische Sicherung bleibt jedoch aufgrund der Vielzahl an fortgeschrittenen Erkrankung ohne chirurgische Optionen oftmals aus [215]. In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigte sich für das unimodale TNM System eine eingeschränkte Aussagekraft für HCC Patienten. Insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien scheint die Berücksichtigung der Leberfunktion unabdingbar sowohl für die Prognose, als auch für die Therapie der Erkrankung zu sein [88].

5.4.7 Child-Pugh

Obwohl er ursprünglich von Pugh et al. zur Beurteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose entwickelt wurde, erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit dem Child-Score die Untersuchung eines nicht HCC spezifischen Staging-Systems, da er in einigen Studien gute prognostische Ergebnisse im Allgemeinen bei HCC Patienten [88, 223] und auch im Speziellen bei TACE Patienten [117, 160] gezeigt hatte. Dies ist insbesondere auf die große Bedeutung der Leberfunktion für die Prognose von HCC Patienten zurückzuführen [224]. Der Original Child Score belegte in der internen Rangliste den vierten Platz. Nach Hinzunahme einiger der multivariat signifikanten Parameter zeigte er sogar den stärksten aller c-Index Werte, allerdings mussten auch 4 von 6 Parametern dazu addiert werden. Insbesondere aufgrund unzureichender Praktikabilität, ergibt sich aus dieser modifizierten Form keine klinische Relevanz. Die 1-Jahres Überlebensraten lagen in unserem Kollektiv für die Stadien A, B und C bei 80, 51 und 18%. Dies kann, im Einklang mit den Ergebnissen von Dhanasekaran et al., Yuen et al. sowie mit den BCLC Therapieempfehlungen, implizieren, dass nur Patienten in einem Stadium Child \leq B überhaupt für eine TACE Therapie evaluiert werden sollten [4, 160, 225]. Interessant zeigt sich in dem vorliegenden Kollektiv der As-

pekt, dass Child A Patienten kein schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose aufwiesen, was ebenfalls durch die Studien von Greten et al. bestätigt werden konnte [133]. Dies lässt daran zweifeln, ob der Child-Score das geeignete Stagingssystem zur Stratifizierung von HCC Patienten unter TACE Therapie darstellt. Unterstützung findet diese These in der Studie von Cho et al., deren Fazit ebenfalls in der Favorisierung des CLIP-Systems und einer eher begrenzten prognostischen Qualifikation des Child-Scores für TACE Patienten lag [103]. Brown et al. wiesen in ihrer Publikation darauf hin, dass die Leberfunktion zwar einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose von TACE Patienten hat, die fehlende Berücksichtigung von Tumorparametern im Child Score jedoch einen Grund für das oft schlechte Abschneiden darstellt [122].

5.5 Modifikation der Staging Systeme

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Studien publiziert, in denen eine Modifikation von etablierten Prognosemodellen erfolgreich vorgenommen wurde. So führten unter anderem Huo et al. eine Modifikation des JIS Scores durch, indem Sie den Child-Score im Original JIS durch den MELD Score mit Cut-off <10 , $10-14$ und >14 ersetzten. Auch der CLIP Score wurde von der gleichen Arbeitsgruppe mit dem MELD Score erweitert. Für beide Systeme ergaben sich dadurch verbesserte prognostische Fähigkeiten [220, 226]. Collette et al. wiesen in ihrer Arbeit eine verstärkte Aussagekraft für den BCLC Score in Kombination mit dem AFP nach [214]. Im klinischen Alltag hingegen spielen diese modifizierten Modelle a.e wegen ihrer großen Komplexität keine Rolle. Nach der Einzelpunktanalyse erfolgte in der vorliegenden Studie die Neugruppierung von Untergruppen der Stagingssysteme. Diese Modifikation führte zwar dazu, dass sich nun sämtliche benachbarte Untergruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden, eine gleichzeitige Steigerung des c-Index gelang jedoch nur beim GETCH und Okuda Score. Dagegen kam es bei sämtlichen Scores durch Hinzunahme von multivariat signifikanten Parametern zu einer deutlichen Verbesserung des c-Index. Der CLIP Score lieferte in dieser Form sogar geringfügig bessere Ergebnisse als das von uns neu entwickelte Modell. Hervorzuheben ist allerdings die große Anzahl an Parametern die jeweils zu den Scores dazu addiert werden mussten. Es erscheint deshalb fragwürdig, ob die so modifizierten Scores eine klinische Relevanz besitzen, da eine einfache

Handhabung durch die Erhebung einer derartigen Vielzahl an Parametern nicht gewährleistet ist. Für klinische Zwecke eignen sich vor allem Prognosemodelle basierend auf einer kleinen Anzahl von Variablen [227].

5.6 Munich-TACE Score

Trotz der BCLC Empfehlung von AASLD und EASL gibt es global keinen Konsens, welches das beste Staging System für HCC Patienten ist [208]. Vielmehr wird zunehmend erkannt, dass es aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes verschiedene Staging Systeme für verschiedene HCC-Subgruppen geben muss [119]. Ein etabliertes Staging System für TACE existiert bislang nicht. Der Versuch ein eben solches zu entwickeln, war daher Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Entwicklung eines spezifischen Prognose- bzw. Staging Systems für Patienten mit der Therapieoption TACE stellt keinen neuen wissenschaftlichen Ansatz dar. Llado et al. präsentierten im Jahr 2000 die Ergebnisse ihrer Studie über prognostische Faktoren von Patienten nach TACE. An ihrem Kollektiv hatten sich die Parameter Aszites, AFP (>400 U/L), Tumorgöße ($>50\%$), Child-Pugh Stadium C und Pfortaderthrombose als negative Prädiktoren gezeigt. Anhand dieser Parameter entwickelten sie einen Prognose Index. Patienten mit einem oder mehr positiven Faktoren sind ihren Ergebnissen zufolge keine geeigneten Kandidaten für eine TACE Therapie. Eine externe Validierung an einem fremden Kollektiv wurde nicht durchgeführt [134]. Mit Ausnahme des AFPs, zeigte sich keiner der von Llado et al. verwendeten Parameter in unserer Analyse als signifikanter Überlebensprädiktor. Hiraoka et al. analysierten Risikofaktoren für den Tod nach TACE Intervention und entwickelten mithilfe der multivariat signifikanten Risikofaktoren (bilobuläres HCC, AFP ≥ 400 ng/ml, Pfortaderinvasion, Tumorgöße ≥ 10 cm und Albumin < 2.8 g/dl) ein Prognosemodell für diese Therapiegruppe. Bei Patienten mit ≥ 3 positiven Faktoren sollte ihrer Studie zufolge aufgrund eines erhöhten Risikos keine erneute TACE durchgeführt werden [228]. Aus statistischer Sicht spielt bei der Validierung von neu entwickelten Stagingssystemen die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Form einer Anwendung des entwickelten Modells an einem externen Kollektiv, eine entscheidende Rolle, um eine Aussage über die tatsächlichen Fähigkeiten eines Modells treffen zu können [229]. In diesem Punkt unterscheidet sich die vorliegende Arbeit wesentlich von den genannten Studien, in denen zwar prognos-

