

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

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

# **Validierung der etablierten Staging-Systeme des Hepatozellulären Karzinoms**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Merve Findik

aus

München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Enrico De Toni
Mitberichterstatter:	PD Dr. Thomas Düll
	Prof. Dr. Wolfgang E. Thasler
	Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. rer. biol. hum. Daniel Nasseh
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	30.07.2020

## **Meinen Eltern**

---

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
2	Grundlagen.....	7
2.1	Hepatozelluläres Karzinom.....	7
2.2	Epidemiologie.....	7
2.3	Ätiologie und Risikofaktoren.....	9
2.4	Klinik.....	10
2.5	Diagnostik.....	11
2.5.1	Diagnosealgorithmus.....	11
2.5.2	Biopsie.....	12
2.5.3	Bildgebende Verfahren.....	13
2.5.4	Laborparameter.....	14
2.6	Etablierte Therapien des HCC.....	15
2.6.1	Kurative Verfahren.....	15
2.6.2	Palliative Therapieformen.....	20
2.7	Prognose und Stagingssysteme.....	24
2.7.1	TNM-Klassifikation.....	26
2.7.2	Child-Pugh-Score.....	27
2.7.3	Okuda-Score.....	28
2.7.4	CLIP-Score.....	29
2.7.5	BCLC-Klassifikation.....	30
2.7.6	GETCH-Score.....	32
2.7.7	JIS-Score.....	33
3	Fragestellung und Ziel.....	35
4	Material und Methoden.....	36
4.1	Datenerhebung.....	36
4.1.1	Demographische und klinische Parameter.....	38
4.1.2	Tumorassoziierte Parameter.....	40
4.1.3	Laborchemische Parameter und Therapien.....	40
4.2	Staging Systeme.....	40
4.3	Statistische Auswertung.....	41
4.3.1	Univariate Analyse.....	41
4.3.2	Multivariate Analyse.....	41
5	Ergebnisse.....	42
5.1	Patientenkollektiv.....	42

---

5.1.1	Klinische Parameter .....	42
5.1.2	Tumorassoziierte Parameter .....	44
5.1.3	Laborchemische Parameter.....	45
5.1.4	Therapien .....	46
5.1.5	Stagingsysteme .....	46
5.2	Univariate Analyse.....	48
5.2.1	Überlebenszeitanalyse Gesamtkollektiv .....	48
5.2.2	Geschlecht.....	49
5.2.3	Alter .....	49
5.2.4	Klinische Parameter .....	50
5.2.5	Tumorassoziierte Parameter .....	57
5.2.6	Laborchemische Parameter.....	65
5.2.7	Staging-Systeme .....	71
5.3	Rangfolge der Scores .....	79
5.3.1	Rangfolge nach dem c-Index .....	79
5.3.2	Rangfolge nach dem Akaike Information Criterion .....	80
5.4	Multivariate Analyse.....	80
6	Diskussion.....	81
6.1	Patientenkollektiv.....	81
6.2	Signifikante Parameter .....	81
6.2.1	Geschlecht .....	81
6.2.2	Alter .....	82
6.2.3	Ätiologie .....	82
6.2.4	Therapie .....	84
6.3	Klinische Parameter .....	85
6.4	Tumorassoziierte Parameter.....	88
6.5	Laborchemische Parameter .....	90
6.6	Staging Systeme .....	92
6.6.1	CLIP-Score.....	92
6.6.2	BCLC-Score.....	93
6.6.3	GETCH-Score.....	94
6.6.4	Okuda-Score .....	95
6.6.5	JIS-Score .....	95
6.6.6	Child-Pugh-Score.....	96
6.6.7	TNM-Klassifikation.....	97
6.7	Limitationen .....	99

---

7	Zusammenfassung und Ausblick.....	100
8	Abkürzungsverzeichnis.....	102
9	Abbildungsverzeichnis.....	104
10	Tabellenverzeichnis.....	105
11	Literaturverzeichnis.....	107
12	Danksagung.....	120
13	Eidesstaatliche Versicherung.....	121

# 1 Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein maligner Tumor, der sich meist auf der Grundlage einer zirrhotischen Leber entwickelt. Diese führt in Folge zu Leberfunktionseinschränkungen und beeinflusst neben dem Tumorstadium die Prognose des Karzinoms wesentlich. Bei der Betrachtung der dominierenden Ätiologie und bevorzugten Therapie fallen erhebliche geographische Unterschiede auf, wodurch ein einheitliches Staging des HCC und damit eine Abschätzung des medianen Überlebens in den jeweiligen Stadien erschwert wird. Das Staging des Karzinoms spielt jedoch für die Therapieplanung eine entscheidende Rolle. Es gibt eine Reihe von etablierten Staging-Systemen, wobei die prognostische Aussagekraft einer Variation unterliegt. Folglich konnte sich noch kein Staging-System als universell gültig etablieren. Ziel dieser Arbeit war eine Gegenüberstellung und Validierung der klassischen Staging-Systeme sowie das Auffinden wichtiger prognostischer Faktoren.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) lässt sich zur Gruppe der primären Lebermalignome zuordnen (1). Diese beschreiben Neoplasien, die ihren Ursprung in lebereigenen Zellen haben. Ebenfalls in diese Gruppe gehörig sind die epithelialen malignen Tumore wie das intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC), das Hepatoblastom, das Gallengangszystadenokarzinom und gemischte hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome (HCC/ICC). Zu den nicht-epithelialen malignen Tumoren gehören das epitheloide Hämangioendotheliom, das Angiosarkom, das embryonale Sarkom, das Rhabdomyosarkom und das Lymphom (2, 3).

### 2.2 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört zu den führenden malignen Tumoren und ist global die fünfthäufigste Tumorerkrankung (4). Mit einer jährlichen Sterberate von etwa 810.000 Menschen stellt das Karzinom die zweithäufigste Krebstodesursache weltweit dar (1). Die Inzidenz ist hauptsächlich von zweierlei Faktoren abhängig. Einerseits spielt die ethnische Zugehörigkeit eine Rolle, da die geographische Verteilung des Tumors sehr verschieden ist. Besonders hohe Inzidenzen findet man in Entwicklungsländern wie in Afrika (insbesondere

südlich der Sahara) oder im asiatisch-pazifischen Raum (5). Etwa 85% der HCC-Erkrankungen sind auf diese Gebiete zurückzuführen. Hier liegt die Hauptursache in der hohen Anzahl an chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen (6). In Europa und in den USA kommt das HCC seltener vor, aber auch in den Vereinigten Staaten sind eindeutig wachsende Inzidenzen zu verzeichnen (7). Dies liegt unter anderem an der steigenden Anzahl an Hepatitis-C-Virus (HCV)-Erkrankungen in den letzten 20 Jahren (8). Jedoch kann das Virus durch aktuelle Fortschritte in der Therapie des HCV anhand neu verfügbarer direkt antiviral wirkender Substanzen erfolgreich therapiert werden (9). Aber auch das Hepatitis-B-Virus hat in den letzten Jahren durch die Einwanderung von Geflüchteten aus HBV-Endemiegebieten eine neue Bedeutung für die HCC-Inzidenz in westlichen Ländern gewonnen (10). Darüberhinaus hat die Zunahme einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) bzw. einer Fettleberhepatitis (nicht alkoholische Steatohepatitis, NASH) als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms zu einer Steigerung der HCC-Inzidenz in den westlichen Ländern beigetragen (11, 12). Dahingegen konnte in Ländern mit hohen Inzidenzraten wie China oder Afrika (südlich der Sahara) eine abnehmende Inzidenz von mehr als 20% dokumentiert werden (4). Der Grund hierfür ist die flächendeckende Verbreitung und konsequentere Durchführung der Schutzimpfung gegen HBV im Kindesalter (13).

Andererseits ist das Alter ein entscheidender Faktor für die Entstehung eines HCC. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt in Ländern mit geringen Inzidenzraten bei etwa 70 Jahren (14). In Hochrisikogebieten jedoch kann es schon in jüngeren Jahren zur Erkrankung kommen (15).

Beim Vergleich zwischen den Geschlechtern treten ebenfalls gravierende Unterschiede auf. Das HCC ist beim männlichen Geschlecht das fünfthäufigste und beim weiblichen Geschlecht das neunthäufigste Karzinom. Die Inzidenz des HCC in Deutschland liegt bei 15,3/100.000 Einwohnern für Männer und bei 5,4/100.000 Einwohnern für Frauen (16). Vereinfacht kann man sagen, dass das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten, je nach geographischer Lage, zwischen 2:1 bis 4:1 variiert (17).

## 2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Durch eine Vielzahl an Studien auf diesem Gebiet konnten wichtige Aussagen über die Ätiologien und die Risikofaktoren des HCC geklärt werden.

Oft liegt ein multifaktorielles Geschehen vor, bei dem sich mehrere Faktoren additiv verhalten. Ein Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines HCC ist das Vorliegen einer Leberzirrhose, welches eine Art Präkanzerose darstellt (18). Es handelt sich also um eine langjährige Schädigung der Leber mit bindegewebigem Umbau, welcher im Verlauf zu einer Einschränkung der Leberfunktion führt. Im Rahmen der Zirrhose kommt es zu einer Erhöhung des Zellwachstums und zu Veränderungen auf Zellebene, wodurch das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms steigt (19, 20). Etwa ein Drittel der Patienten mit einer Leberzirrhose haben das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein HCC zu entwickeln (21). Bei etwa 70-90% der Patienten kann man bereits bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose nachweisen. Ursächlich hierfür sind meist chronische virale Lebererkrankungen wie das HBV und das HCV, alkoholbedingte und nicht-alkoholbedingte Lebererkrankungen (22). Weitere risikosteigernde Faktoren sind toxische Einflüsse wie Aflatoxine, vererbte Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose, primär biliäre Zirrhose, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Adipositas und Diabetes mellitus (23-26). Desweiteren ist bekannt, dass ein hepatozelluläres Karzinom auch auf der Basis einer nicht zirrhotischen Leber entstehen kann (27). Stark assoziiert sind hierfür das weibliche Geschlecht und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In solchen Fällen wird mehr zu einer chirurgischen Herangehensweise tendiert, was mit einer besseren Prognose und Überleben einhergehen kann (28). Durch die verschiedenen Risikofaktoren entstehen bedeutende regionale Unterschiede. In Hochendemiegebieten wie Asien und Afrika sind 60% der Erkrankungen auf Hepatitis-B-Infektionen zurückzuführen (4). Es sind verschiedene HBV-Genotypen bekannt, welche sich in ihrem onkogenen Potential unterscheiden. Besonders hohes Risiko für die Induktion eines Leberzellkarzinoms zeigt der HBV Genotyp C. Auch spielt die Höhe der Tumorlast eine wichtige Rolle (29). HBV-Impfungen senken hier die Zahl der HCC-Neuerkrankungen drastisch (30). Zudem kommt in diesen Regionen gehäuft das Mykotoxin Aflatoxin vor, sodass die Kontamination von Nahrungsmitteln mit Aflatoxinen eine entscheidende Rolle spielt (25, 26, 31). Aus der oft frühen und kontinuierlichen Exposition resultiert ein in der Regel jüngeres Erkrankungsalter der Patienten auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose (32-34). In den Industrienationen zählt das Hepatitis-C-Virus zu der Hauptursache für die Tumorentstehung, wobei meist eine zirrhotische Leber vorliegt (35-37). Charakteristischerweise sind dies

Patienten mit höherem Alter und schlechterer Funktion der Leber (32, 38). Desweiteren ist in den westlichen Ländern der chronische Alkoholabusus wichtig (39, 40).

## 2.4 Klinik

Die klinische Manifestation des hepatozellulären Karzinoms ist sehr unspezifisch. Je nach Ätiologie und Ausmaß des Tumors kann die Erkrankung typische Symptome aufweisen oder auch völlig asymptomatisch verlaufen. Mögliche Symptome in fortgeschrittenen Stadien sind Druckgefühl im rechten Oberbauch, Schwäche, Inappetenz, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Übelkeit, Erbrechen, Hämatemesis und Ikterus (41). Laborchemisch können erhöhte Leberparameter wie Transaminasen oder Cholestaseparameter vorkommen. Bei Patienten ohne Beschwerden wird die Erkrankung meist zufällig im Rahmen von sonographischen Routine-Untersuchungen entdeckt (42, 43). Eine Ultraschalluntersuchung mit Bestimmung des Serummarkers Alpha-Fetoprotein (AFP) wird bei Hochrisikopatienten mit bekannter Lebererkrankung (Leberzirrhose, HBV- und HCV-Infektion) in einem Intervall von 6 Monaten empfohlen (44, 45). Die Leberzirrhose, die meist im Rahmen des HCC vorkommt, bedingt eine abnehmende Leistung der normalen Leberfunktion. Folglich steigt der intrahepatische Gefäßwiderstand und es kommt zur portalen Hypertension mit Ausbildung von Ösophagus- und Fundusvarizen, Aszites und Hyperspleniesyndrom. Weitere Komplikationen sind die Entstehung einer Hepatischen Enzephalopathie (HE), eines Hepatorenales Syndrom (HRS) und eines Hepatopulmonales Syndroms (46-50). Durch die deutlichen Fortschritte in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms, wobei die meisten Innovationen in der Therapie des frühen Karzinoms zu verzeichnen sind, konnte in mehreren Studien eine Mortalitätssenkung beobachtet werden (51).

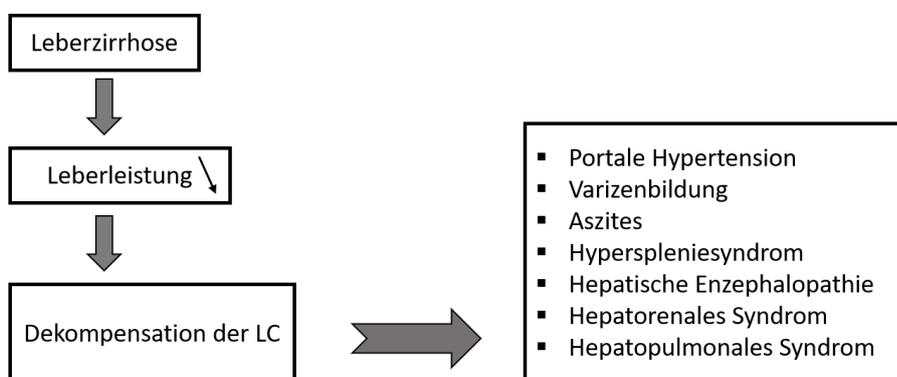


Abbildung 1: Komplikationen der Leberzirrhose

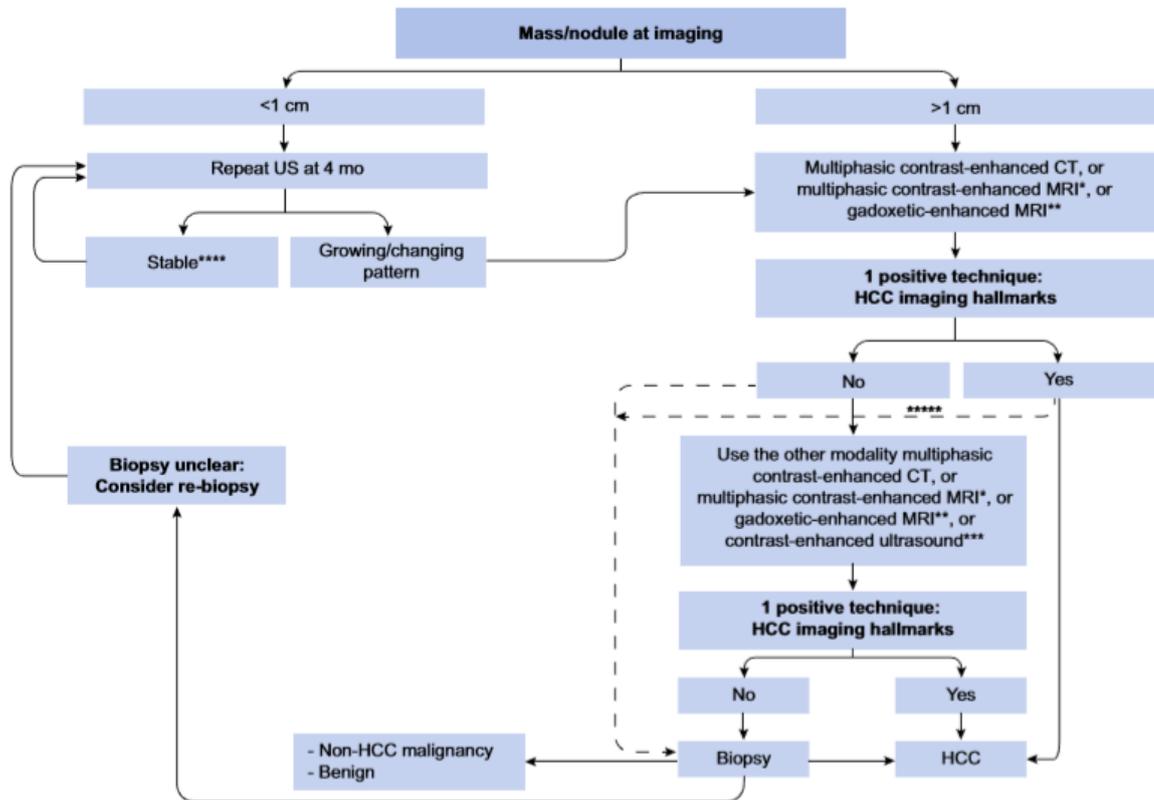
## 2.5 Diagnostik

### 2.5.1 Diagnosealgorithmus

Ein einheitliches Vorgehen bei der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms ist von entscheidender Bedeutung, da auf dieser Grundlage die nötige Therapie selektiert und eingeleitet werden kann. Um dies zu gewährleisten veröffentlichte die European Association for the Study of the liver (EASL) im Jahre 2018 die aktuellen Leitlinien für die Diagnostik und verdeutlichte diese in einem bildlich dargestellten Diagnosealgorithmus (s. Abbildung 2). Es ist wichtig, tumorverdächtige Rundherde in der Leber unabhängig von ihrer Größe abzuklären. Die möglichen diagnostischen Mittel setzen sich aus Biopsie, Bildgebung und Laborparameter zusammen. Mithilfe der Einteilung des Tumors nach seiner Größe kann man vereinfacht zwei Gruppen unterscheiden (Tumore  $< 1$  cm und Tumore  $\geq 1$  cm). Zunächst sollte als initiale Diagnostik bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden eine nicht-invasive Bildgebung erfolgen. Diese kann mittels Ultraschall, 4-Phasen Multidetektor-CT oder dynamischer kontrastmittel-verstärkten MRT durchgeführt werden (1, 52).

Nun können verschiedene Szenarien auftreten:

1. Wenn der Leberrundherd in der Bildgebung charakteristisches Verhalten für ein HCC zeigt, kann die Diagnose HCC gesichert werden.
2. Zeigt der Leberrundherd kein charakteristisches HCC-typisches Verhalten in der Bildgebung und enthält die zirrhotische Leber einen Tumor mit der Größe  $\geq 1$  cm sollte eine zweite bislang nicht verwendete Bildgebungsmodalität oder bei weiterer Unschlüssigkeit im Anschluss eine bestätigende Biopsie durchgeführt werden. Bei Tumoren zwischen 1-2 cm wo kein bioptischer Zugang möglich ist, ist die zweite alternative Bildgebung vorzuziehen.
3. Zeigt der Leberrundherd kein charakteristisches HCC-typisches Verhalten und ist die Tumorgröße  $< 1$  cm wird eine sonographische Überwachung in 4-monatigen Intervallen empfohlen. Bei stabilem Befund über einen Zeitraum von 12 Monaten kann die sonographische Überwachung auf eine halbjährlichen Kontrolluntersuchung reduziert werden.



**Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver.** \*Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. \*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. \*\*\*Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. \*\*\*\*Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. \*\*\*\*\*Optional for centre-based programmes.

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei HCC-verdächtigen Leber Raumforderungen (1)

## 2.5.2 Biopsie

Der Goldstandard zur Diagnosestellung des HCC ist die histologische Gewebeentnahme, anhand derer die Typisierung des HCC stattfinden kann (53). Die Kriterien der World Health Organization (WHO) gelten hierbei als Richtlinie (54). Wichtig ist die Abgrenzung zu Sonderformen wie beispielsweise fibrolamelläres HCC, kombiniertes HCC/ICC oder Lebermetastasen (55). Die Biopsie erfolgt üblicherweise mittels Ultraschall- oder CT-gesteuerter Stanzbiopsie. Es sollte immer dann eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt werden, wenn sich hieraus eine therapeutische Konsequenz ergibt (52, 56). Besondere Empfehlung erhält die histologische Sicherung bei Tumoren zwischen 1-2 cm, da diese im Gegensatz zur zweiten Bildgebung mit einer höheren Sensitivität und Spezifität ( $\geq 90\%$ ) einhergeht. Mögliche Komplikationen sind akute Blutungen und Stichkanalmetastasen (57). Die Sensitivität einer biopsischen Diagnosesicherung beruht neben der Lage, Größe und

dem Grad der Differenzierung des Tumors, auch auf der Erfahrung der Ärzte, sowohl des Biopsie-durchführenden Arztes, als auch des beurteilenden Pathologen (58).

Im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren ist die Biopsie aber nicht unbedingt notwendig, um die Diagnose eines HCC zu stellen. Die Bildgebung kann bei der überwiegenden Anzahl an zirrhotischen Patienten durch charakteristisches Kontrastmittel-Verhalten sehr verlässliche Resultate erbringen (s. 2.5.3 Bildgebende Verfahren).

### **2.5.3 Bildgebende Verfahren**

Bei Patienten mit Leberzirrhose stellt die Darstellung eines HCC in der Bildgebung einen Grundbaustein in der Diagnostik und Nachsorge dar. In einer nicht-zirrhotischen Leber hingegen ist eine alleinige Bildgebung zur Diagnosesicherung nicht geeignet und weitere pathologische Abklärung ist notwendig (1). Der folgende Abschnitt beschreibt die Bedeutung der Bildgebung bei Patienten mit zirrhotischer Leber.

Bei Tumoren, die größer als 1 cm sind, sind die nötigen pathophysiologischen Grundlagen gegeben, um das HCC sicher identifizieren zu können. Als bildgebende Verfahren stehen mehrphasiger kontrastmittelverstärkter Ultraschall, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Der Nachweis eines typischen Kontrastmittelverhaltens mit arterieller Hypervaskularisation und raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr ist als Diagnosesicherung ausreichend (59, 60). Diese beiden Phänomene lassen sich durch die doppelte Gefäßversorgung (Leberarterie und Pfortader) der Leber erklären. Gesundes Lebergewebe erhält seine Blutversorgung vor allem durch die Pfortader (V. portae) und krankes Lebergewebe vor allem durch die Leberarterie (Arteria hepatica). Somit lässt sich das verstärkte Signalverhalten des Tumors in der arteriellen Phase erklären, was auch als arterielle Hypervaskularisation beschrieben wird. Als „Washout-Phänomen“ oder auch als rasches Auswaschen wird hingegen die venöse Phase bezeichnet, wo das Kontrastmittel vermehrt im normalen Lebergewebe aufgenommen wird (61).

Eine Hürde stellen kleinere Tumore und gut differenzierte HCC-Läsionen dar, da diese Kontrastmitteldynamik fehlen kann (62). Durch die Durchführung einer zweiten Bildgebung kann die Spezifität der Diagnostik gesteigert werden (63). Insbesondere die Kombination aus CE-MRT und CE-CT sind zu empfehlen. Nuklearmedizinische Untersuchungen wie das PET-CT bieten keine höhere Diagnosesicherheit und werden deshalb nicht zur Standarddiagnostik gezählt (64). Außerdem kann man Diagnoseverfahren zur intrahepatischen und

extrahepatischen Ausbreitungsdiagnostik empfehlen, da das HCC in späten Stadien oft infiltratives Wachstum aufweist. Um die intrahepatische Ausbreitung des Tumors beurteilen zu können, wird aufgrund seines hohen Weichteilkontrasts das KM-MRT empfohlen (65). Die abdominale und thorakale Ausbreitung wird hingegen mit dem CT besser beurteilt.

Verfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Kontrast-Ultraschall	50–86	79–100
Kontrast-CT	44–87	95–100
Kontrast-MRT	44–94	85–100

Abbildung 3: Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren (66)

#### 2.5.4 Laborparameter

Wie bei vielen anderen soliden Tumoren exprimiert das HCC typische Serummarker anhand derer man den Verlauf der Erkrankung abschätzen kann. Diese werden oft als Tumormarker bezeichnet, wobei die Bezeichnung Tumorverlaufsmarker geeigneter wäre. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP), Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP),  $\alpha$ -Fukosidase 1 (FUCA) und Glypikan 3 (GCP-3) (67, 68). Eine klinische Relevanz und Verwendung konnten bislang nur für das AFP festgestellt werden.

Dadurch, dass diese Serummarker auch im Rahmen anderer Hepatopathien wie bei Leberzirrhose, chronischen Lebererkrankungen, Nicht-hepatozellulären Karzinomen wie intrahepatische Cholangiokarzinome, Lebermetastasen, Schwangerschaft oder Seminomen erhöht sein können, wird deren Verwendung in der Primärdiagnostik nicht empfohlen und seit der Aktualisierung der Leitlinien 2018 sind diese folglich auch nicht mehr in der Routinediagnostik enthalten (69-71). Eine Erhöhung des AFP ist aufgrund eingeschränkter Sensitivität und Spezifität in Studien für die Diagnostik eines HCC nicht immer zwingend erforderlich (72, 73). Vor allem kleine, gut differenzierte Knoten weisen oft normale oder nur gering erhöhte AFP-Werte auf (74). Auch AFP-negative Verläufe von HCC-Patienten sind laut statistischer Analysen zu verzeichnen (75, 76).

Trotz seiner diagnostisch eingeschränkten Güte kann sich in der Verlaufsdiagnostik sehr wohl eine Korrelation des AFP mit der Prognose und dem Behandlungserfolg des Karzinoms zeigen

(77, 78). Insbesondere das Glykoprotein AFP hat sich seit einem halben Jahrhundert als routinemäßig erhobener Tumorverlaufsmarker etabliert und findet sich in etwa 70% der Fälle in erhöhter Konzentration im Serum (79-81). Eine typische Bildgebung mit dem Nachweis eines erhöhten AFP-Wertes (AFP > 200 ng/ml) kann die Diagnose eines HCC somit erhärten (44). Außerdem kann das AFP als Verlaufsparemeter und zu prognostischen Zwecken nach chirurgischer Therapie (Leberresektion oder Lebertransplantation) verwendet werden, um Rezidive zu erkennen und frühzeitig intervenieren zu können (45).

## 2.6 Etablierte Therapien des HCC

Die Therapieplanung des hepatozellulären Karzinoms ist sehr komplex und bedarf einer interdisziplinären Tumorkonferenz, am besten an einem ausgewiesenen Leberzentrum (82). Die Therapieentscheidung hängt vom Stadium des Tumors als auch von Patientencharakteristika (Alter, Komorbiditäten, Zirrhose-Stadium, persönlicher Wunsch) ab. Das Ziel der bestehenden Therapiemöglichkeiten ist es, das Patientenüberleben zu verlängern. Eine Therapie soll nicht durchgeführt werden, weil sie möglich ist, sondern viel mehr mit dem Ziel, dem Patient einen therapeutischen Nutzen zu gewährleisten (83). Der in den BCLC-Score integrierte Therapiealgorithmus dient hierbei als Orientierung, wobei dies nur Empfehlungen und keine stichfesten Therapiepläne darstellen (84).

<b>Kurative Verfahren</b>	<b>Palliative Verfahren</b>
Chirurgische Resektion	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
Lebertransplantation (LTX)	Medikamentöse Tumorthherapie
Perkutane Tumorablation	

Tabelle 1: Vereinfachte Darstellung der etablierten Therapien des HCC

### 2.6.1 Kurative Verfahren

Um ein kuratives Verfahren erhalten zu können, muss der Tumor in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert werden, was in etwa 30% der Fälle vorkommt (85). Zu den prinzipiell kurativen Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des HCC zählen die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation (LTX) und die Radiofrequenzablation (RFA).

Eine besondere Rolle stellen HCC-Patienten ohne Zirrhose dar. Therapie der Wahl ist nach einer optimierten Bildgebung zur Operationsplanung eine chirurgische Resektion des tumorösen Leberanteils. Die nicht-zirrhatische Leber toleriert großzügige Resektionen um einiges besser im Vergleich zu einer zirrhatischen Leber. Gegebenenfalls kann eine neoadjuvante Behandlung mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) durchgeführt werden. In einigen Fällen ist anstatt einer chirurgischen Entfernung des Tumors eine Radiofrequenzablation möglich. Laut der Studie nach Nishikawa et al. zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieformen in Bezug auf das Gesamtüberleben (86).

Im Folgenden wird auf die Therapieoptionen bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC näher eingegangen.

### 2.6.1.1 Lebertransplantation

Bei frühen, nicht resektablen hepatozellulären Karzinomen in einer zirrhatischen Leber ist die Lebertransplantation (LTx) die Therapie der Wahl. Hierbei wird nicht nur das HCC, sondern auch die zugrundeliegende Zirrhose, die auch für die Entstehung des Tumors als Präkanzerose verantwortlich ist, behandelt. Um eine Transplantation erhalten zu dürfen, müssen bestimmte Selektionskriterien erfüllt sein. Diese werden als Milan-Kriterien bezeichnet und sind ebenfalls Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit HCC nach LTx (87, 88). Damit ein Patient innerhalb der Milan-Kriterien liegt, darf er einen Herd  $\leq 5\text{cm}$  bis maximal drei Herde  $\leq 3\text{cm}$  aufweisen (88). Außerdem sollte der Patient keine extrahepatischen Metastasen oder makrovaskuläre Invasionen haben (89, 90).

1. Tumor innerhalb der Milan Kriterien
2. Keine extrahepatischen Metastasen
3. Keine Makrogefäßinvasion

Für die Transplantation geeignet sind Patienten, die aufgrund von schlechter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium B-C) oder portaler Hypertension nicht reseziert werden können. Der MELD-Score (Model of end stage liver disease), bestehend aus den Parametern Kreatinin, Bilirubin und INR, dient der Priorisierung bei der Allokation von Lebertransplantationen. Beim HCC wird aufgrund der Dringlichkeit des Erkrankungsbildes eine Ausnahmeregelung durchgeführt, indem ein sogenannter exceptional MELD eingeführt wurde. Dieser gewährleistet, dass Patienten eine Transplantation durch zusätzliche Punktezuweisung früher

erhalten, bevor bei längerer Wartezeit ein Fortschreiten des Tumors, eine mögliche Transplantation und damit Heilung unmöglich macht. Für den Erhalt eines postmortalen Spenderorgans bei Eurotransplant ergeben sich somit Wartezeiten von ca. 6 bis 12 Monaten (91). Bei Risiko eines Tumorprogresses und damit einem Herausfallen aus der Transplantationsliste sind Bridging-Verfahren wie TACE und RFA empfohlen (92-94). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten nach LTx bei HCC liegt bei etwa 70-90% und die Rezidivrate bei unter 15% (89, 95). Das Vorhandensein von mikrovaskulären Invasionen, Satellitenherden und die Tumorausdehnung beeinflussen das Rezidivrisiko (90).

### **2.6.1.2 Resektion**

Die Resektabilität des HCC wird durch interdisziplinäre Beratung unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Leberfunktion, dem Grad der portalen Hypertension und Gefäßinvasion festgelegt (1, 96). Patienten in gutem klinischen Allgemeinzustand mit erhaltener Leberfunktion (Child-A-Zirrhose) stellen potentielle Kandidaten für eine chirurgische Entfernung des Tumors dar (BCLC-Stadium 0 und A). Eine besondere Empfehlung gilt für Patienten ohne zirrhotische Leber mit solitärem Tumor und ohne Gefäßinvasion, da größere Resektionen von einer gesunden Leber um einiges besser toleriert werden und mit weniger Komplikationen einhergehen (97).

Je nach Tumorbefall der Leber und funktioneller Reservekapazität des verbleibenden Leberanteils werden verschiedene Resektionsverfahren unterschieden wie u.a. rechte bzw. linke Hemihepatektomie, Mehrsegmentresektion, anatomische Monosegmentresektion, atypische Resektion und Keilresektion. Ziel der Resektionsverfahren ist eine R0-Resektion d.h. Entfernung des Tumors im Gesunden ohne mikroskopische oder makroskopische Tumorrreste.

Gründe, die gegen eine mögliche Resektion sprechen sind extrahepatische Tumormanifestation, Tumorbefall aller drei Lebervenen, fehlende funktionelle Reservekapazität der Leber sowie Komorbidität des Patienten (96). Das Hauptproblem der Leberresektion in zirrhotischer Leber ist die hohe Rezidivrate, welche mit 60-90% die häufigste Todesursache ist (98). Prognostische Faktoren, die ein Tumorrezidiv herbeiführen können, sind der Residualtumorstatus, AFP > 1.000 µg/l, die Gefäßinvasion und die Tumorgröße (> 5cm) mit Differenzierungsgrad des Tumors (99-104). Die 5-Jahresüberlebensrate nach Resektion innerhalb der Milan-Kriterien beträgt etwa 70% (1, 105, 106).