tische Parameter für Patienten unter TACE Therapie identifiziert werden konnten, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in anderen Kollektiven jedoch nicht unter Beweis gestellt wurde. 2012 veröffentlichten Pinato et al. ihren neuen Prognose Index basierend auf der sogenannten neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR), einem Biomarker für systemische Inflammation. Neben diesem Faktor hatte sich das radiologisch nachweisbare Ansprechen auf die Therapie als Prädiktor für das Überleben gezeigt [230]. Bei einer externen Validierung konnte der prognostic nutritional index (PNI) in multivariater Analyse als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden [231]. Der von Sieghart et al. publizierte ART-Score konnte ebenfalls extern getestet werden und zeigte signifikante Resultate. In diesen Score gehen eine Erhöhung der AST (GOT) > 25%, die Erhöhung des Child-Pugh Scores um einen bzw. ≥ 2 Punkte sowie der fehlende radiologische Nachweis für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie mit ein. Patienten mit einem ART Score ≥ 2.5 profitieren dabei womöglich nicht von einer zweiten TACE Intervention [232]. Die Studien von Pinato und Sieghart wurden zwar extern validiert, beschäftigen sich aber primär mit der Frage, ob eine bereits begonnene TACE Therapie fortgesetzt werden sollte. Sie berücksichtigen dafür u.a. das radiologische Ansprechen auf die Therapie und sind somit mit dem Ansatz unserer Studie, eine prätherapeutische Prognoseabschätzung zu ermöglichen, nicht vergleichbar.

Der neu entwickelte prätherapeutische Munich-TACE Score besteht aus den multivariat signifikanten Prognosefaktoren AFP, Bilirubin, Tumorausdehnung (nach BCLC) sowie Kreatinin, CRP und Quick. Hierbei haben AFP, Bilirubin und CRP (mit maximal 6 Punkten) einen besonders starken Einfluss auf die Stadieneinteilung. M-TACE konnte, nach erfolgreicher interner Testung, auf ein 71 Patienten großes externes Kollektiv angewandt werden und offenbarte auch hier nicht nur gute prognostische Fähigkeiten, sondern auch eine Überlegenheit gegenüber Staging Systemen, welche sich in anderen Studien als geeignete Modelle für TACE Patienten gezeigt hatten [103, 117, 160]. Nur dieser Nachweis der Überlegenheit rechtfertigt die geplante prospektive Weiterentwicklung des M-TACE Scores. Ein unterlegener Score wäre in dem von Staging Systemen bereits übersättigten und zunehmend unübersichtlichen HCC-Forschungsfeld ohne praktischen Nutzen gewesen. Eingeteilt in die drei Stadien des M-TACE Scores ergab sich an dem internen Münchner Kollektiv ein medianes Überleben

von 35.3, 16.9 und 8.6 Monaten. Alle drei Stadien offenbarten dabei einen statistisch signifikanten Unterschied. Gleiches galt für die Anwendung des Scores auf das externe Frankfurter Kollektiv mit einem medianen Überleben von 68.1, 12.9 und 5.6 Monaten. Am externen Kollektiv zeigte sich auch, dass die alternative M-TACE Version mit 5 Stadien („M-TACE-5“) keine ausreichende diskriminative Fähigkeit besitzt; sie wurde daher verworfen. Das Frankfurter Kollektiv wies insgesamt mehr Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien auf (M-TACE I 53.5% (Frankfurt) vs. 29.6% (München)). Das Stadium II beschreibt mit etwa 13-17 Monaten für das palliative TACE Setting relativ typische Überlebenszeiten [88]. Das auffällig lange mediane Überleben von Patienten im Stadium I des M-TACE Scores, kann als ein Zeichen dafür gewertet werden, dass der Score dazu in der Lage ist, Patienten mit einer besonders guten Prognose in einem Kollektiv zu identifizieren. Die signifikant schlechtere Überlebenszeit von 8.6 bzw. 5.6 Monaten im Stadium III würde man eher bei Patienten ohne tumorspezifische Therapie („Best supportive care“) erwarten [17], sodass postuliert werden kann, dass diese Patienten kaum quoad vitam von einer TACE profitieren.

M-TACE könnte, eine erfolgreiche prospektive Validierung vorausgesetzt, bei Patienten vor geplanter TACE Therapie zur Prognoseabschätzung eingesetzt werden. Dies würde das Management sowie Therapieentscheidungen durch die behandelnden Ärzte und die Beratung von Patienten und Angehörigen erleichtern [6]. Zudem wäre ein etablierter TACE Score hilfreich bei der Stratifizierung und Durchführung von klinischen Studien in diesem Bereich. Es wurde sogar postuliert, dass die konsequente Anwendung von HCC Staging Systemen helfen kann, die Prognose zu verbessern [233]. Unklar bleibt zunächst, ob bei M-TACE analog zum BCLC Score eine Verknüpfung der Stadien mit einer Therapieempfehlung erfolgen sollte. Während verschiedene Autoren solch einen Therapiealgorithmus als einen großen Vorteil des BCLC Scores ansehen [102], wird er auch zunehmend kritisch gesehen, da er bei zu dogmatischer Anwendung zu einem Abweichen von der onkologischen Maxime der individuellen (Tumorboard-) Therapieentscheidung führt [210]. Eine unverbindliche Entscheidungshilfe basierend auf M-TACE, ob bei einem Patienten eine TACE durchgeführt werden sollte, könnte jedoch so aussehen wie in Abbildung 45. Ein Patient, der zur Evaluation einer TACE Therapie vorgestellt wird und sich zu die-

sem Zeitpunkt im M-TACE Stadium III befindet, sollte tendenziell eher eine Sorafenib-Therapie oder BSC erhalten. Andererseits müsste bei Patienten im Stadium I kritisch überprüft werden, ob alternativ aggressivere, z.T. auch potenziell kurative Therapien noch möglich sind.