### 2.6.1.3 Perkutane Ablationsverfahren

In den letzten 30 Jahren wurden verschiedene Methoden der perkutanen chemischen oder thermalen Tumorablation entwickelt und klinisch getestet (1, 107). Die Tumorablation führt zu einer Destruktion des Tumors durch Injektion von Chemikalien (Ethanol oder Essigsäure) oder Durchführung von extremen Temperaturmodifikationen (Radiofrequenz, Mikrowellen, Laser oder Kryoablation). Als häufigste angewendete Methode in unserem Patientenkollektiv wird in dieser Arbeit der Fokus auf die Radiofrequenzablation (RFA) gelegt.

Die RFA wurde in den 1990er Jahren eingeführt und hat die Perkutane Ethanolinjektion (PEI) als Standardmethode der perkutanen Lokalablation abgelöst (108, 109). Bei der PEI wird sonographisch oder computertomographisch reiner Alkohol in den Tumor injiziert und somit eine Tumorschämie herbeigeführt. Die RFA hingegen bedient sich Radiofrequenzwellen, die eine Tumordestruktion gewährleisten. Im Vergleich zur PEI sind bei der RFA weniger Sitzungen erforderlich, die Rate kompletter Ablationen höher und Rezidivraten niedriger. Nachteilig sind die höheren Kosten und die beschränkte Anwendbarkeit bei größeren Tumoren zu nennen. Dennoch wurde in vielen Studien die Überlegenheit der RFA gegenüber der PEI in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt (110-112).

Die RFA ist ein sicheres und relativ komplikationsarmes Verfahren mit einer Mortalität von 0,5% (113). Durch die, in den Tumorherd eingeführten Nadelelektroden, wird das Gewebe durch Radiofrequenzwellen auf bis zu 105 ° Celsius erhitzt und somit der Tumor hitzebedingt zerstört (114). Es handelt sich um eine selektive Zerstörung des malignen Tumors (Koagulationsnekrose) unter Schonung vitalen Lebergewebes (115). Ein prognostisches Kriterium stellt vor allem die Tumorgöße dar. Die RFA sollte insbesondere bei Patienten mit HCC-Tumoren unter 3 cm, die für eine chirurgische Resektion nicht geeignet sind oder mit hoher Komorbidität assoziiert sind, durchgeführt werden (BCLC-Stadium 0 und A) (116). Im Einzelfall können auch Herde bis 5 cm von der RFA profitieren. In relativ aktuellen Studien wird empfohlen bei Tumoren > 3cm der RFA eine Chemoembolisation vorzuschalten, da dies zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt. Bei Tumoren < 3cm ist dies hingegen nicht erforderlich (117). Die 5-Jahesüberlebensrate liegt bei etwa 48% (115).

Die RFA wird unter anderem auch als Bridgingverfahren und Verfahren zum Down-Staging vor einer Lebertransplantation verwendet. Eine längere Wartezeit vor Lebertransplantation stellt ein hohes Risiko dar, durch Tumorprogression aus der Warteliste zu fallen (91). Durch ein Down-Staging wird gewährleistet, dass der Tumor innerhalb der Milan-Kriterien bleibt. Es

gibt jedoch noch keine eindeutige Studienlage, ob daraus auch ein signifikanter Überlebensvorteil resultiert.

#### 2.6.1.4 RFA vs. Resektion

Wie in der Tabelle 1 ersichtlich konkurriert in einigen kurativen Therapieempfehlungen die RFA mit der Resektion.

Laut einer Metaanalyse von Chan et al. sind nach einer RFA höhere Lokalrezidivraten zu erwarten als nach einer Resektion. Allerdings zeigt sich damit kein signifikanter Überlebensnachteil im Hinblick auf das 1-, 3- und 5- Jahresüberleben (s. Tabelle 2). Ähnlich verhält sich der Vergleich der Überlebensraten bei der Behandlung von Rezidiven nach Leberteilresektion. Auch hier weisen beide Therapiemethoden vergleichbare Überlebensraten auf (118).

	<b>1-Jahres- Überleben</b>	<b>3-Jahres- Überleben</b>	<b>5-Jahres- Überleben</b>
<b>Nach Resektion</b>	94,95 %	81,09 %	60,41%
<b>Nach RFA</b>	90,93%	72,24%	50,54%
<b>Re-Resektion nach Leberteilresektion</b>	89,7%	56,5%	35,2%
<b>Re-RFA nach Leberteilresektion</b>	83,7%	41,3%	29,1%

Tabelle 2: 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion und RFA (118)

Bei genauerem Betrachten der Komplikationsraten nach RFA und Resektion fällt auf, dass die RFA, aufgrund ihres minimal-invasiven Charakters, mit weniger Risiken verbunden ist. Dabei ergibt sich eine Komplikationsrate von 6,58 % bei der RFA und 28,21% bei der Resektion (119). Auch zu erwähnen sind bei der RFA der kürzere Krankenhausaufenthalt und die reduzierten Kosten (82).

Die Entscheidung, ob eine RFA oder eine Resektion durchgeführt werden sollte, hängt im Endeffekt von vielen einzelnen Faktoren ab und erfordert ein genaues Abwägen von einem interdisziplinären Team. In den aktuellen Leitlinien stehen beide Methoden zur Therapie kleinerer HCC-Herde gleichberechtigt nebeneinander (96).

## 2.6.2 Palliative Therapieformen

Die überwiegende Mehrheit der Patienten weist bei der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes HCC auf und kann somit meist nur noch palliative Behandlung erhalten (72). Zu den palliativen Therapieformen mit Verbesserung der Überlebenszeit zählen die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und der Einsatz einer medikamentösen Tumorthherapie wie Sorafenib.

### 2.6.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist bei Patienten im intermediären HCC-Stadium mit großen oder multiplen Tumorknoten ohne extrahepatische Metastasierung indiziert (BCLC B). Als Voraussetzung zählen ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0) und eine ausreichende Leberfunktion (Child A-B) (120). Auch vor Durchführung einer chirurgischen Resektion oder Lebertransplantation ist die TACE die Methode der Wahl zum Downstaging des Tumors mit einem signifikant längeren Überleben (121-123). Hauptkontraindikation sind u.a. Pfortaderthrombose, portosystemische Anastomosen und hepatofugaler Blutfluss (114), da es bei fehlender portaler Leberperfusion nach arterieller Embolisation zum Leberversagen kommen kann (124).

Die Blutversorgung des tumorösen Areals erfolgt aufgrund der arteriellen Neovaskularisationen vor allem aus der A. hepatica während das normale Lebergewebe überwiegend aus der Pfortader perfundiert wird (125). Diese Tatsache ermöglicht, nach angiographischer Darstellung des Leberparenchyms, die Katheter gestützte selektive intraarterielle Applikation von Zytostatika u.a. Anthrazykline wie Doxorubicin und Epirubicin, Mitomycin C oder Cisplatin (126). Meist werden diese mit dem öligen Kontrastmittel Lipiodol als Emulsion bzw. Trägersubstanz verabreicht. Anschließend wird eine Embolisation des betroffenen Areals durchgeführt. Häufig verwendete Embolisate sind Gelfoam-Partikel und Polyvenyl-Alkohol-(PVA)-Partikel, welche die Blutzufuhr des Tumors unterbinden und ggf. mit zeitgleicher Applikation eines Chemotherapeutikums hohe Konzentrationen von diesem im Tumor bewirken. Durch die lokale Zytostatikakonzentration und die Gefäßokklusion der tumorversorgenden Arterie kommt es somit zu einer Teilnekrose des Tumorgewebes und langfristig zu einer arteriellen Devaskularisation des Tumors mit Wachstumsverlangsamung (126). Je nach Anzahl und Größe der Herde sind eine oder mehrere TACE-Behandlungen notwendig.

Die Verlaufskontrolle sollte 1-3 Monate nach TACE mittels kontrastmittelverstärkter CT oder MRT erfolgen (127). Anhand der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) und der EASL-Kriterien (European Association for the Study of the Liver) kann das Therapieansprechen nach TACE beurteilt werden (128). Entscheidend hierbei ist die Größenveränderung des Tumors, was anhand der RECIST-Kriterien ermittelt werden kann (s. Tabelle 3). Auch bedeutend ist die Vitalität des Tumors, welches in der Bildgebung beispielweise mittels KM-CT beurteilt werden kann (129). Die Kombination aus Größenveränderung des Tumors und Tumurvitalität können zur Erfolgsbeurteilung herangezogen werden.

Im Allgemeinen wird die TACE gut toleriert, mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Schmerzen, Übelkeit und Fieber. Durch den Einsatz der TACE kann ein Überlebensvorteil und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden (130, 131). Die Prognose bestimmenden Faktoren nach TACE beinhalten Leberfunktion, Tumorstadium, Tumortyp und Portalveneninfiltration (132-134). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt etwa 35% (135).

Eine besondere Methode stellt die Drug-Eluting-Beads-TACE (DEB-TACE) dar, wobei Doxo- oder Epirubicin von Mikrosphären verzögert in das umgebende Gewebe freigesetzt werden. Damit wird die Toxizität der Therapie reduziert und ein höheres Überleben erhofft (114).

<b>Therapieansprechen</b>	<b>Vergleich zur vorherigen Bildgebung</b>
Komplette Remission (CR)	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen
Partielle Remission (PR)	≥ 30 % Reduktion
Stable Disease (SD)	Weder PR noch PD
Progressive Disease (PD)	≥ 20 % Erhöhung oder neue Tumorläsionen

Tabelle 3: RECIST-Kriterien (136)

### **2.6.2.2 Radioembolisation/selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

Im Unterschied zur TACE ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT) eine Kombination aus interstitieller Hochdosis-Strahlentherapie und einer arteriellen Mikroembolisation. In dieser nuklearmedizinischen minimalinvasiven Methode werden kleine radioaktive Kügelchen

(Mikrosphären) in das arteriell durchblutete Tumorgewebe eingebracht. Zur Verwendung kommen Yttrium-90- $\beta$ -Strahler, die mit einer hohen Strahlendosis die Tumorzellen effektiv zerstören (114).

Eine besondere Empfehlung gilt für Patienten mit HCC und Pfortaderthrombose, da die Embolisierungseffekte bei SIRT relativ gering sind (137, 138). Die Wirksamkeit der SIRT wurde in Studien untersucht und ergab einige vielversprechende Ergebnisse (137, 139, 140). Eine andere Ansicht vertritt die SIRveNIB-Studie von Chow et al., die keinen prognostischen Überlebensvorteil der SIRT im Vergleich zu einer medikamentösen Tumorthherapie (Sorafenib) sehen konnten (141). Eine weitere randomisierte Analyse bestehend aus 40 Patienten verglich die Kombinationstherapie bestehend aus einer SIRT mit anschließender Sorafenib-Therapie mit einer alleinigen Sorafenib-Gabe, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen eruiert werden konnte (142).

### **2.6.2.3 Sorafenib**

Das HCC hat ein ausgesprochen schlechtes Ansprechen auf Chemotherapeutika und gehört somit zu den am meisten chemoresistenten Tumorarten (143, 144). Folglich wurde bis vor etwa 10 Jahren keine medikamentöse Tumorthherapie empfohlen. Im Herbst 2017 konnte erstmals eine palliative Systemtherapie mit dem oralen Multi-Kinase-Hemmer Sorafenib bei Patienten in gutem bis leicht reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) mit extrahepatischer Tumormanifestation oder vaskulärer Invasion angeboten werden. Es ist aber eine ausreichende Leberfunktion (maximal Child-Pugh A) notwendig, um eine bestmögliche Wirkung der Therapie zu erreichen. Laut mehrerer Studien und Analysen ist bei schlechterer Leberfunktion wie Child-Pugh B eine symptomatische Sorafenib-Therapie nicht mehr ganz zu empfehlen (145-147). In diesen Fällen ist die „best-supportive-care (BSC)“ die einzig verbleibende Option. Die Wirkung von Sorafenib ist durch eine Hemmung der Proliferation der Tumorzellen und Induktion einer Apoptose gekennzeichnet. Durch die Toxizität der Therapie treten zahlreiche Nebenwirkungen auf wie Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und arterielle Hypertonie (106). Inwieweit man bei Auftreten von Nebenwirkungen die Therapie fortsetzt, ist von mehreren Parametern wie Klinik und Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Interessanterweise wurde in einer Studie von Reig et al. mit 147 zu analysierenden Patienten festgestellt, dass auftretende dermatologische Nebenwirkungen bei Patienten mit 60-tägiger Sorafenib-Therapie anders als vermutet mit einem besseren Überleben einhergehen (148).

Empfohlen sind Verlaufskontrolluntersuchungen bestehend aus radiologischer Kontrolle und klinischen und laborchemischen Parametern alle 2-4 Wochen.

Eine Alternative zu Sorafenib und ebenfalls eine first-line-Therapie stellt der Multikinase-Inhibitor Lenvatinib dar, der in der Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC überzeugen konnte. Die second-line-Therapie stellt der Multikinase-Inhibitor Regorafenib dar (149-152).

Eine weitere Studie testete die Einsetzbarkeit von Nivolumab, einem PD1-Immun-Checkpoint-Inhibitor (Programmed Cell Death-1-Inhibitor). Nivolumab ist bereits bei Patienten mit Melanom, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, Nierenzellkarzinom und klassischen Hodgkin-Lymphom zugelassen. Nun wurde in der CheckMate-040 Studie der Einsatz von Nivolumab bei fortgeschrittenem HCC getestet. Das Medikament wurde in der Zweitlinie bei mit Sorafenib vorbehandelten wie auch in der Erstlinie bei Sorafenib-naiven Patienten eingesetzt. Die ersten Resultate erweisen sich als vielversprechend, sowohl bei den Patienten mit als auch bei denen ohne Sorafenib-Vorbehandlung (153, 154). In den USA ist der Checkpoint-Inhibitor bereits in der Therapie des HCC zugelassen.

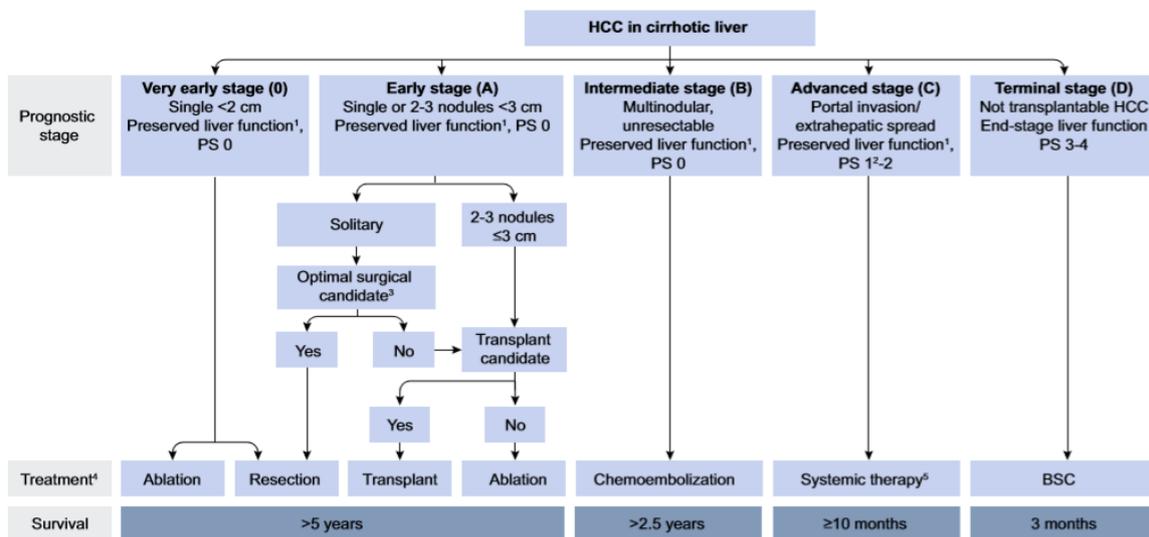


Abbildung 4: Behandlungsstrategie HCC, modifiziert nach BCLC (1)

## 2.7 Prognose und Stagingssysteme

Insgesamt betrachtet hat das hepatozelluläre Karzinom aufgrund seiner raschen Progredienz eine eher schlechte Prognose. Doch aufgrund der besseren Diagnosemöglichkeiten kann heutzutage das hepatozelluläre Karzinom früher erkannt und somit auch besser therapiert werden (155). Das mediane Überleben liegt inzwischen bei etwa fünf Jahren und ist damit etwa doppelt so hoch wie vor 20 Jahren (106). Die zugrundeliegende Lebererkrankung ist häufig der limitierende Faktor in Bezug auf die Lebenserwartung. Klassifikationssysteme sind eine essenzielle Grundlage für die Einschätzung des Tumorstadiums und die Auswahl therapeutischer Optionen. Sie dienen ebenfalls der Prognoseabschätzung bei Patienten, die sich mit der Erstdiagnose eines HCC vorstellen.

Betrachtet man die unterschiedlichen Staging-Systeme für das HCC fällt auf, dass diese unter anderem zwei Prognoseparameter behandeln, nämlich das Tumorstadium und die Leberfunktion. Das liegt daran, dass die Prognose des HCC von diesen beiden Faktoren abhängig ist (156). Sowohl die TNM-Klassifikation als auch der Child-Pugh-Score sind unimodale Klassifikations-Systeme, d.h. die TNM-Klassifikation berücksichtigt nur onkologische Faktoren und der Child-Pugh-Score lediglich die Leberfunktion. Anders verhält es sich mit den restlichen Staging-Systemen, die durch die multimodale Berücksichtigung beider Parameter an Bedeutung gewonnen haben. Hier werden Leberfunktionsparameter gemeinsam mit dem Tumorgeschehen beurteilt. Zu den etablierten Systemen zählen Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Klassifikation, GETCH-Score und JIS-Score.

Im Jahr 2012 wurde bei der Suche nach einem multivariat signifikanten Prognosemodell der Munich-TACE-Score entwickelt. Basierend auf einer retrospektiven Analyse von 186 Patienten am Klinikum der Universität München wurden die etablierten Staging-Systeme evaluiert und unabhängige prognostische Faktoren identifiziert. Hierzu zählen AFP, Bilirubin, CRP, Kreatinin, Quick und die BCLC-Tumorausdehnung, welche den M-TACE-Score bilden. Bei der Prognoseabschätzung von TACE-Patienten war der M-TACE-Score dem BCLC-Staging System überlegen (157).

Die Variabilität der Aussagekraft der Staging-Systeme basiert ebenfalls auf der regional unterschiedlichen Verbreitung der Risikofaktoren. In verschiedenen Ländern herrschen heterogene epidemiologische Verhältnisse für das HCC, sodass bisher kein universell anerkanntes ideales Staging-System entwickelt wurde (44, 158). In den nächsten Jahren ist selbst verständlicherweise eine Weiterentwicklung der bestehenden Klassifikationssysteme nötig. Mit seiner prognostischen Aussagekraft hervorzuheben ist jedoch die BCLC-

Klassifikation (159, 160). Das Besondere an diesem System ist, dass die klinische Therapieentscheidung mit integriert ist und somit stellt diese auch die Grundlage für die EASL-Leitlinie dar (1). So wird jedem Tumorstadium ein Therapievorschlag zugeordnet (97). In einer multivariaten Analyse von Grieco et al. 2005 wurden Prädiktoren für das Überleben von Tumorpatienten analysiert. Statistische Signifikanz zeigte unter anderem die Portalvenenthrombose, das AFP, der Bilirubinwert und die Tumorgöße. Bis auf den AFP-Wert sind die genannten Faktoren im BCLC-System enthalten (161).

Staging-Systeme	Tumorstadium	Funktion der Leber	Performance Status
<b>TNM</b>	- Anzahl und Größe der Tumorknoten - Gefäßinvasion - Lymphknotenmetastasen - Fernmetastasen		
<b>Child-Pugh</b>		- Albumin - Bilirubin - Quick - Aszites - Hepatische Enzephalopathie	
<b>Okuda</b>	< / > 50% Leberbefall	- Albumin - Bilirubin - Aszites	
<b>CLIP</b>	- < / > 50% Leberbefall - Anzahl der Tumorknoten - Pfortaderthrombose - AFP	<i>Child-Pugh-Score</i>	
<b>BCLC</b>	- Anzahl und Größe Tumorknoten - Metastasierung - Pfortaderthrombose - <i>Okuda-Score</i>	- <i>Child-Pugh-Score</i> - Portale Hypertension - Bilirubin	ECOG
<b>GETCH</b>	- Pfortaderthrombose - AFP	- Bilirubin - Alkalische Phosphatase	Karnofsky
<b>JIS</b>	<i>TNM-Klassifikation (LCSGJ)</i> - singulär - Tumorknoten < 2cm - Gefäßinvasion - Lymphknotenmetastasen - Fernmetastasen	<i>Child-Pugh-Score</i>	
<b>M-TACE</b>	- <i>BCLC-Tumorausdehnung</i> - AFP	- Bilirubin - CRP - Kreatinin - Quick	

Tabelle 4: Überblick über die Staging-Systeme

### 2.7.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wurde 1943 bis 1952 zur Klassifikation von malignen Tumoren entwickelt und wird seit 1950 von der International Union Against Cancer (UICC) weitergeführt und in regelmäßigen Abständen korrigiert und aktualisiert. Die aktuellste Auflage ist die achte Auflage, welche im Jahre 2016 erschien (162). Die drei Buchstaben TNM stehen für:

<b>T</b>	Tumor	Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors
<b>N</b>	Nodus	Befallstatus regionärer Lymphknoten
<b>M</b>	Metastasen	Vorhandensein von Fernmetastasen

Durch die Klassifizierung des Tumors nach diesen Parametern kann der Tumor in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Bei vielen anderen Tumoren hat sich die TNM-Klassifikation als nützliche Einteilung etabliert. Kritisch zu beurteilen ist dieses System jedoch beim HCC, da Leberfunktionsparameter völlig unberücksichtigt bleiben (53). In Studien konnte gezeigt werden, dass die TNM-Klassifikation in Bezug auf die prognostische Aussagekraft anderen Scores unterlegen ist (18).

	<b>TNM-Klassifikation</b>
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
<b>T2</b>	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Primärtumore (alle < 5cm)
<b>T3a</b>	Multiple Primärtumoren > 5cm ohne Gefäßinvasion
<b>T3b</b>	Solitärer Tumor oder multiple Tumoren > 5 cm mit Gefäßinvasion
<b>T4</b>	Tumor mit Infiltration benachbarter Organe (ausgenommen Gallenblase)
<b>NX</b>	Nicht beurteilbar
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>MX</b>	Nicht beurteilbar
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
	<b>Stadien</b>
<b>Stadium I</b>	T1, N0, M0
<b>Stadium II</b>	T2, N0, M0
<b>Stadium III</b>	T3, N0, M0 oder T4, N0, M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T, N1, M0 oder jedes T, jedes N, M1

Tabelle 5: TNM-Klassifikation UICC 2016

## 2.7.2 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score geht auf die Erstautoren Dr. C. G. Child und Dr. J. G. Turcotte im Jahre 1964 sowie die Modifikation durch R. N. Pugh im Jahre 1973 zurück. Der Grad der Leberzirrhose wird nach Child-Pugh in die Stadien A bis C eingeteilt, wobei klinische Parameter wie Aszites und Enzephalopathie und Laborparameter wie Bilirubin, Albumin und Quick berücksichtigt werden. Es werden nach der Summierung der Punkte drei Stadien unterschieden, wobei Patienten mit 5-6 Punkten dem Stadium A, mit 7-9 Punkten dem Stadium B und mit 10-15 Punkten dem Stadium C zugeordnet werden (163). Dieses Staging-System lässt tumorspezifische Parameter komplett außer Betracht und ist somit als Prognose und Staging-System für das HCC nicht ganz geeignet (164). Im dritten Stadium ergibt sich eine eingeschränkte Lebenserwartung mit einer 1- Jahres-Überlebensrate von etwa 45% (165). Dies liegt vor allem an den zahlreichen Komplikationen der eingeschränkten Leberfunktion wie beispielsweise die portale Hypertension mit Ösophagusvarizenblutungen und Aszites.

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dL)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum (mg/dL)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Quick in %	> 70	70 - 40	< 40
Aszites (US)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	> Grad II

Punkte	Stadium
5 – 6	A
7 – 9	B
10 – 15	C

Tabelle 6: Kriterien und Stadieneinteilung nach Child-Pugh

### 2.7.3 Okuda-Score

Im Jahre 1985 wurde mit dem Okuda-Score das erste multidimensionale Staging-System entwickelt. Es unterscheidet drei HCC-Stadien und beinhaltet neben der Tumorgröße auch drei wichtige Leberfunktionsparameter wie Albumin, Bilirubin und Aszites (166). In einer Kohorte von 850 Patienten wurden retrospektiv Daten erhoben und Aussagen über die prognostische Güte getroffen. Bei unbehandelten Patienten wurde die mittlere Überlebensrate mit 1,6 Monaten angegeben. Bezogen auf die Stadien I, II und III wären dies 8,3, 2,0, 0,7 Monate Überleben (46). Ein Pluspunkt für dieses Staging-System wäre die einfache klinische Anwendbarkeit. Auch wenn erstmals die Tumorgröße zur Leberfunktion mit einbezogen wird, fehlen diesem Staging-System jedoch weitere wichtige Einflussfaktoren wie die vaskuläre Invasion, Pfortaderthrombose, Lymphknoten- und Fernmetastasen und die Tumormorphologie (uninodular, multinodular, diffus) (166). Darüberhinaus werden in diesem System Tumore unter 50% Tumorgröße, die keine weiteren laborchemischen Veränderungen (Albumin, Bilirubin) oder Aszites aufweisen nicht weiter differenziert. Somit ist die Aussagekraft für HCC-Patienten in frühen Stadien nicht differenziert genug und folglich eingeschränkt (18, 161, 167), wohingegen sich die prognostische Güte bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien besser verhält (168).

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

Tabelle 7: Kriterien und Stadieneinteilung nach Okuda

## 2.7.4 CLIP-Score

Der CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program) wurde 1998 auf der Grundlage einer retrospektiven Studie mit 435 HCC-Patienten aus 16 italienischen Institutionen entwickelt. Der Score beinhaltet die Leberfunktion, da ein Kriterium das Stadium nach Child-Pugh darstellt. Außerdem mitinbegriffen sind tumorspezifische Parameter wie Tumormorphologie, AFP und Pfortaderthrombose. Nach Addierung der Punkte in allen 4 Gruppen kann man zwischen 0 und 6 Punkte erreichen und somit in 7 Gruppen unterteilt werden. Eine externe Validierung des Scores wurde zwei Jahre nach der Veröffentlichung von derselben Forschergruppe in einer prospektiven Studie mit 196 Patienten durchgeführt (169). In vielen Studien wurde die Überlegenheit des CLIP-Scores im Vergleich zum Okuda-Score nachgewiesen (169-171). Vor allem bei Patienten in palliativer Situation und nicht-chirurgischem Ansatz ist dieser Score anderen Systemen überlegen (158, 172). Auch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) bestätigt diese Tatsache und empfiehlt den CLIP-Score für das Staging des HCC (173).

Kriterien	Score
<b>Child- Pugh-Stadium</b>	
<b>A</b>	0
<b>B</b>	1
<b>C</b>	2
<b>Tumor-Morphologie</b>	
<b>Uninodular und Ausbreitung &lt; 50%</b>	0
<b>Multinodular und Ausbreitung &lt; 50%</b>	1
<b>Massiv und Ausbreitung &gt; 50%</b>	2
<b>AFP</b>	
<b>&lt; 400 ng/ml</b>	0
<b>&gt; 400 ng/ml</b>	1
<b>Pfortaderthrombose</b>	
<b>Nein</b>	0
<b>Ja</b>	1

Tabelle 8: Kriterien des CLIP-Score

### 2.7.5 BCLC-Klassifikation

Die BCLC-Klassifikation wurde 1999 von Llovet et al. veröffentlicht und integriert weitere wichtige Faktoren, die für die Prognostik eine Rolle spielen. Patienten werden unterteilt nach Tumorstadium (Tumorgröße, Anzahl der Tumorknoten, vaskuläre Invasion und Metastasen), Leberfunktion (Child-Pugh-Score, portale Hypertension und Bilirubin), Performance-Status (PST) nach ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group) und Okuda-Score (160). Die Besonderheit bei diesem Staging-System besteht darin, dass zum ersten Mal auch evidenzbasierte Therapieempfehlungen in das Klassifikationssystem integriert sind (158). Patienten werden nach Tumorstadium, Leberfunktion und Allgemeinzustand in fünf Gruppen aufgeteilt: sehr frühes, frühes, mittleres, fortgeschrittenes und End-Stadium. Im sehr frühen Stadium (Stadium 0) ist die Resektion, im frühen Stadium (Stadium A) die Lebertransplantation, Radiofrequenzablation oder die perkutane Ethanolinjektion die Therapie der Wahl. Im mittleren Stadium (Stadium B) dominiert die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und im fortgeschrittenen Stadium (Stadium C) die systemische Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib. Im End-Stadium (Stadium D) wird nur noch rein symptomatisch vorgegangen (160). Auch wenn der strikte Therapie-Algorithmus oftmals kritisiert wurde, wird das BCLC-Staging System als ein sehr gutes Prognosesystem von vielen Studien anerkannt. Insbesondere bei kurativem Therapieziel zeigt die BCLC- Klassifikation im Gegensatz zu anderen Klassifikationssystemen hohe statistische Relevanz (82, 97, 174, 175).

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

Tabelle 9: BCLC-Klassifikation

## 2.7.6 GETCH-Score

Der GETCH-Score (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) wurde 1999 in Frankreich entworfen und basiert auf einer prospektiven Analyse von 761 Patienten über einen Zeitraum von 30 Monaten. Als statistisch signifikante Prognosefaktoren haben sich dabei der Karnofsky-Performance Status (KPS), die Pfortaderthrombose und Laborparameter bestehend aus Bilirubin, Alkalische Phosphatase und AFP erwiesen. So findet eine Einteilung in drei Gruppen mit geringem (Stadium A, 0 Punkte), mittlerem (Stadium B, 1-5 Punkte) und hohem (Stadium C,  $\geq 6$  Punkte) Mortalitätsrisiko statt. Die externe Validität des GETCH-Scores wurde von mehreren Studien belegt (158, 176, 177), doch nur in wenigen Studien konnte auch wirklich eine bessere Aussagekraft im Vergleich zu anderen Prognosemodellen nachgewiesen werden (158, 178).

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

Tabelle 10: GETCH-Score

### 2.7.7 JIS-Score

Der JIS-Score (Japan Integrated Staging-Score) wurde 2003 veröffentlicht und gehört zu den mehrdimensionalen Staging Systemen. Anders als die restlichen Klassifikationssysteme besteht der JIS-Score aus einer Kombination von zwei unidimensionalen Systemen, nämlich dem Child-Pugh-Score und eine, der TNM entsprechenden Klassifikation der Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) (179, 180). Anhand statistischer Analysen wurden drei Kriterien für die Ermittlung des T-Status festgelegt: Singulärer Tumorknoten, Tumorgröße < 2cm und Gefäßinvasion. Anschließend werden der Lymphknotenstatus und die Metastasierung betrachtet und gemeinsam mit dem T-Status verrechnet. So ergibt sich die Einteilung I bis IV nach der LCSGJ TNM-Klassifikation, die zwischen 0 bis 3 Punkte nach dem JIS-Score entsprechen. Die Child-Pugh-Stadien A, B und C erhalten 0 bis 2 Punkte nach dem JIS- Score. Addiert man beide Klassifikationssysteme kann man 0 bis 5 Punkte erreichen, wobei 0 Punkte ein frühes Stadium und 5 Punkte ein spätes Stadium darstellen. In einer Studie von Kudo et al. 2004 wurde der Score mit einem Patientenkollektiv von 4525 Patienten extern validiert. Ein Vorteil des JIS-Score ist es, dass besonders Patienten in frühen HCC- Stadien erfasst werden können und so kurative Therapieansätze möglich sind (179-182).

	<b>Scores</b>			
<b>Variablen</b>	0	1	2	3
<b>Child-Pugh</b>	A	B	C	-
<b>TNM-Klassifikation (LCSGJ)</b>	I	II	III	IV

<b>Stadium</b>	<b>Punkte</b>
<b>Frühes Stadium</b>	0
<b>Mittleres Stadium</b>	1 - 2
<b>Fortgeschrittenes Stadium</b>	3 - 4
<b>Spätes Stadium</b>	5

Tabelle 11: JIS-Score (Kombination aus Child-Pugh und TNM der LCSGJ)

Die TNM- Klassifikation der LCSGJ wurde im Jahre 1983 eingeführt und nach mehr als 20 Jahren an etwa 60.000 Patienten validiert. Im Vergleich mit dem TNM- System der UICC und AJCC konnte die TNM-Klassifikation der LCSGJ bessere Prognosefähigkeit nachweisen (183).