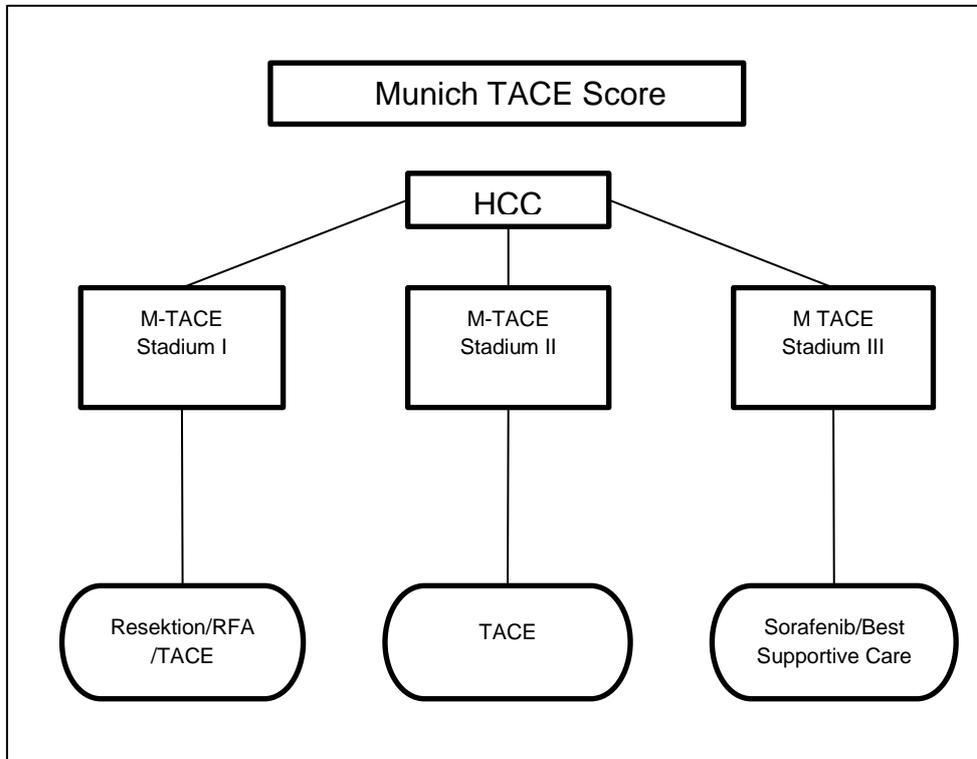


Abbildung 45: Möglicher TACE-Therapieentscheidungs-Algorithmus in Abhängigkeit von den drei M-TACE Stadien

5.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit unterliegt den typischen Limitationen einer retrospektiven Analyse. Die Erfassung des ECOG wurde in vielen Fällen nachträglich vorgenommen und unterliegt einer gewissen Subjektivität. Eine histologische Beurteilung, der aufgrund der Größe (> 1cm) verdächtigen lokalen Lymphknoten, wurde nicht durchgeführt. Auch die Pfortaderinfiltration wurde bei fast allen Patienten lediglich durch bildgebende Verfahren diagnostiziert. Die international vergleichbare INR konnte aufgrund zu vieler fehlender Werte nicht analysiert werden. Stattdessen wurde der laborabhängige Quick Wert untersucht. In der geplanten prospektiven M-TACE Studie wird daher neben Quick auch konsequent der prätherapeutische INR erhoben werden. Das externe Kollektiv beinhaltete lediglich 71 Patienten und unterliegt somit der eingeschränkten Aussagekraft von vergleichsweise kleinen Fallzahlen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die neben Sorafenib einzige palliative Therapieoption, für die ein Überlebensvorteil bei HCC Patienten gezeigt werden konnte, ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Im klinischen Alltag gestaltet sich die Identifizierung von Patienten die von einer TACE profitieren, insbesondere aufgrund der oft begleitend vorliegenden Leberzirrhose, sehr schwierig. Ein hilfreiches Instrument kann in dieser Situation die Anwendung eines passenden Staging Systems sein. Das aktuell favorisierte HCC Staging System BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) empfiehlt Patienten im intermediären Stadium B mit TACE zu behandeln. Zahlreiche Studien belegen jedoch, dass insbesondere in Patientenkollektiven mit intermediär bis fortgeschrittenen HCCs, andere Staging Systeme dem BCLC überlegen sind. Allerdings sind auch diese Staging Systeme in inhomogenen Patientenkollektiven entwickelt worden, weshalb nicht klar ist, ob sie überhaupt die für TACE Patienten relevanten Prognosefaktoren berücksichtigen. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die etablierten Staging Systeme auf ein großes TACE-Kollektiv anzuwenden und hierbei deren prognostischen Fähigkeiten zu vergleichen. Die Identifizierung von relevanten Prognosefaktoren sollte im nächsten Schritt die Entwicklung eines möglicherweise überlegenen TACE-spezifischen Staging Systems ermöglichen.

Bezüglich der wesentlichen klinischen, tumor- und leberfunktionsspezifischen Parameter, war das untersuchte Kollektiv vergleichbar mit denen anderer westlicher HCC Studien. Als wesentliche Ergebnisse der Untersuchungen an diesem Kollektiv bleiben festzuhalten:

Prognosefaktoren

In der *univariaten* Analyse wiesen die folgenden prätherapeutischen Parameter Signifikanz auf: Aszites, Anzahl der Tumorknoten, Tumorausdehnung nach BCLC, Tumorbefall (<50 vs. >50 % des Lebervolumens), Fernmetastasierung, AFP, CRP, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, GOT, GPT, LDH, Kreatinin, Quick, Albumin, das Alter der Patienten (bestes Überleben in der Gruppe der 66-71-jährigen) sowie sämtliche untersuchte Stagingssysteme mit Ausnahme von TNM.

Die *multivariate* Untersuchung identifizierte letztlich CRP, AFP, Bilirubin, Kreatinin, den Quick-Wert und die Tumorausdehnung nach BCLC als die unabhängigen Prognoseparameter für TACE Patienten. Bemerkenswert ist hier insbesondere, dass sich mit CRP und Kreatinin zwei Parameter als signifikante TACE Prognosefaktoren herausstellten, die bislang in keinem HCC Staging System Berücksichtigung finden.

Evaluation der etablierten Staging Systeme

Untersucht wurden die etablierten mehrdimensionalen HCC Staging Systeme BCLC, CLIP, GETCH, JIS und Okuda; zusätzlich die ausschließlich Tumor- bzw. Leberfunktionsparameter erfassenden eindimensionalen Systeme TNM und Child-Pugh. Bei Anwendung auf das TACE Kollektiv konnte bei den meisten Staging Systemen eine zahlenmäßige Betonung der „mittleren“ Stadien beobachtet werden. Alle genannten Staging Systeme (minimal 3, maximal 6 Stadien) funktionierten auf den ersten Blick gut: Patienten in jeweils früheren Stadien wiesen durchgehend auch eine entsprechend bessere Prognose auf. Alle Systeme bis auf TNM ($p=0.66$) zeigten als Ganzes betrachtet eine prognostisch signifikante Bedeutung. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den benachbarten Stadien nicht immer statistisch signifikant. Unter Zuhilfenahme des concordance-index (c-index) und des Akaike Information Criterion (AIC) wurde eine Rangfolge der Staging Systeme in Bezug auf ihre prognostische und diskriminative Güte erstellt. Der CLIP Score konnte sich als bestes Staging System für TACE Patienten präsentieren (c-index 0.677; 95% KI 0.628-0.725; AIC 1305). Das einzige, bereits in der univariaten Analyse nicht signifikante System TNM, lag auch in dieser Rangfolge auf dem letzten Platz (c-index 0.564 (95% KI 0.512-0.616); AIC 1348), was die Bedeutung der Leberfunktionsparameter für die Prognose von HCC Patienten hervorhebt. BCLC enttäuschte mit dem vorletzten Platz (c-index 0.597 (95% KI 0.548-0.645); AIC 1345). Modifikationsansätze mit dem Ziel einer Anpassung der Staging Systeme an die TACE spezifischen Anforderungen erbrachten keinen Erfolg: Ein Re-Arrangement der Staging Systeme brachte zwar eine Vereinfachung durch einer Reduzierung der Stadien, jedoch keine nennenswerte Verbesserung der AIC und c-index Werte. Das Hinzufügen von Prognoseparametern zu den Staging Systemen resultierte

zwar in einer Steigerung der prognostischen Güte, jedoch gleichzeitig in hochkomplexen und klinisch nicht praktikablen Modellen.