	<b>I. singular</b>	<b>II. Größe &lt; 2cm</b>	<b>III. keine Gefäßinvasion</b>
<b>T1</b>	Alle drei Faktoren erfüllt		
<b>T2</b>	Zwei Faktoren erfüllt		
<b>T3</b>	Ein Faktor erfüllt		
<b>T4</b>	Kein Faktor erfüllt		
<b>Stadium I</b>	T1 N0 M0		
<b>Stadium II</b>	T2 N0 M0		
<b>Stadium III</b>	T3 N0 M0		
<b>Stadium IV - A</b>	T4 N0 M0 oder T1-T4 N+ M0		
<b>Stadium IV - B</b>	T1-4 N0 oder N1 M+		

Tabelle 12: TNM-Klassifikation der LCSG

### 3 Fragestellung und Ziel

Für das hepatozelluläre Karzinom liegen zahlreiche Staging-Systeme vor, welche den Zweck haben, eine Klassifikation in die jeweiligen Tumorstadien mit prognostischer Aussagekraft zu ermöglichen. Allerdings konnte sich noch keines der Staging-Systeme als weltweit anerkanntes und signifikantes Prognosesystem bewähren. Dies wäre aber natürlich von großer Bedeutung, um bei einem HCC eine Einteilung und damit ein gezieltes Vorgehen wählen zu können.

Bei der konkreten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse im Bereich der Hepatologie. In einem ersten Schritt wurden relevante Daten, die zur Berechnung verschiedener Klassifikationssysteme notwendig sind, für die Datenanalyse zusammengeführt. Als Grundlage für die Auswahl der Patienten dienten Primärfälle (ICD C22) aus dem zentralen Tumordokumentationssystem CREDOS des Comprehensive Cancer Center (CCC). Die vorhandenen Daten wurden mit einer Vielzahl weiterer Datenfelder, wie beispielsweise der Tumorlast oder Wertangaben aus der Laborchemie angereichert. Nach der Datenzusammenführung wurden Auswertungen zur Datengrundlage erstellt.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit war es daher, folgende Fragen beantworten zu können:

1. Welche Aussagen können über das gegebene HCC-Kollektiv der Medizinischen Klinik II des Klinikum Großhaderns hinsichtlich Ätiologie, Klinik, Laborchemie und Tumorcharakterisierung getroffen werden?
2. Gibt es Faktoren, die mit einer hohen prognostischen Bedeutung in Verbindung gebracht werden ?
3. Wie ist das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von Tumorstadium bei der Erstdiagnosestellung?
4. Welche prognostische Relevanz haben die bereits etablierten Staging-Systeme am vorliegenden HCC-Kollektiv?
5. Welches Staging-System besitzt die beste prognostische Aussagekraft?

## 4 Material und Methoden

### 4.1. Datenerhebung

Im Zeitraum vom Jahre 2012 bis 2016 wurden Daten von 381 Patienten erhoben, die mit der Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms am Klinikum der Universität München therapiert wurden. Die Auswahl der Patientenkohorte erfolgte aus dem zentralen Dokumentationssystem CREDOS des Comprehensive Cancer Center (CCC). Es handelt sich hierbei um Primärfälle mit einem bestimmten ICD-10 Code (C22.0), d.h. Patienten, die neu mit Leberkrebs diagnostiziert bzw. noch nicht vorbehandelt worden sind. CREDOS (Cancer **R**etrieval **E**valuation and **D**ocumentation **S**ystem) ist ein System für die Dokumentation von onkologischen Fällen. Registriert werden u.a. die Diagnose, der Verlauf und die Therapie der Tumorerkrankung (184). Somit waren anhand von CREDOS einige Parameter, die für die Berechnung der verschiedenen Klassifikationssysteme notwendig waren, bereits gegeben, während andere Faktoren, wie beispielsweise die Tumorausdehnung oder die Portale Hypertension neu ermittelt und in die Datensammlung ergänzt werden mussten. Als Hauptinformationsquelle dienten die elektronische Patientenakte des Klinikums inklusive des Zentralarchivs, Arztbriefe, Laborwerte der klinischen Chemie und CREDOS.

Die registrierte Patientenkohorte umfasste 381 Patienten, wovon 17 Patienten aufgrund fehlender oder unvollständiger Daten ausgeschlossen wurden. Auch wurden diejenigen Patienten aus der Studie herausgenommen, die einerseits eine weitere dominierende zweite Tumorerkrankung hatten oder andererseits zusätzlich ein Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) aufwiesen. Die finale Datenanalyse beinhaltete 364 Patienten.

Die retrospektive Daten-Analyse wurde von der zuständigen Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigt.

Die folgende Tabelle fasst die erhobenen Parameter zusammen. Es wurden vor allem Parameter bestimmt, die in den jeweiligen Staging-Systemen als prognoseweisende Variablen eine Rolle spielen. Darüber hinaus konnten beispielsweise demographische Daten hinsichtlich des Patientenalters in Bezug auf das Tumorleiden erfasst werden.

	<b>Parameter</b>
<i>Demographische Daten</i>	Geburtsdatum
	Geschlecht
	Datum Erstdiagnose
	Datum Primärtherapie
	Status lebendig/verstorben
<i>Klinische Daten</i>	Todesdatum/Beobachtungsende
	Leberzirrhose
	Ätiologie
	ECOG Performance Status
	Karnofsky-Index
	Aszites
	Hepatische Enzephalopathie
	Pfortaderthrombose
	Portale Hypertension
	Histologische Sicherung
<i>Tumorassoziierte Daten</i>	Tumorausdehnung
	Tumorbefall </> 50%
	Anzahl Tumorknoten
	Makroskopische Gefäßinfiltration
	Lymphknotenmetastasen
	Fernmetastasen
<i>Laborchemische Parameter</i>	AFP
	Bilirubin
	Alkalische Phosphatase
	Quick
<i>Therapien</i>	Albumin
	Resektion
	LTX
	TACE
	RFA
	TACE/RFA
	SIRT
	Sorafenib
	Nivolumab
	Best supportive care

Tabelle 13: Erfasste Parameter

### 4.1.1 Demographische und klinische Parameter

Das Datum der Erstdiagnose wurde, soweit es in den Arztbriefen vermerkt war, übernommen. Bei fehlenden Unterlagen wurden externe Arztbriefe angefordert oder Praxen angerufen. Die Diagnosesicherung basierte auf der Histologie oder typischer Bildgebung. Um einen einheitlichen Diagnosealgorithmus zu verwirklichen, veröffentlichte die AASLD im Jahre 2011 die aktuellen Leitlinien für die Diagnostik, welche auch die Grundlage dieser Arbeit darstellten (66). Um die Überlebenszeit der Patienten zu eruieren, mussten zusätzlich Informationen über das Todesdatum gesammelt werden. Hierzu wurden im ersten Schritt zunächst Informationen aus den Arztbriefen in die Datenbank eingefügt. Im nächsten Schritt wurden bei allen unvollständigen Dokumentationen die jeweiligen Hausarztpraxen schriftlich kontaktiert und über einen Serienbrief zum Follow-Up Zustand des Patienten befragt. Die letzten Lücken konnten in einigen Fällen durch Nachfrage beim lokalen Krebsregister beseitigt werden. Als Resultat konnte bei 84,3% der Kohorte ein Follow-up, d.h. ein aktueller Stand der Lebenssituation ermittelt werden.

Neben demographischen Parametern wurden relevante klinische Informationen gesammelt, die prognostische Bedeutung bei der Berechnung der Staging Systeme haben. Bei den ermittelten Parametern wurde auf eine zeitliche Übereinstimmung geachtet, das bedeutet, dass alle Werte möglichst zeitnah zur Diagnosestellung erhoben wurden, um einen homogenen Datensatz zu gewährleisten.

**Ätiologien** wurden eingeteilt in die Kategorien Alkoholabusus, virale Hepatitiden (HBV, HCV), Leberverfettung (NASH), kryptogen und andere seltenere Ursachen (Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, PBC, PSC). Mögliche Kombination, wie beispielsweise das Vorliegen von einem Patienten mit Alkoholkonsum und gleichzeitig einem Leiden an HBV bzw. HCV wurde ebenfalls gesondert vermerkt.

Die Diagnose einer klinisch relevanten **Leberzirrhose** konnte entweder den Arztbriefen direkt entnommen oder aus anderen Parametern erschlossen werden. Zu den Parametern zählen die Leberbiopsie, bildgebende Zeichen, typische Klinik wie Portale Hypertension, hepatische Enzephalopathie oder der Aszites.

Der **ECOG Performance Status** konnte, sofern er nicht im Arztbrief oder CREDOS ausdrücklich genannt wurde, aus der klinischen Anamnese und der Beschreibung des Patientenzustandes abgeleitet werden. Für den GETCH-Score wurde zusätzlich der Karnofsky Performance Status (KPS) aus dem ECOG ermittelt. Die Umwandlung vom KPS in ECOG ist

eindeutig, jedoch gestalten sich Schwierigkeiten bei der genauen Umrechnung des ECOG in den KPS. Man kann hier nur eine Bandbreite festlegen und keine eindeutige Zahl und damit Klassifizierung (s. Tabelle 14). Für den GETCH-Score ist vor allem die Einteilung des KPS in größer oder kleiner als 80% relevant. So konnte erst ab einem ECOG von 2 der Performance Status sicher unter 80% eingestuft werden. Problemhaft war ein ECOG von 1, da hier keine eindeutige Einordnung in größer oder kleiner als 80% vorgenommen werden konnte. Als Kompromiss wurden zwei GETCH-Scores berechnet. GETCH-1-Score stuft ECOG 1 Patienten in KPS <80% und GETCH-2-Score stuft ECOG 1 Patienten in KPS >80% ein.

ECOG Performance Status	Karnofsky-Index
ECOG 0	KPS 100%
ECOG 1	KPS 90-80%
ECOG 2	KPS 70-60%
ECOG 3	KPS 50-40%
ECOG 4	KPS 30-10%

Tabelle 14: Umwandlung des Karnofsky-Index in ECOG (185)

Ein gegebenenfalls vorliegende Flüssigkeitsansammlung in die Bauchhöhle im Sinne eines **Aszites** wurde klinisch oder mittels bildgebender Verfahren (insbesondere Sonographie) festgestellt und im Arztbrief festgehalten. Die Unterscheidung in die Gruppen „kein Aszites“, „mäßiger Aszites“ bzw. „massiver Aszites“ ist für die Einteilung in die CHILD-Pugh Klassifikation notwendig. Diese war meistens bereits berechnet und konnte aus dem System direkt in die Datenbank übernommen werden. Bei fehlendem Score wurde der Wert manuell nachbestimmt.

Die **Hepatische Enzephalopathie** als klinisch wichtiges Merkmal konnte aus anamnestischen und klinischen Angaben eruiert werden. Zu den Indikatoren für das Vorliegen einer unzureichenden Entgiftungsfunktion der Leber mit Akkumulation von neurotoxischen Stoffwechselprodukten gehören u.a. Müdigkeit, Verwirrung, Bewusstseinsstörung und erhöhte Ammoniakwerte.

Das Vorliegen einer **Pfortaderthrombose** konnte durch eine Farbduplexsonographie oder eine kontrastmittelgestützte Bildgebung bestimmt werden, wobei eine Einteilung in einen vollständigen oder einen teilweisen Verschluss der Pfortader oder ihrer Äste unterschieden werden kann.

Die **Portale Hypertension**, d.h. der erhöhte Druck in der Pfortader, wurde diagnostiziert, wenn indirekte Faktoren vorlagen, wie eine Splenomegalie, Ösophagusvarizen, Thrombopenie oder ein Aszites. Als sicheres Zeichen galt eine reduzierte Flussgeschwindigkeit der Pfortader in der Duplexsonographie oder eine Pfortaderthrombose im CT/MRT-Abdomen.

### 4.1.2 Tumorassoziierte Parameter

Alle relevanten Faktoren, die den Tumor in ihrer Größe, Anzahl und Ausdehnung beschreiben und die Invasivität wiedergeben, konnten aus bildgebenden Verfahren ermittelt werden. Als Maßstab für die Invasivität galten Befunde, wie der Lymphknotenbefall, die makroskopische Gefäßinfiltration und das Vorliegen von Fernmetastasen. Darüberhinaus diente der BCLC-Score als Orientierung, so dass eine Einteilung in die jeweiligen Parameter (singulärer Knoten  $\leq 2$  cm, singulärer Knoten  $\leq 5$  cm bzw. drei Knoten  $\leq 3$  cm, multiple Knoten ohne Gefäßinfiltration bzw. Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen) erfolgte. Die Tumorausdehnung innerhalb der Leber konnte anhand des Lebervolumens mittels radiologischer Befunde in  $\leq$  oder  $>$  als 50% eingeteilt werden. Auch die Histologie stellt ein aussagekräftiges diagnostisches Mittel dar und konnte, sofern sie präoperativ mittels Biopsie oder nach operativer Exzision erfolgte, in die Datenanalyse miteinbezogen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung nur noch in speziellen Fällen notwendig (82).

### 4.1.3 Laborchemische Parameter und Therapien

Bei der Wahl der Laborwerte war es relevant, einen möglichst geringen Zeitabstand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu wählen. Somit konnte gewährleistet werden, dass Ersttherapien oder begonnene Medikation keinen Einfluss auf Änderungen der Blutwerte haben. Alle durchgeführten Behandlungen wurden bei jedem Patienten nach Art und Datum chronologisch sortiert, wobei die primäre Therapie gesondert aufgelistet wurde. Die möglichen Therapien waren die Resektion, Transplantation, TACE, RFA, Kombinationsbehandlung aus TACE und RFA, SIRT, Chemotherapie mit Sorafenib oder Nivolumab und best supportive care.

## 4.2 Staging Systeme

Zu den Staging Systemen, die in dieser retrospektiven Arbeit analysiert wurden, gehören: Child-Pugh-Score, Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Klassifikationssystem, GETCH-Score, JIS-Score (46, 160, 163, 170, 171, 179). Die Einteilung in den Child-Pugh-Score und in das BCLC-Klassifikationssystem konnte auch bei einzelnen fehlenden Parametern erfolgen, da diese bereits in den Arztbriefen oder CREDOS größtenteils vermerkt waren. Die TNM-Klassifikation hingegen wurde aufgrund von ungenauen Angaben und ungenügender prognostischer Relevanz nicht extra bestimmt. Beim GETCH-Score wurden, wie bereits ausführlich erläutert, zwei Scores berechnet (s. 4.1.1).

### 4.3 Statistische Auswertung

Nach dem alle notwendigen Daten in einer Excel Tabelle zusammengeführt wurden, konnte die statistische Auswertung mithilfe des Programms R (Version 3.4.1) erfolgen.

Nach der Datenzusammenführung konnten univariable und multivariable Auswertungen zur Datengrundlage erstellt werden.

#### 4.3.1 Univariate Analyse

Für die univariate Analyse wurden anhand von Kaplan-Meier Kurven die Überlebenszeiten der unterschiedlichen Patientenkohorten berechnet. Mit Hilfe von Log-Rank-Tests konnten Aussagen über die Prognose und Signifikanz getroffen werden ( $p < 0,05$ ) (186). Bei der Betrachtung der laborchemischen Parameter wurde eine Einteilung des Kollektivs in Quartile vorgenommen. Darüber hinaus sollten Klassifikationssysteme auf Ihre prognostische Tauglichkeit geprüft werden. Für jedes Staging-System erfolgte ein Vergleich der Überlebenszeiten innerhalb der unterteilten Stadien, womit eine Einteilung hinsichtlich der prognostischen Güte ermöglicht wurde.

#### 4.3.2 Multivariate Analyse

Für die multivariate Analyse wurde das Cox-Regressionsmodell herangezogen. Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden in einem zweiten Schritt mittels Vorwärts- und Rückwärts-Selektion auf ihre Unabhängigkeit bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft bzw. Überlebenszeiten analysiert (187). Um einen objektiven Vergleich der Staging-Systeme zu gewährleisten, wurden zwei statistische Tests (c-Index und AIC) angewandt und nach den jeweils berechneten Werten eine Rangfolge für die Scores festgelegt. Der **AIC** (Akaike Informationskriterium) hat die Idee, ein unnötig komplexes Modell zu vermeiden und führt eine Balance der Anpassungsgüte eines Modells an einem vorliegenden empirischen Datensatz durch. Die Messung erfolgt anhand der Anzahl der Parameter, wobei eine niedrige Anzahl (kleiner AIC-Wert) für ein besseres Modell spricht (188). Der **c-Index** (concordance Index) bildet unter allen möglichen Patienten Paare und setzt diese in ein Verhältnis hinsichtlich ihrer Konkordanz. Dazu müssen Patienten mit einer schlechter eingeschätzten Prognose auch dementsprechend eine kürzere Überlebenszeit aufweisen. Ein höherer c-Index steht für eine bessere prognostische Aussagekraft des Modells (189).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Bei einer gesamten Anzahl von 364 Patienten waren 306 (84,1%) männlich und 58 (15,9%) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 66 Jahren, wobei 200 (55,1%) der Patienten älter oder genau 66 Jahre und 163 (44,9%) über 66 Jahre alt waren. Bei diesen beiden Gruppen unterschied sich auch die mediane Überlebenszeit. Bei den unter 66 Jährigen betrug diese 33 Monate und bei den über 66 Jährigen lediglich 19 Monate. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 215 Patienten (59,1%) verstorben und 149 Patienten (40,9%) am Leben. Das Follow-Up wurde bis Februar 2018 nach verfolgt.

<b>Merkmal</b>	<b>Wert (%)</b>	<b>Mittelwert/Medianes Überleben</b>
<b>Patient</b>		
lebend	149 (40,9%)	-
verstorben	215 (59,1%)	-
<b>Geschlecht</b>	364	66 Jahre
männlich	306 (84,1%)	23,2 Monate
weiblich	58 (15,9%)	27,8 Monate
<b>Alter</b>		
Gesamtkollektiv	364	66 Jahre
Alter ≤ 66 Jahre	200 (55,1%)	33 Monate
Alter > 66 Jahre	163 (44,9%)	19 Monate

Tabelle 15: Demographische Parameter

#### 5.1.1 Klinische Parameter

Der häufigste mitwirkende Grund für die Entstehung eines HCC war der Alkoholkonsum mit 39,8%. Als weitere Hauptrisikofaktoren galt eine Infektion mit Virushepatitiden, HCV mit 28,3% fast doppelt so häufig wie HBV mit 12,1%. Bei 59 Patienten (16,2%) wurde die Ursache als kryptogen klassifiziert, d.h. dass keine für HCC typische Erklärung in der Anamnese gefunden werden konnte. Weitere 12,4% der Patienten hatten seltenere Ätiologien, wie beispielweise Hämochromatose, Autoimmunhepatitis oder PBC.

Die Kombination aus Alkoholkonsum mit gleichzeitigem Bestehen eines Virusleidens konnte ebenfalls häufig festgestellt werden (7,1%). Es konnten bei 31 Patienten (8,5%) nicht genügend Informationen über die Ursache der Entstehung des HCC erhoben werden. Die Diagnose einer NASH konnte bei 9 Patienten (2,5%) gestellt werden.

Ätiologie	n	%
<b>Alkohol</b>	145	39,8
<b>Nur Alkohol</b>	109	29,9
<b>HCV</b>	103	28,3
<b>Kryptogen</b>	59	16,2
<b>HBV</b>	44	12,1
<b>Andere Faktoren</b> Hämochromatose Overlap-Syndrom (AIH+PBC) PSC	45	12,4
<b>Alkohol und Hepatitisviren</b>	26	7,1
<b>Keine Einordnung möglich</b>	31	8,5
<b>NASH</b>	9	2,5

Tabelle 16: Ätiologien des HCC

Die Prognose eines Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom unterliegt einer Kombination und komplexen Interaktion verschiedener Faktoren, wobei ein wesentliches Kriterium durch das Vorliegen einer Leberzirrhose gegeben ist. In dem vorliegenden HCC-Kollektiv wiesen 290 Fälle und damit 79,7% der Patienten eine zirrhotisch geschädigte Leber auf. Etwa ein Drittel der Patienten (29,8%) litten zum Zeitpunkt der Diagnose an einem Aszites. Im Hinblick auf den ECOG Performance Status kamen über 90% der Erkrankten mit einem sehr guten (ECOG 0: 65,1%) bis guten (ECOG 1: 30,5%) Allgemeinzustand. Lediglich 3 Patienten (0,8%) wiesen einen ECOG von 3 auf, wohingegen kein Patient in einen ECOG von 4 eingestuft wurde. Die Pfortaderthrombose gehört zu den Ursachen einer Portalen Hypertension. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte keine Pfortaderthrombose festgestellt werden (78,5%). Eine Portale Hypertension konnte bei rund zwei Drittel der Patienten erhoben werden (71,9%). Weitere Daten zu den grundlegenden klinischen Parametern und dem jeweiligen medianen Überleben können der Tabelle 17 entnommen werden.

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Leberzirrhose</b> ja/nein	290/74	79,7/20,3
<b>ECOG Performance Status</b>		
0	237	65,1
1	111	30,5
2	13	3,6
3	3	0,8
4	-	-
<b>Aszites</b> ja/nein	108/255	29,8/70,2
<b>Hepatische Enzephalopathie</b> ja/nein	21/341	5,8/94,2
<b>Portale Hypertension</b> ja/nein	261/102	71,9/28,1
<b>Pfortaderthrombose</b> ja/nein	78/284	21,5/78,5

Tabelle 17: Klinische Parameter

### 5.1.2 Tumorassoziierte Parameter

Im Folgenden sind einige relevante Tumorcharakteristika zusammengefasst. Die Mehrheit der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem eher niedrigen BCLC Stadium (0+A+B etwa 76%). Nur rund einem Viertel der Patienten konnten höhere Stadien (BCLC Stadium C+D) zugeordnet werden. Die genaue Analyse des Primärtumors erbrachte, dass fast die Hälfte der Patientenfälle lediglich einen Tumorknoten aufwiesen (44,1%). Eine multilokuläre Ausbreitung des Tumors zeigt sich in 30% der Fälle (109 Patienten). Das Ausmaß des Tumorbefalls zeigt eine deutliche Neigung (332 Patienten, etwa 90%) hinsichtlich einer Betroffenheit des Lebervolumens unter 50%. Nur 8,5% der Erkrankten zeigten ein ausgeprägtes Wachstum des Tumorleidens über 50% des totalen Lebervolumens. Eine makroskopische Gefäßinfiltration, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen konnten bei je rund 10% der Patienten festgestellt werden. Die histologische Sicherung des HCC erfolgte in 214 Fällen, sofern die charakteristische Bildgebung zur Diagnosesicherung nicht ausreichend war.

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>BCLC Tumorausdehnung</b>		
<b>0</b> singularär < 2 cm	4	1,1
<b>A</b> 3 < 3 cm, 1 < 5cm	136	37,6
<b>B</b> multilokulär	136	37,6
<b>C</b> Gefäßinvasion, N1, M1	77	21,3
<b>D</b> Child-Pugh C	9	2,5
<b>Anzahl Tumorknoten</b>		
1	160	44,1
2	41	11,3
3	53	14,6
≥3	109	30
<b>Tumorbefall</b>		
<50%	332	91,5
>50%	31	8,5
<b>Makroskopische Gefäßinfiltration</b>		
ja	38	10,5
nein	325	89,5
<b>Lymphknotenbefall</b>		
ja	36	9,9
nein	327	90,1
<b>Fernmetastasen</b>		
ja	33	9,1
nein	331	90,9
<b>Histologische Sicherung</b>		
ja	214	59,3
nein	147	40,7

Tabelle 18:Tumorasoziierte Parameter

### 5.1.3 Laborchemische Parameter

Die erhobenen Laborparameter wurden in Quartile eingeteilt, wobei nach der Berechnung des Medianwertes zusätzlich die Bestimmung des jeweiligen Minimal- und Maximalwertes erfolgte. Die größte Spannweite hatte das AFP mit einem Minimalwert von 0,9 ng/ml und einem Maximalwert von 440000 ng/ml.

<b>Laborwert</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Untere Quartile</b>	<b>Median</b>	<b>Obere Quartile</b>	<b>95% Percentile</b>	<b>Max.</b>
<b>AFP (ng/ml)</b>	355	0,9	5,2	18,3	310,5	19036,7	440000
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	364	0,2	0,7	1,1	1,7	3,5	171
<b>Quick (%)</b>	364	4,4	65	80	95	110	115
<b>AP (U/l)</b>	363	2,1	101	134	199,5	432,9	1835
<b>Albumin (g/dl)</b>	360	1,1	3,3	3,8	4,2	4,6	5,2

Tabelle 19: Laborchemische Parameter

### 5.1.4 Therapien

Die TACE stellt mit 28% die häufigste primäre Therapieoption im Rahmen dieses HCC-Kollektivs dar. Auch die Kombination von einer TACE mit einer RFA konnte bei 59 Patienten (16,2%) angewandt werden. Die alleinige RFA ohne nachfolgende TACE-Behandlung wurde bei nur 4,1% der Patienten durchgeführt. Eine ebenfalls starke Vertretung war durch eine chirurgische Resektion des tumorbefallenen Leberabschnittes gegeben (23,9% der Patienten). Darauf folgte die SIRT-Behandlung, von der 11% der Patienten profitieren konnten. Bei etwa 3,3% der Patienten wurde aus verschiedenen Gründen ein palliatives Therapieziel im Sinne eines Best supportive care gewählt. Etwa 3% der Patienten wurden mit nicht so geläufigen Therapien behandelt wie u.a. eine palliative Radiatio oder Chemotherapie, eine Chemotherapie mit GemOx, Perkutane Ethanolinjektion, Stereotaktische Bestrahlung und Pravastatin. Die Möglichkeit einer primären Lebertransplantation ohne vorherige Bridging-Therapie erhielten lediglich drei Patienten, eine Nivolumab-Therapie nur zwei Patienten.

Therapien	n	%
<b>TACE</b>	102	28
<b>Resektion</b>	87	23,9
<b>TACE/RFA</b>	59	16,2
<b>SIRT</b>	40	11
<b>Sorafenib</b>	31	8,5
<b>RFA</b>	15	4,1
<b>BSC</b>	12	3,3
<b>Andere:</b>	12	3,2
-Palliative Radiatio/Chemo bei Metastasen	6	1,6
-Chemo mit GemOx	2	0,5
-Stereotaktische Bestrahlung	1	0,3
-Pravastatin	1	0,3
-PEI	2	0,5
<b>LTX</b>	3	0,8
<b>Nivolumab</b>	2	0,5
<b>Fehlende Daten</b>	1	0,3

Tabelle 20: Primärtherapien

### 5.1.5 Stagingsysteme

Die genauere Analyse der Stagingsysteme ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Im Allgemeinen konnte festgestellt werden, dass sich der Großteil der Patienten in die mittleren Stadien der jeweiligen Klassifikationssysteme einordnen ließen: BCLC (75,2% im Stadium A und B), CLIP (67,5% in CLIP 1-3), GETCH-1 (56,3% in Stadium B), GETCH-2 (50% in Stadium B), JIS (75,2% in Stadium 1-2). Lediglich beim Child-Pugh und Okuda-Score sah man

den Großteil der Patienten im frühen Stadium: Child-Pugh (70,1% in Stadium A) und Okuda (59% in Stadium 1).

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>BCLC</b>		
<b>0</b>	4	1,1
<b>A</b>	136	37,6
<b>B</b>	136	37,6
<b>C</b>	77	21,3
<b>D</b>	9	2,5
<b>Child-Pugh</b>		
<b>A</b>	255	70,1
<b>B</b>	81	22,3
<b>C</b>	28	7,7
<b>Okuda</b>		
<b>1</b>	213	59
<b>2</b>	131	36,3
<b>3</b>	17	4,7
<b>CLIP</b>		
<b>0</b>	87	24,6
<b>1</b>	116	32,9
<b>2</b>	74	21
<b>3</b>	48	13,6
<b>≥4</b>	28	7,9
<b>GETCH-1</b>		
<b>A</b>	142	40
<b>B</b>	200	56,3
<b>C</b>	13	3,7
<b>GETCH-2</b>		
<b>A</b>	107	30,1
<b>B</b>	178	50
<b>C</b>	71	19,9
<b>JIS</b>		
<b>0</b>	19	5,2
<b>1-2</b>	273	75,2
<b>3-4</b>	69	19
<b>5</b>	2	0,6

Tabelle 21: Stagingsysteme

## 5.2 Univariate Analyse

### 5.2.1 Überlebenszeitanalyse Gesamtkollektiv

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs konnte eine mediane Überlebenszeit von 24,6 Monaten festgestellt werden. Die 1-Jahres Überlebensrate lag bei rund 68,7%. Nach drei Jahren lebten noch etwa 40,4% und nach fünf Jahren nur noch 25,8% (s. Abbildung 5). Das mediane Follow-up lag bei 17,9 Monaten.

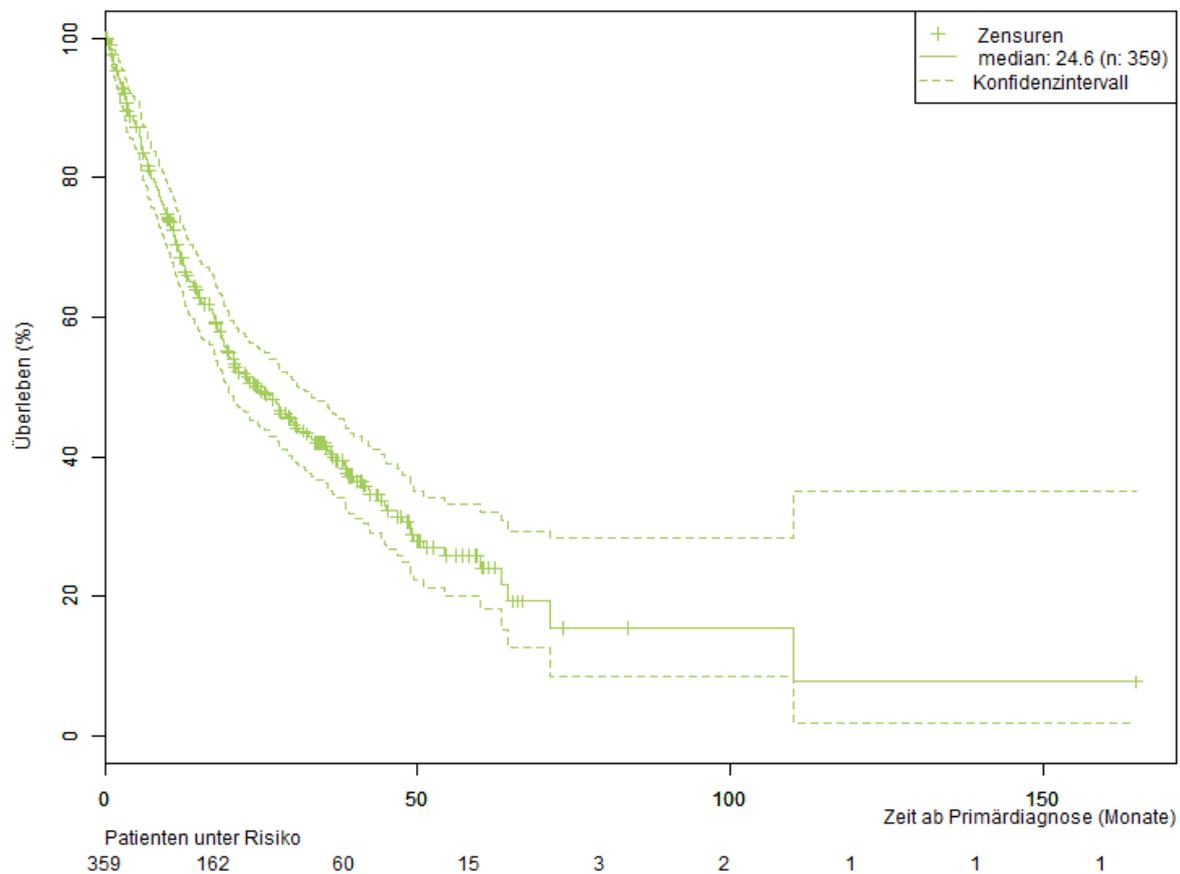


Abbildung 5: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtkollektivs

## 5.2.2 Geschlecht

Das mediane Überleben für das männliche Geschlecht lag bei 23,2 Monaten und für das weibliche Geschlecht bei 27,8 Monaten. Bei einem **p-Wert von 0,21** lässt sich kein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Überlebenszeit feststellen.