Entwicklung des M-TACE Scores

Basierend auf den multivariat signifikanten Prognoseparametern wurde ein Prognosemodell entwickelt, welches in der internen Validierung eine gute Anwendbarkeit auf das untersuchte TACE Kollektiv offenbarte. Im nächsten Schritt wurden basierend auf diesem Modell mit dem Munich-TACE Score (M-TACE) ein TACE-spezifisches Staging System konstruiert. Es können 0 bis maximal 26 Punkte erreicht werden. Einen besonders hohen prognostischen Impact (6 Punkte) besitzen dabei hohe Werte für AFP (≥ 1000 ng/ml), Bilirubin (≥ 3.1 mg/dl) und CRP (≥ 2 mg/dl). M-TACE definiert 3 Stadien. Im Stadium I (0-9 Punkte) befinden sich Patienten mit geringem Mortalitätsrisiko (medianes Überleben 35.2 Monate; 95% KI 32.4-53.9), Stadium II (10-13 Punkte) definiert ein mittleres Mortalitätsrisiko (16.9 Monate; 95% KI 13.7-21.0) und das Stadium III mit dem höchsten Mortalitätsrisiko (14-26 Punkte), war mit einem medianen Überleben von lediglich 8.6 Monaten (95% KI 5.9-11.6) vergesellschaftet. Sowohl der Gesamtscore, als auch die einzelnen Stadien untereinander waren hoch signifikant ($p < 0.0001$) bzgl. ihrer prognostischen Bedeutung. Der M-TACE Score erreichte zudem einen, den anderen Staging Systemen überlegenen AIC (1274) und c-index Wert (0.710; 95% CI, 0.673-0.748). M-TACE konnte im letzten Schritt erfolgreich auf ein externes TACE Kollektiv (Uniklinikum Frankfurt, $n=71$) angewendet werden ($p < 0.0001$). In diesem Kollektiv fiel eine Tendenz zu weniger fortgeschrittenen Tumoren und geringerer Leberinsuffizienz auf. Folgerichtig fanden sich prozentual gesehen mehr Patienten in den frühen Stadien als im Münchner Kollektiv. Das mediane Überleben lag mit 22.9 Monaten über dem des Münchner Kollektivs (16.9 Monate). Das mediane Überleben in den einzelnen M-TACE Stadien betrug 68.1 Monate (95% KI 30.9-68.1) im Stadium I, 12.9 Monate (95% KI 9.3-16.9) im Stadium II und 5.6 Monate im Stadium III (95% KI 3.0-13.2). Der Vergleich der Einzelstadien untereinander (I vs. II $p < 0.0001$; II vs. III $p = 0.015$), erbrachte erneut signifikante Werte. Die prognostische Güte objektiviert durch den c-index unterstrich die Überlegenheit von M-TACE im externen Kollektiv auch gegenüber CLIP (0.754 (95% KI 0.682-0.826) vs. 0.689 (95% KI 0.607-0.773)).

BCLC: Limitationen bei TACE Patienten

BCLC empfiehlt nur für Patienten im intermediären Stadium B eine TACE Therapie. Im klinischen Alltag werden jedoch auch Patienten in anderen BCLC-Stadien mittels TACE behandelt. Das BCLC Stadium C (BCLC Therapieempfehlung: Sorafenib) war im untersuchten TACE Kollektiv nicht mit einem schlechteren Überleben als BCLC B assoziiert. Das BCLC-System ist daher zur Prognoseabschätzung von TACE-Patienten nicht gut geeignet. Auch muss die von BCLC vorgeschlagene Allokation von Patienten zur TACE hinterfragt werden. Zum Teil bestimmen andere, als die dem BCLC-System zugrunde liegenden Parameter, die Prognose von TACE-Patienten. Der M-TACE Score überwindet dieses Problem und erlaubt eine klare Zuordnung der Patienten zu drei prognostischen Gruppen.

Ausblick

Der M-TACE-Score muss nun prospektiv validiert werden. Bei einem erneut erfolgreiche Bestehen, kann er ein wertvolles Instrument sowohl zur Stratifizierung in TACE Studien, als auch bei der Prognosestellung und Beratung von potenziellen TACE Patienten sein.

7 Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver Diseases
AFP	Alpha-Feto-Protein
AIC	Akaike-Information-Criterion
AIH	Autoimmun Hepatitis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
BALAD	Bilirubin, Albumin, AFP-L3, AFP, DCP Score
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
c-Index	concordance index
CLIP	The Cancer of the Liver Italian Program
CRP	C-reaktives Protein
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DCP	Des- γ -Carboxy-Prothrombin
DEB	Drug Eluting Bead
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GETCH	Groupe d'Etude et du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Gamma-Pyruvat-Transaminase
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus

HDV	Hepatitis-D-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
INR	International Normalized Ratio
JIS	Japan Integrated Score
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
M-TACE	Munich-TACE Score
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PAI	Perkutane Essigsäureinjektion
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PEI	Perkutane Alkoholinjektion
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PST	Performance Status
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPACE	Sorafenib or Placebo in Combination with TACE for Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma
STORM	Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TACI	Transcatheter arterial chemoinfusion
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TOCE	Transarterielle ölige Chemoembolisation
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

8 Literaturverzeichnis

1. Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, Iida S, Kanai T, Yoshii H, Nakayasu K. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1990; 107: 511-520.
2. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
3. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(10): 698-711.
4. Llovet JM, Bruix C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liv Dis* 1999; 19: 329-338.
5. Huitzil-Mendelez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Which Staging Systems Best Predict Prognosis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2889-2895.
6. op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, et al. (2012) Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Validation and Ranking of Established Staging-Systems in a Large Western HCC-Cohort. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e45066. doi:10.1371/journal.pone.0045066
7. El-Serag, Hashem B, Rudolph, K. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132(7), 2557–2576.
8. International Agency for Research on Cancer, (2008), Cancer Fact sheet. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>; Globocan.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
11. Ferlay J, Parkin, DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer* 2010; 46(4), 765–781.
12. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5), 5–16.
13. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 87–96.
14. Marrero JA, et al., NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 2002. 36(6): 1349-54.
15. Davila J A, Morgan R O, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533–539.
16. Lai CL, Lam KC, Wong KP, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma; review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47: 2746-2755.
17. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77: 2217–2222.
18. Wands J M D. Hepatocellular Carcinoma and Sex. *N Engl J Med* 2007; 357; 1974-1976.
19. Sanyal, AJ, Yoon, SK, Lencioni R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. In: *The Oncologist* 2010 15 (4), 14–22.