Geschlecht	n (%)	Median (Monate)	95%-KI
Männlich	306 (84,1%)	23,2	19,5 - 31
Weiblich	58 (15,9%)	27,8	15,7 - NA

Tabelle 22: Univariate Analyse: Geschlecht

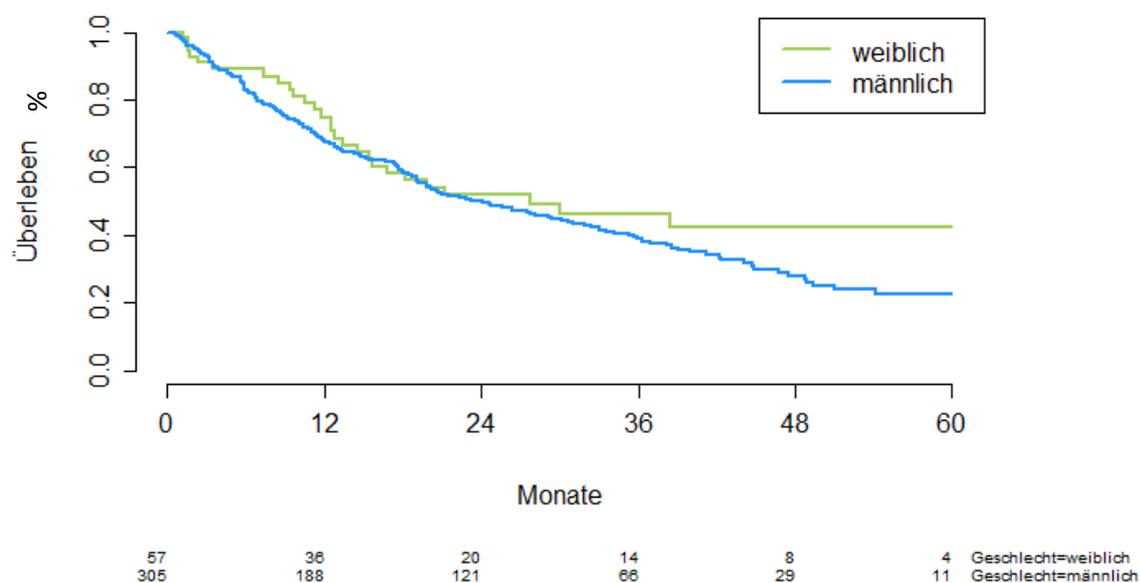


Abbildung 6: Kaplan-Meier Analyse Geschlecht

## 5.2.3 Alter

Das Patientenalter konnte mit einem **p-Wert von 0,0005** als signifikanter Einflussfaktor auf das mediane Überleben ermittelt werden. Bei den unter 66-Jährigen lag das Überleben bei 33 Monaten, wohingegen das Überleben bei den über 66-Jährigen bei nur 19 Monaten lag.

Alter (Jahre)	n (%)	Median (Monate)	95%-KI
≤ 66 Jahre	200 (55,1%)	33	25,6 - 44,7
> 66 Jahre	163 (44,9%)	19	15 - 23

Tabelle 23: Univariate Analyse: Alter

## 5.2.4 Klinische Parameter

Alle relevanten klinischen Daten sind in folgender Tabelle 25 zusammengefasst. Die Leberzirrhose und die portale Hypertension weisen keine Signifikanz auf. Die restlichen klinischen Parameter waren signifikant.

<b>Merkmal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Median (Monate)</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Leberzirrhose</b>					0,53
ja	290	79,7	22,9	19-31	
nein	74	20,3	29,2	19,1-NA	
<b>ECOG Performance Status</b>					< 0,00001
0	237	65,1	30	21,3 – 39,9	
1	111	30,5	19	15,7 – 31,9	
2	13	3,6	11,5	3,9 - NA	
3	3	0,8	5,2	2,3 – NA	
4	-	-	-	-	
<b>Aszites</b>					< 0,00001
Ja	108	29,8	12,7	9,2 - 18,5	
Nein	255	70,2	30	24,8 - 41,2	
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>					0,042
Ja	21	5,8	12,6	9,3 - 33,5	
Nein	341	94,2	25,6	19,9 – 32,4	
<b>Portale Hypertension</b>					0,46
Ja	261	71,9	22,3	18,5 - 30,7	
Nein	102	28,1	27,8	18,7 - 51	
<b>Pfortaderthrombose</b>					< 0,00001
Ja	78	21,5	10,7	8,3 - 14,1	
Nein	284	78,5	30,7	26,4 – 41,2	

Tabelle 24: Univariate Analyse: Klinische Parameter

### 5.2.4.1 Leberzirrhose

Durch das Vorliegen einer Leberzirrhose kam es zu einer Abnahme des medianen Überlebens von rund 29 Monaten auf 23 Monaten. Bei einem p-Wert von 0,53 konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

Leberzirrhose	ja	nein
<b>n (%)</b>	290 (79,7)	74 (20,3)
<b>Median (Monate)</b>	22,9	29,2
<b>95% - KI</b>	19-31	19,1-NA

Tabelle 25: Univariate Analyse: Leberzirrhose

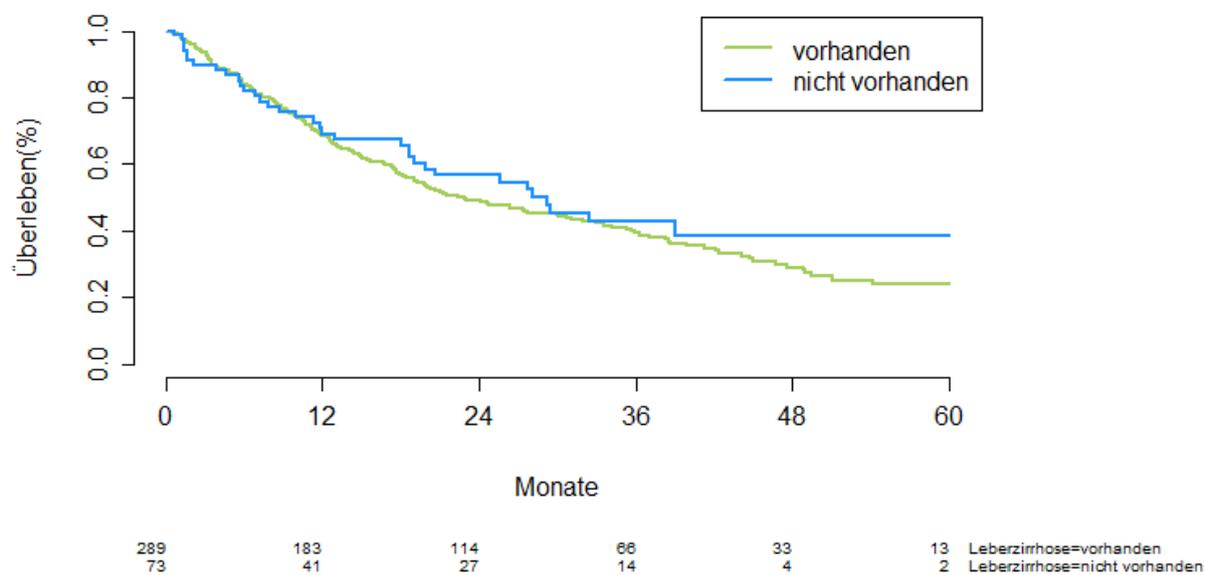


Abbildung 7: Kaplan-Meier Analyse Leberzirrhose

### 5.2.4.2 ECOG Performance Status

Patienten mit ECOG 0 wiesen eine erheblich höhere Lebenserwartung auf als mit ECOG 1 (30 vs. 19 Monate). Der berechnete p-Wert von 0,00001 unterstreicht somit die Signifikanz und damit den Einfluss des Allgemeinzustand des Patienten auf die Überlebenszeit.

ECOG Performance Status	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4
<b>n (%)</b>	237 (65,1)	111 (30,5)	13 (3,6)	3 (0,8)	-
<b>Median (Monate)</b>	30,1	19	11,5	5,2	-
<b>95%-KI</b>	23 – 39	15,7 – 29,4	3,9 - NA	2,3 - NA	-

Tabelle 26: Univariate Analyse: ECOG Performance Status

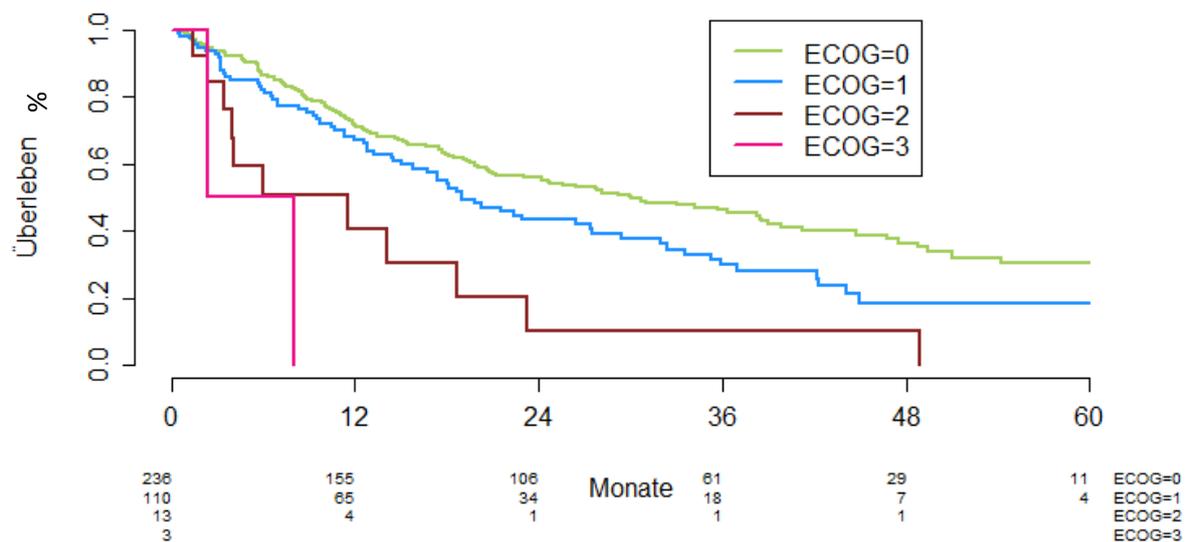


Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse ECOG

### 5.2.4.3 Aszites

Während bei Patienten mit einem Aszites ein medianes Überleben von 12,7 Monaten erhoben wurde, lag die Zeit bei Patienten ohne Aszites bei 30 Monaten. Bei einem p-Wert von 0,00001 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Faktor und der medianen Überlebenszeit erhoben werden.

Aszites	Ja	nein
<b>n (%)</b>	108 (29,8)	255 (70,2)
<b>Median (Monate)</b>	12,7	30
<b>95%-KI</b>	9,2 - 18,5	24,8 - 41,2

Tabelle 27: Univariate Analyse: Aszites

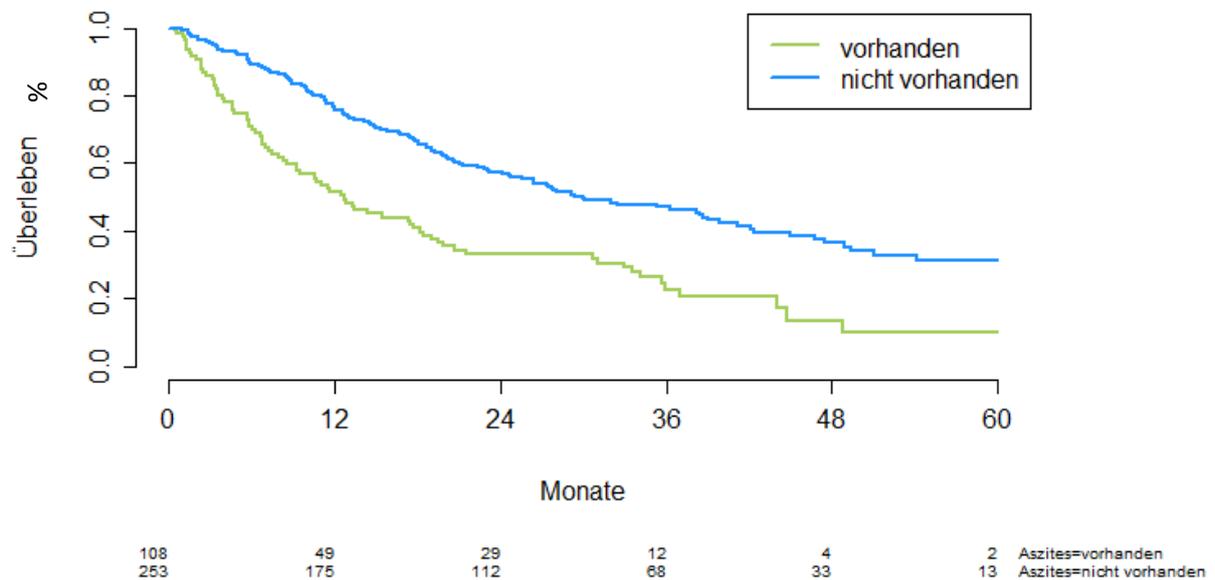


Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse Aszites

### 5.2.4.4 Hepatische Enzephalopathie

Mit einem p-Wert von 0,042 ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und dem Vorliegen einer Hepatischen Enzephalopathie. Eine Hepatische Enzephalopathie verschlechterte die Prognose und damit das Survival des Patienten auf 12,6 Monate, wohingegen Patienten ohne das Erscheinungsbild einer Hepatischen Enzephalopathie ein medianes Überleben von 25,6 Monaten aufwiesen.

Hepatische Enzephalopathie	ja	nein
n (%)	21 (5,8)	341 (94,2)
Median (Monate)	12,6	25,6
95%-KI	9,3 - 33,5	19,9 - 32,4

Tabelle 28: Univariate Analyse: Hepatische Enzephalopathie

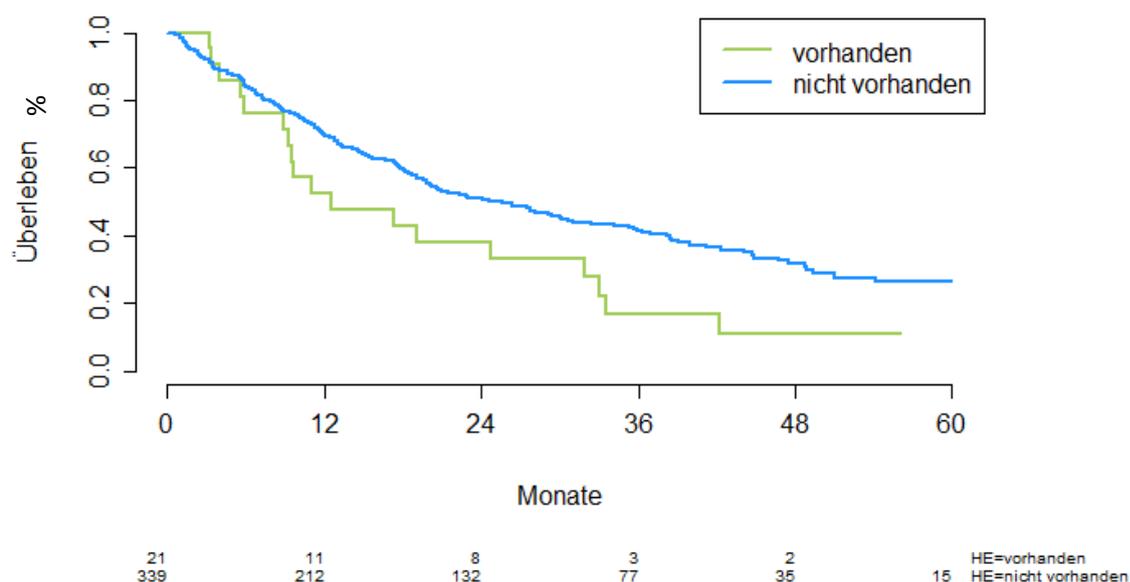


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse Hepatische Enzephalopathie

### 5.2.4.5 Portale Hypertension

Die genaue Analyse der Portalen Hypertension ergab mit einem p-Wert von 0,42 keinen signifikanten Zusammenhang. Das mediane Überleben mit einem portalen Hypertonus lag bei 22,3 Monaten, bei normwertigen Pfortaderdrücken bei 27,8 Monaten.

Portale Hypertension	ja	nein
<b>n (%)</b>	261 (71,9)	102 (28,1)
<b>Median (Monate)</b>	22,3	27,8
<b>95%-KI</b>	18,7 - 51	18,7 - 51

Tabelle 29: Univariate Analyse: Portale Hypertension

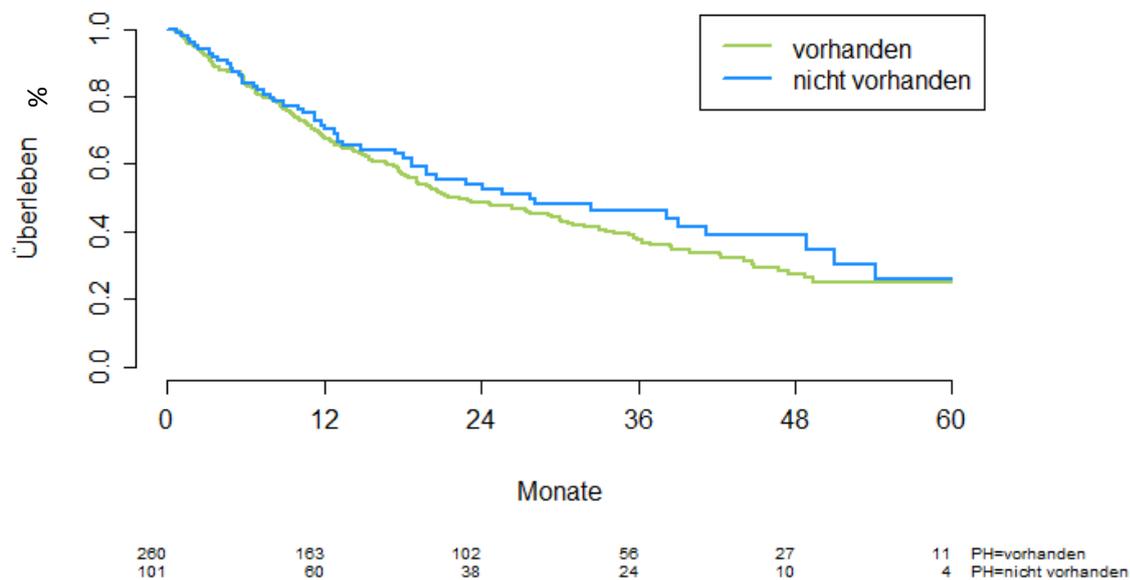


Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse Portale Hypertension

### 5.2.4.6 Pfortaderthrombose

Bei einem p-Wert von  $< 0,00001$  wurde eine statistisch signifikante Überlebenszeit verdeutlicht. Patienten mit einer Pfortaderthrombose wiesen eine deutlich schlechtere und damit niedrigere Überlebenszeit auf (10,7 Monate vs. 30,7 Monate).