20. Delhaye M, Louis H, Degraef C, et al. Relationship between hepatocyte proliferative activity and liver functional reserve in human cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23 :1003–1011.
21. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986; 90: 263-267.
22. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2001; 35(3): 421–430.
23. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Therapie* 2008; 28: 1067-1077.
24. Chang M, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-1859.
25. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C–related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136:138-148.
26. Kern MA, Breuhahn K, Schuchmann M, Schirmacher P. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma: new therapeutic approaches and predictive pathology. *Pathologe* 2007; 28(4): 261-268.
27. Poon D, Anderson BO, Chen LT, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: Con-sensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111–1118.
28. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300–4308.
29. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429-431.
30. Unsal H, Yakicier C, Marcias C, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 822.
31. Adami HO, Hsing AW, McLaughling JK, et al. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int J Cancer* 1992; 51: 898–902.
32. Mayans MV, Calvet X, Bruix J et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain. *Int J Cancer* 1990; 46: 378-381.
33. Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992; 5: 509-514.
34. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factor for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993, 328: 1797-1801.
35. London WT, McGlynn K A. Liver cancer In: Schottenfield D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York, NY: Oxford University Press, 1996: 772–793.
36. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infection in men and women. *Am J Epidemiology* 2002, 155: 323-331.
37. Sorensen TIA. Alcohol and liver injury: dose-related or permissive effect? *Liver* 1989; 9: 189-197.
38. Stretz, Tacke K. Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)–Ursachen, Diagnostik und Therapie. *Gastro Up2Date* 2010; 6: 173-188.

39. Ertle, J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*, 2011. 128(10): 2436-2443.
40. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: A nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 846–854.
41. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 124 –138.
42. Donadon, V., et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*, 2010. 30(5): 750-758.
43. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, Loof L, Stal P, Wallerstedt S. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733-1741.
44. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-651.
45. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol*. 1994; 21: 1006-1011.
46. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, et al. Epidermal Growth Factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008; 299: 53-60.
47. Antony PP. Primary carcinoma of the liver: a study of 282 cases in Ugandan Africans. *J. Path* 1973; 110: 37-48.
48. Kew M C. Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis: a comparison in southern African Blacks. *Gastroenterology* 1989; 97: 136-139.
49. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska D A, et al. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16(4): 418-424.
50. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis ; and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterology* 1994; 89: 184-188.
51. Kew M C, Dos Santos H A, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4: 408-410.
52. Lodato F, Mazzella G, Festi D, Azzaroli F, Colecchia A, Roda E. Hepatocellular carcinoma prevention: a worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7239–7249.
53. Johnson PJ, Krasner N, Portmann B, Eddleston A L W F, Williams R. Hepatocellular carcinoma in Great Britain: influence of age, sex, HBsAg status, and aetiology of underlying cirrhosis. *Gut* 1978; 19: 1022-1026.
54. Japan liver cancer study group. Primary liver cancer in Japan. Report 7. *Acta Hepatologica Japonica* 1986; 27: 1161-1169
55. Ricca Rossellini S, Arienti V, Nanni O, Ugenti F, Tassinari M, Camporesi C, et al. Hepatocellular carcinoma. Prognostic factors and survival analysis in 135 Italian patients. *J Hepatol* 1992; 16: 66-72.

56. Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al., (2013) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. http://www.dgvs.de/media/S3-HCC-OL-Langversion_V1.0.pdf?bcsi_scan_7c94624add45e46=0&bcsi_scan_
57. Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, et al. Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms, *Gastroenterol*, 2010; 48: 274-288.
58. Bolog N, Andreisek G, Oancea I, Mangrau A, et al. CT and MR Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* June 2011; 20; 2: 181-189.
59. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-1042.
60. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: Pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002; 8: 749-761.
61. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956; 8: 174.
62. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022.
63. Keith E, Abdalla E. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. UpToDate.com Last literature review version 19.1: Januar 2011.
64. Fan ST, Poon RT, Yeung C, et al. Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within the Milan criteria. *Br J Surg* 2011; 98: 1292-1300.
65. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, Greig PD. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(9):2608-2614.
66. Delis SG, Bakoyiannis A, Karakaxas D, Athanassiou K, Tassopoulos N, Manesis E, Ketikoglou I, Papakostas P, Dervenis C. Hepatic parenchyma resection using stapling devices: perioperative and long-term outcome. *HPB (Oxford)*. 2009; 11(1): 38-44.
67. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 2006; 243: 229-235.
68. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-699.
69. Schwartz M, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 268-276.
70. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 1080-1086.
71. Sutcliffe R, Maguire D, Portmann B, Rela M, Heaton N. et al. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Br J Surg* 2006; 93: 11-18.
72. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8(10): 873-883.
73. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien P A. Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis. *American J Transplant* 2006; 6: 2644-2650.

74. Ohmoto, K, et al., Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(2): 223-227.
75. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-1156.
76. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328.
77. Li L, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepato-cellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(1): 51-58.
78. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Shiraki K, Fuke H, Uemoto S, Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008 247(1): 260-266.
79. Peng Z.W., et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology*, 2012. 262.689-700.
80. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
81. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25.
82. Wang P, Meng ZQ, Chen Z, et al. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome. A study based on 3011 patients in China. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34(5): 541–546.
83. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
84. Cammà C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial Chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224:47-54.
85. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007; 46(3): 474-481.
86. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the Precision V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33 : 41–52.
87. Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting Bead versus Conventional Transarterial Chemoembolization for the Treatment of HCC: a Meta-Analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 13. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12439>.
88. Shi M, Chen J A, Lin X J, Guo R P, Yuan Y F, Chen M S, Zhang J Q, Li J Q. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16(2): 264–269.
89. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010; 303:1062-1069.

90. Wible, B.C., et al., Longitudinal quality of life assessment of patients with hepatocellular carcinoma after primary transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 2010. 21(7): 1024-1030.
91. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review from the Surgeon's Perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466–486.
92. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
93. Huppert, P.E. et al. [Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?]. *Rofo* 2004; 176 (3): 375-385.
94. Soini Y, Virkajärvi N, Raunio H. Expression of p-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potential marker of prognosis. *J Clin Pathol* 1996; 49: 470-473.
95. Caruso ML, Valentini AM. Overexpression of p 53 in a large series of patients with hepatocellular carcinoma: a clinicopathological correlation. *Anticancer Res* 1999; 19: 3853-3856.
96. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34.
97. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66: 11851-11858.
98. Abou-Alfa, Amadori D, Santoro A, et al. Is sorafenib safe and effective in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis? *J Clin Oncol* 2008; 26: 217.
99. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 2009, 14: 70-76.
100. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
101. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56:918–928.
102. EASL-EORTC-clinical practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012, 56: 908-943.
103. Cho YK, Chung JW, Kim JK et al. Comparison of 7 Staging Systems for Patients With Hepato-cellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Cancer* 2008; 112: 352–361.
104. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators: A New Prognostic System for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 435 Patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-755.
105. The Cancer of the Liver Italian Program: Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 2000; 31: 840-845.
106. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002; 50: 881-885.
107. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program*. *Hepatology* 2001; 34: 529–534.

108. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31: 133-141.
109. Camma C, Di Marco V, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, et al. Survival of patients with hepa-tocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 28 (1); 62-75.
110. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124–131.
111. Kudo, M, Chung, H, Haji, S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepa-tocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004; 40: 1396–1405.
112. Chen TW, Chu CM, Yu JC, et al. Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 480–487.
113. Kondo K, Chijiwa K, Nagano M, et al. Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1534–1538.
114. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, et al. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 882–890.
115. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010, 116: 5336-5339.
116. Henderson J M, Sherman M, Tavil A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC con-sensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB*. 2003; 5: 243–250.
117. Georgiades CS, Liapi E, Frangakis C, et al. Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1619–1624.
118. Chen CH, Hu FC, Huang GT et al., “Applicability of staging systems for patients with hepa-tocellular carcinoma is dependent on treatment method-analysis of 2010 Taiwanese patients,” *The European Journal of Cancer* 2009; 45: 1630–1639.
119. Vauthey JN, Dixon E, Abdalle EK. Preatreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010; 12:289.
120. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974; 19: 716-723.
121. Harrell F E Jr, Lee K L, Califf R M, et al. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984; 3: 143-152.
122. Brown DB, Chapman WC, Cook RD et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *AJR* 2008; 190; 608-615.
123. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 169-179.
124. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary liver cancer in Japan*, Tobe, T (Eds), Springer-Verlag, Tokyo 1992. 3

125. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317:121-124.
126. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B Virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
127. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: 35-50.
128. Bosch J, Garcia-Pagan J C. Pathophysiology of portal hypertension and its complications. Oxford Textbook of Clinical Hepatology New York: Oxford University Press (1999); 653-660.
129. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962-972.
130. Lewandowski RJ. et al. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Comprehensive Imaging and Survival Analysis in a 172-Patient Cohort. *Radiology* 2010; 255: 955-965.
131. Takayasu K, Arai S, Ikai I. Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461–469.
132. Kim JH, Yoon HK, Kim SY, Kim KM, Ko GY, Gwon DI, Sung KB. Transcatheter arterial chemoembolization vs. chemoinfusion for unresectable hepatocellular carcinoma in patients with major portal vein thrombosis; *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 1291–1298.
133. Greten TF, Papendorf F, Mann P, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer*. 2005 May 23; 92(10): 1862–1868.
134. Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Jaurrieta E. A Prognostic Index of the Survival of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma after Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Cancer* 2000; 88; 50-57.
135. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, et al. Effect of Aging on Risk for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Infection: *Hepatology* 2010; 52 518-527.
136. Furuta T, Kanematsu T, Matsumata T, Shirabe K, Yamagata M, Utsunomya T, et al. Clinico-pathologic features of hepatocellular carcinoma in young patients. *Cancer* 1990; 66; 2395-2398.
137. Shijo H, Okazaki M, Koganemaru F, Higashi M, Sakaguchi S, Okumura M. Influence of hepatitis B virus infection and age on mode of growth of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2626-2632.
138. Yau T, Yao TJ, Chan P, Epstein RJ, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, Poon RT. The outcomes of elderly patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2009; 115(23): 5507-5515.
139. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C and Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312-318.
140. Stroffolini T. Etiological factor of hepatocellular carcinoma in Italy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 1-5.
141. Erhardt A, Theobald I, Petry W, Rohrborn A, Heintges T, Wettstein M, Haussinger D. Hepatocellular carcinoma: rising incidence of hepatitis C virus-associated cases at a university clinic in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 127: 2665–2668.
142. Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P, Mendes N, Silva S, Fatela N, Glória H, Mariño R, Távora I, Ramalho F and de Moura MC. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2006; 26: 680-687.

143. Yu MC, Yuan J. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 2004; 127: 72-78.
144. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index. Html
145. Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, et al. Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. [Abstract]. Presented at the 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium; Orlando, FL. January 25–27, 2008.
146. Shen H, Agarwal D, Qi R, Chalasani N, Liangpunsakul S, Lumeng L, Yoo H, Kwo P. Predictors of outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma receiving transcatheter arterial chemoembolization. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26, 393–400.
147. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2003; 90(3): 325-331.
148. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization. A multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998; 29: 129-134.
149. Doffoël M, Bonnetain F, Bouche O, et al. Multicentre randomizes phase 3 trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Eur J Cancer* 2008; 44:528-538.
150. Group d'Etude et de Traitement de Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256–1261.
151. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94, 1747–1752.
152. Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni A, et al. Segmental Transcatheter Arterial Chemoembolization Treatment in Patients with Cirrhosis and Inoperable Hepatocellular Carcinomas. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2002 Volume 13; 10: 995-999.
153. Uchida M, Kohno H, Kubota H, et al. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolisation for resectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1996; 20: 326-331.
154. Yip WM, Hung HG, Lok KH, Li KF, Li KK, Szeto ML. Outcome of inoperable hepatocellular carcinoma patients receiving transarterial chemoembolisation: a real-life retrospective analysis in a Hong Kong regional hospital. *Hong Kong Med J* 2009; 15: 339-345
155. El Khaddari S, Gaudin J L, Abidi H, Picaud G, Rode A, Souquet J C. Chemoembolization in hepatocellular carcinoma: multivariate analysis of survival prognostic factors after the first session. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26: 728–734.
156. Sacco R, Bertini M, Petrucci P, et al. Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: A cohort study. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(15): 1843–1848.
157. Ji SK, Cho YK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Multivariate Analysis of the Predictors of Survival for Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization: Focusing on Superselective Chemoembolization; *Korean J Radiol* 2008; 9: 534-540.
158. Hsin IF, Hsu CY, Huang HC, Huang YH, Lin HC, et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(6): 556-562.

159. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini G L, Gasbarrini G. Prognostic factors for survival in patients with early intermediate hepatocellular carcinoma undergoing nonsurgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre; *Gut* 2005; 54: 411–418.
160. Dhanasekaran R, Kooby D, Kim H et al. Prognostic factors for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads: a preliminary study; *HPB* 2010; 12: 174-180.
161. Martin R, Geller D, Espat J, Kooby D, Sellars M, Goldstein R, Imagawa D, Scoggins C. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatology* 2012; 59(113): 255-260.
162. Ghassan K, Abou-Alfa, Amadori D, Santoro A, De Greve A F J, Lathia C , Voliotis D, Anderson S. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4(2): 40–44.
163. Sellers MT, Huggins S, Kegley K, Pollinger HS, Shrestha R, Johnson MW, Stein LL, Citron SJ. Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Survival following Doxorubicin-eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2013. doi: 10.1016/j.jvir.2012.12.003.
164. Ueno K, Miyazono N, Inoue H. Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy Using Iodized Oil for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Evaluation of Three Kinds of Regimens and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer* 2000; 88: 1574-1581.
165. Jang MK, Lee HC, Kim IS, et al. Role of additional angiography and chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma who achieved complete necrosis following transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1074-1080.
166. Sang Hoon Jeon, M.D., Kyung Sik Park, M.D., Young Hwan Kim, M.D., Yo Sig Shin, M.D. Incidence and risk factors of acute hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma; *Korean J Gastroenterol* 2007; 50(3): 176-182.
167. Herber S, Pitton M, Mönch C, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S, Schuchmann M, Junginger T, Düber C, Otto G. Transarterial Chemoembolization (TACE) of the Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with Portal Vein Thrombosis – Experiences; *Zentralbl Chir* 2007; 132(4): 306-315.
168. Kiely J M, Rilling W S, Touzios J G, et al. Chemoembolization in patients at high risk: results and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 47–53.
169. Fan J, Wu Z Q, Tang ZY, et al. Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 28-32.
170. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JFH. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1653–1659.
171. Giannini E G, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic meaning of the presence of oesophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1378–1384.
172. Tandon P, Garcia Tsao G. Portal Hypertension and Hepatocellular Carcinoma: Prognosis and Beyond. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4(11); 1318-1319.
173. Elia C, Venon WD, Stradella D, Martini S, Brunello F, Marzano A, Saracco G, Rizzetto M. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: influence on portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23(7): 573-577.
174. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 531–535.

175. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora. Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441–1449.
176. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology*. 1998; 28: 45–49.
177. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1528–1536.
178. Carr M, Pancoska P, Branch R A. Tumor and liver determinants of prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma: a large case cohort study. *Hepatol Int*. 2010; 4(1): 396-405.
179. Sieghart W, Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Schöniger-Hekele M, Müller C, Vogel W. Single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 7: doi: 10.1002/hep.26057.
180. Kemp W, Pianko S, Nguyen S, et al. Survival in hepatocellular carcinoma: Impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 873-881.
181. Garwood ER, Fidelmann N, Hoch SE, Kerlan RK, Yao FY. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transplantation* 2013; 19: 164–173.
182. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-5742.
183. Baek KK, Kim JH, Uhm JE, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective comparison with previously known prognostic models. *Oncology* 2011; 80 (3-4): 167-74.
184. Ikeda M, Okada S, Yamamoto S, Iwata R et al. Prognostic Factors in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(11). 455–460.
185. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels: analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64: 1700–1707.
186. Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, Kim SG, Park JY, Bae HI, Yun YK, Hwang YJ. Prognostic Factors After Early Recurrence in Patients who Underwent Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2011; 103: 148–151.
187. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1856–1864.
188. Oh BS, Jang JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, Jung HS, Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013; 13: 78.
189. Goldman ND, Liu TY. Biosynthesis of human C-reactive protein in cultured hepatoma cells is induced by a monocyte factor(s) other than interleukin-1. *J Biol Chem*. 1987; 262(5): 2363–2368.
190. Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, Saeki H, Maehara Y, Sugimachi K. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus – significance as a tumor marker. *Cancer Lett* 2003; 192: 89–95.

191. Fabris C, Pirisi M, Soardo G et al. Value of serum C-reactive protein measurement in the detection of hepatocellular carcinoma superimposed on liver cirrhosis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1994; 120: 229-232.
192. Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Wu JC, Lai KH, Lo KJ. Serum C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 1567-1571.
193. Kohles N, Nagel D, Jungst D, Durner J, Stieber P, Holdenrieder S. Relevance of circulating nucleosomes and oncological biomarkers for predicting response to transarterial chemoembolization therapy in liver cancer patients. *BMC Cancer* 2011; 11 (1), 202.
194. Ychou M, Veyrac M, Hanslik B, Abouhafss M, Daures JP, Perney P, Pinto J, Bruel JM, Blanc F, Michel H. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis in 113 patients. *Bull Cancer* 1995; 82(11): 971-974.
195. Razafimahaleo A, Burtin P, Joly JP, Dupas JL, Capron-Chivrac D, Capron JP. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma. Multifactorial analysis of 84 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 1993; 17(8-9): 564-569.
196. Serra MA, Puchades MJ, Rodríguez F, Escudero A, del Olmo J A, et al. Clinical Value of Increased Serum Creatinine Concentration as Predictor of Short-term Outcome in Decompensated Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1149–1153.
197. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864–871.
198. Hsu CY; Hsia CY, Huang YH, Su CW, et al. Differential prognostic impact of renal insufficiency on patients with hepatocellular carcinoma: A propensity score analysis and staging strategy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012; 27: 690–699.
199. Akashi Y, Koreeda C, Enomoto S, Uchiyama S, Mizuno T, Shiozaki Y, Sameshima Y, Inoue K. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: an evaluation based on multivariate analysis of 90 cases. *Hepatology* 1991; 14(2): 262-268.
200. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut.* 2001; 48(1): 103-109.
201. Yang T, Zhang Z, Lu JH, Yang L, Yang G, Wu M, Yu W. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *Journal of Cancer Research and Clin Oncol* 2010; 137, 5; 739-750.
202. Kao WY, Chiou YY, Hung HH, et al. Younger Hepatocellular Carcinoma Patients Have Better Prognosis After Percutaneous Radiofrequency Ablation Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 62–70.
203. Olivo M, Valenza F, Buccellato A, Scala L, Virdone R, Sciarrino E, Di Piazza S et al. Transcatheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival rate and prognostic factors. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(7): 515-519.
204. Doan PL, O'Neil BH, Moore DT, Bernard SA. Predictors of survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 15522.
205. Grieco A, Marcocchia S, Miele L, Marmioli L, Caminiti G, Ragazzoni E, Cotroneo AR, Cefaro GA, Rapaccini GL, Gasbarrini G. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotics: functional hepatic reserve and survival. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(49): 207-212.
206. Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial Chemoembolization in Patients Not Eligible for Liver Transplantation: Single-Center Results. *AJR* 2008; 190 (4) 1035-1042.

207. Kim BK, Kim SU, Park JY, Kim DY, et al. Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2012; 32: 1120–1127.
208. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707–716.
209. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597–604.
210. Lin CT, Hsu KF, Chen TW, Yu JC, Chan DC, Yu CY, Hsieh TY, Fan HL, Kuo SM, Chung KP, Hsieh CB. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice? *World J Surg*. 2010; 34(9): 2155-2161.
211. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Sieghart W. et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology*. 2012; 263(2): 590-599.
212. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89: 2266–2273.
213. Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Trevisiani F, Cursaro C, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy for Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Case-Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3, 918-925.
214. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008; 19: 1117-1126.
215. Marrero JA, Kudo M Bronowicki JP. The Challenge of Prognosis and Staging for Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist* 2010; 4: 23-33.
216. Sala M, Forner A, Varela M, et al. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25; 171–180.
217. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al. Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. *J Gastroenterol* 2006; 41: 250–256.
218. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Comparison of the usefulness of 3 staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1764–1771.
219. Kitai S, Kudo M, Minami Y, et al. A new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: Value of the biomarker combined Japan Integrated Staging score. *Intervirology* 2008; 51; 1: 86-94.
220. Huo TI, Lin HC, Huang YH; Wu JC, et al. The model for end-stage liver disease-based Japan Integrated Scoring system may have a better predictive ability for patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Cancer* 2006; 107; 141-148.
221. Lu W, Dong J, Huang Z, Guo D, Liu Y, Shi S. Comparison of four current staging systems for Chinese patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection: Okuda, CLIP, TNM and CUPI. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008, 23; 12; 1874–1878.
222. Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 765–771.

223. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int* 2009; 29: 502-510.
224. Liang P, Dong B, Yu X, Yu D, Wang Y, Feng L, Xiao Q. Prognostic Factors for Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Percutaneous Microwave Ablation. *Radiology* 2005; 235: 299–307.
225. Yuen MF, Chan AO, Wong BC, Hui CK, Ooi GC, Tso WK, Yuan HJ, Wong DK, Lai CL. Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: Results of a comparative study in 96 Chinese patients. *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 1181–1185.
226. Huo TI, Huang YH, Lin HC, et al. Proposal of a modified Cancer of the Liver Italian Program staging system based on the Model for End-stage Liver Disease for patients with hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 975–982.
227. Sauerbrei W. The use of resampling methods to simplify regression models in medical statistics. *Applied Statistics* 1999; 48: 313-329.
228. Hiraoka A, Horiike N, Yamashita Y, Koizumi Y, Doi H, Yamamoto Y, Ichikawa S, Hasebe A. Risk factors for death in 224 cases of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(89): 213-217.
229. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 515-524.
230. Pinato DJ, Rohini DS. An inflammation-based prognostic index predicts survival advantage after transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Translational Research* 2012; 160; 146-152.
231. Pinato DJ, Nort BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *British Journal of Cancer* 2012; 106, 1439-1445.
232. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART of decision making: Retreatment with TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2013 Jan 12. doi: 10.1002/hep.26256.
233. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 22: 1118–1127.

9 Publikationen und Preise

Originalarbeiten

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Göller M, Paprottka PM, Sappl J, Steib CJ, Schmidt L, Herbst A, Paprottka P, Kolligs FT. Transarterial Chemoembolisation for Hepatocellular Carcinoma: Development and external Validation of the M-TACE Score. In Vorbereitung 2014.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Goeller M, Paprottka PM, Nickel T, Lamerz R, Steib CJ, Göke B, Kolligs FT,. Transarterial Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Re-Arrangement of 7 staging systems. In Vorbereitung 2014.

op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, Straub G, Nickel T, Rentsch M, Stieber P, Göke B, Kolligs FT. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. PLoS One 2012; 7:e45066.

op den Winkel M, Gülberg V, Weiss M, Ebeling F, op den Winkel P, Gerbes AL, Samtleben W. Akute postinfektiöse Glomerulonephritis in Assoziation mit einer durch Campylobacter jejuni verursachten Enteritis. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011; 10: 448-454.

Abstracts

op den Winkel P, Nagel D, op den Winkel M, Sappl J, Lamerz R, Zech C, Kolligs FT. Transarterielle Chemoembolisation des Hepatozellulären Karzinoms: Validierung der etablierten Staging Systeme und Konstruktion eines neuen Prognosescores. Internist 2012; 53:28.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Goeller M, Merz J, Hempe S, Paprottka PM, Haug A, Lamerz R, Steib C, Göke B, Kolligs FT. Der M-TACE Score ist dem BCLC Score in der Prognoseabschätzung von TACE Patienten überlegen: Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren. Z Gastroenterol 2013; 51: 855-1017.

Göller M, Fischer K, op den Winkel P, Merz J, op den Winkel M, Schott E, Welker M, Zangos S, Vogl T, Bechstein W, Zeuzem S, Kolligs FT, Trojan J. Sorafenib in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) bei fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom (HCC): eine retrospektive Studie an drei deutschen Leberzentren. Der Gastroenterologe 2013; 3:268.

Göller M, Fischer K, op den Winkel P, op den Winkel M, Schott E, Welker M, Zangos S, Vogl T, Bechstein W, Zeuzem S, Kolligs FT, Trojan J. Sorafenib in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation bei fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom: eine retrospektive Studie an drei deutschen Leberzentren. Internist 2013; 54:35.

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

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Sappl J, Straub G, Zech C, Stieber P, Kolligs FT. Prognosis of HCC patients treated with TACE: Validation and improvement of staging systems. Tumor Biology 2011; 32: (Suppl 1): 20.

Preise

Posterpreis der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie 2013. (Co-Autor)

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

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

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

10 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Frank Kolligs für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die wertvollen Rückmeldungen.

Von Herzen bedanken möchte ich mich bei meinem Bruder Dr. med. Mark op den Winkel für die exzellente Betreuung, Hilfe und Zusammenarbeit bei dieser Arbeit. Tausend Dank.

Ein ganz besonderer Dank gilt ferner Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für die statistische Auswertung. Ohne ihre fachliche Expertise und ihre herzliche Unterstützung, wäre die Arbeit in dieser Form sicherlich nicht zu Stande gekommen.

Ein liebster Dank gilt meiner Freundin Ann-Kathrin für ihre Liebe und Unterstützung in den letzten Jahren.

Herrn Prof. Jörg Trojan sowie Herrn Markus Goeller danke ich vielmals für die Zusammenarbeit bei der externen Validierung.

Frau Dr. med. dent. Julia Sappl und Frau Stephanie Hempe danke ich für die gute Kooperation bei der Datenerhebung.

Nicht zuletzt, sondern immer an erster Stelle, danke ich von ganzem Herzen meiner Familie. Bei meiner Mutter Monika-Maria und meinem Vater Rolf Wilhelm sowie bei meinen Geschwistern Julia, Tina, Felix, Jan und Mark, kann ich mich für den Zusammenhalt in allen Lebenslagen nicht oft genug bedanken.

Nicht zu vergessen: „Danke Roberto“.

Eidesstattliche Versicherung

op den Winkel, Philip

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Transarterielle Chemoembolisation des Hepatozellulären Karzinoms: Validierung von etablierten Staging Systemen und Entwicklung eines neuen Prognosemodells“

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.

Frankfurt am Main, den 27.10.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