Pfortaderthrombose	ja	nein
<b>n (%)</b>	78 (21,5)	284 (78,5)
<b>Median (Monate)</b>	10,7	30,7
<b>95%-KI</b>	8,3 - 14,1	25,6 – 39

Tabelle 30: Univariate Analyse: Pfortaderthrombose

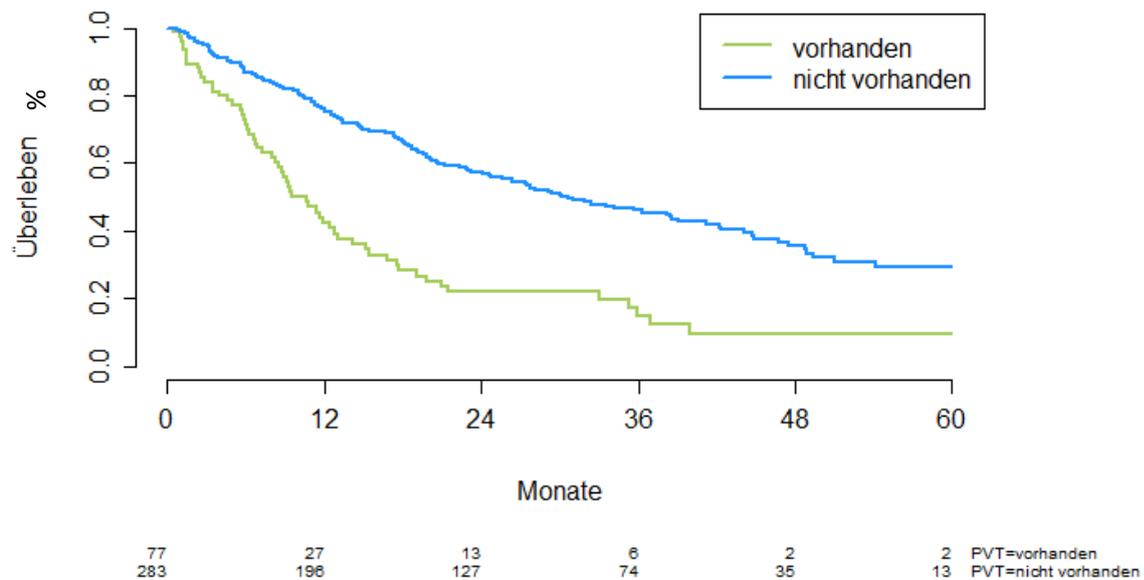


Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse Pfortaderthrombose

## 5.2.5 Tumorassoziierte Parameter

Bei den tumorassoziierten Parametern konnte bei allen erhobenen Faktoren, mit Ausnahme der histologischen Sicherung, eine klare Signifikanz festgestellt werden.

Merkmalsname	n	%	Median (Monate)	95%-KI	p-Wert
<b>BCLC</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>Tumorausdehnung</b>	4	1,1	64,3	64,3 - NA	
<b>0</b> singular < 2 cm	136	37,6	54,2	41,2 - NA	
<b>A</b> 3 < 3 cm, 1 < 5cm	136	37,6	20,1	17,4 - 27,5	
<b>B</b> multilokulär	77	21,3	10	7,3 - 14,4	
<b>C</b> Gefäßinvasion, N1, M1	9	2,5	4	1,2 - NA	
<b>D</b> Child-Pugh C					
<b>Anzahl Tumorknoten</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
1	160	44,1	44,7	31 - 64,3	
2	41	11,3	30,1	18,5 - 47,5	
3	53	14,6	26,4	19 - 44,9	
≥3	109	30	12	9,3 - 15,7	
<b>Tumorbefall</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<50%	332	91,5	27,7	21,5 - 35,7	
>50%	31	8,5	10,8	6,3 - 14,1	
<b>Makroskopische Gefäßinfiltration</b>					<b>0,0016</b>
ja	38	10,5	12,5	9,3 - 33	
nein	325	89,5	26,4	20,6 - 33,5	
<b>Lymphknotenbefall</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
ja	36	9,9	10	6 - 12,7	
nein	327	90,1	27,7	21,3 - 35,9	
<b>Fernmetastasen</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
ja	33	9,1	8,8	4,9 - 19,8	
nein	331	90,9	27,7	21 - 35,9	
<b>Histologische Sicherung</b>					0,24
ja	214	59,3	27,5	21,5-35,7	
nein	147	40,7	19,8	14,7-33	

Tabelle 31: Univariate Analyse: Tumorassoziierte Parameter

### 5.2.5.1 Tumorausdehnung nach BCLC

Die Überlebenszeiten hinsichtlich der BCLC-Tumorausdehnung wurden in den Untergruppen separat erhoben und es konnte eine Signifikanz festgestellt werden (p-Wert von  $< 0,00001$ ). Die Minderheit der Patienten ließen sich in das niedrigste (BCLC 0) oder höchste (BCLC D) Stadium einordnen, wobei hier die Überlebenszeit drastisch auseinanderging (64,3 Monate vs. 4 Monate). Rund 75% der Patienten befanden sich im Stadium A (3 Knoten  $< 3$ cm oder 1 Knoten  $< 5$ cm) und B (multilokulärer Befall) mit einer Überlebenszeit von 49,4 Monaten im Stadium A und mit weniger als halb so viel Monaten, nämlich 20,1 Monaten im Stadium B.

<b>BCLC-Tumorausdehnung</b>	singulär < 2 cm	3 < 3 cm, 1 < 5cm	multilokulär	Gefäßinvasion, N1, M1	Child-Pugh C
<b>n (%)</b>	4 (1,1)	136 (37,6)	136 (37,6)	77 (21,3)	9 (2,5)
<b>Median (Monate)</b>	64,3	49,4	20,1	10	4
<b>95%-KI</b>	64,3-NA	41,2-NA	17,4-26,4	7,3-14,4	1,2-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt; 0,00001</math></b>				
<b>0 vs. A</b>	0,23				
<b>A vs. B</b>	$< 0,00001$				
<b>B vs. C</b>	0,00002				
<b>C vs. D</b>	0,47				

Tabelle 32: Univariate Analyse: BCLC-Tumorausdehnung

### 5.2.5.2 Anzahl der Tumorknoten

Die steigende Anzahl an Tumorknoten zeigte einen Einfluss auf das mediane Überleben (p-Wert von  $< 0,00001$ ). Dabei konnte erst ab einer Anzahl von mind. 4 Tumorknoten eine signifikante Abnahme des Überlebens festgestellt werden (12 vs. 26,4 Monate;  $p = 0,0001$ ).

Anzahl Tumorknoten	1	2	3	>3
<b>n (%)</b>	160 (44,1)	41 (11,3)	53 (14,6)	109 (30)
<b>Median (Monate)</b>	44,7	30,1	26,4	12
<b>95%-KI</b>	31-63,3	18,5-47,5	19-44,9	9,3-15,7
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt; 0,00001</b>			
<b>1 vs. 2</b>	0,19			
<b>2 vs. 3</b>	0,94			
<b>3 vs. &gt;3</b>	0,0002			

Tabelle 33: Univariate Analyse: Anzahl der Tumorknoten

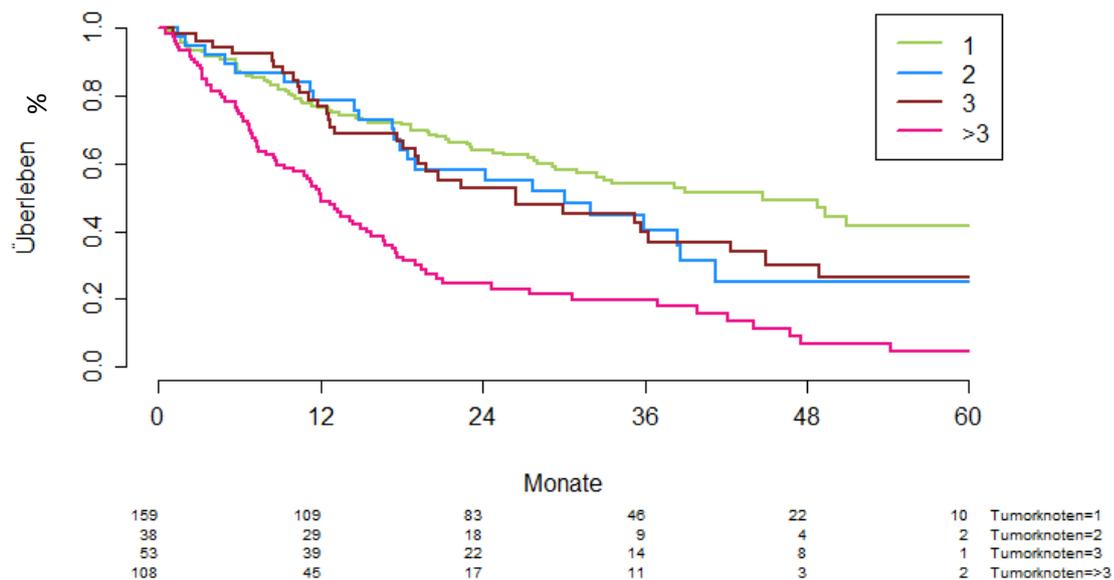


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse Tumorknoten

### 5.2.5.3 Tumorbefall

Die genauere Betrachtung des Tumorausmaßes erbrachte, dass Patienten mit einem weniger ausgeprägten Tumorbefall (< 50%) rund 17 Monate länger lebten als solche, mit einem ausgeprägten Befall der Leber (> 50%). Dies konnte mit einem p-Wert von < 0,00001 signifikant belegt werden.

Tumorbefall	< 50%	> 50%
n (%)	332 (91,5)	31 (8,5)
Median (Monate)	27,7	10,8
95%-KI	21,3-35,3	6,3-14,1

Tabelle 34: Univariate Analyse: Tumorbefall

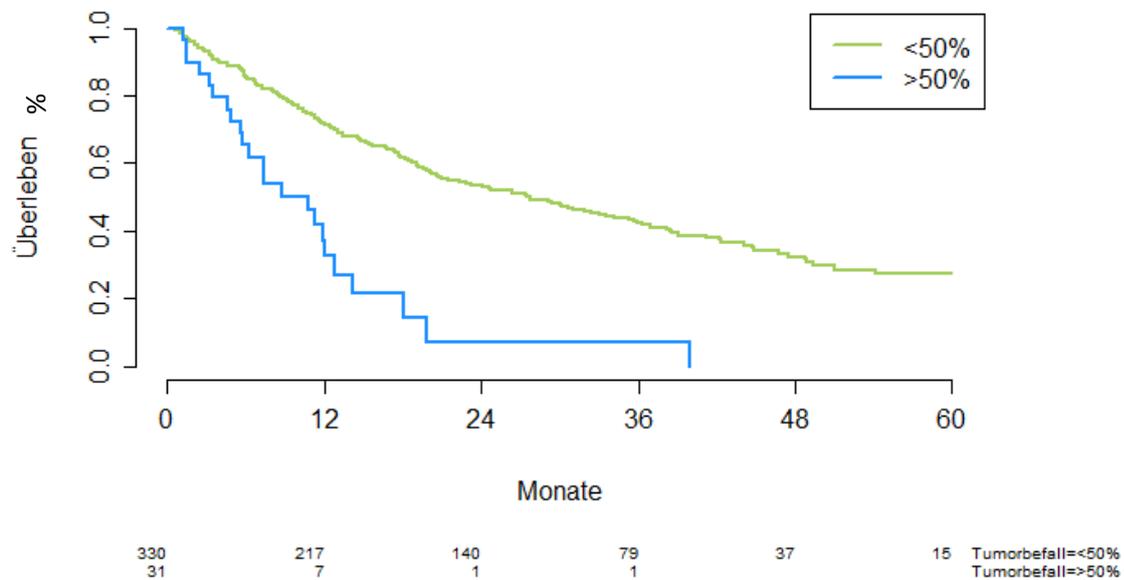


Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse Tumorbefall

### 5.2.5.4 Makroskopische Gefäßinfiltration

Eine makroskopische Gefäßinfiltration ging mit einem deutlich geringeren medianen Überleben einher (12,5 Monate vs. 25,6 Monate). Somit hatten Patienten ohne makroskopische Gefäßinfiltration einen signifikanten Überlebensvorteil (p-Wert von 0,0018).

Makroskopische Gefäßinfiltration	ja	nein
<b>n (%)</b>	38 (10,5)	325 (89,5)
<b>Median (Monate)</b>	12,5	25,6
<b>95%-KI</b>	9,3-33	20,2-33,5

Tabelle 35: Univariate Analyse: Makroskopische Gefäßinfiltration

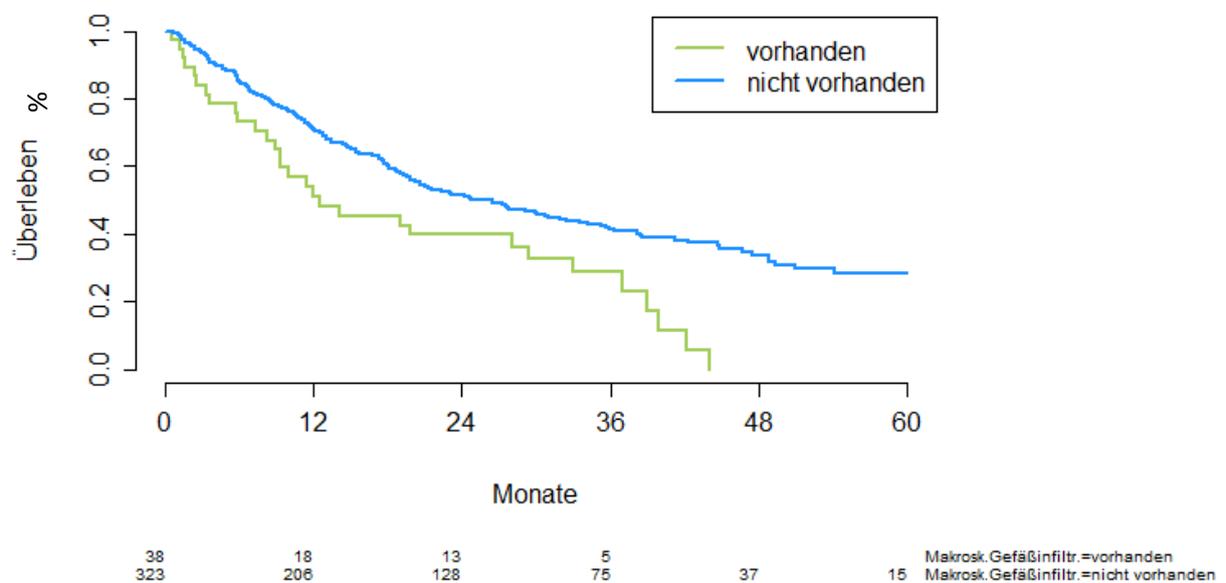


Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse Makroskopische Gefäßinfiltration

### 5.2.5.5 Lymphknotenbefall

Ein Lymphknotenbefall korrelierte mit einem medianen Überleben von 10 Monaten, wobei bei Patienten ohne Nachweis von Lymphknotenbefall im Median fast dreimal Mal so langes Überleben erhoben werden konnte (p-Wert von  $<0,00001$ ).

Lymphknotenbefall	ja	nein
<b>n (%)</b>	36 (9,9)	327 (90,1)
<b>Median (Monate)</b>	10	27,7
<b>95%-KI</b>	6-12,7	21-35,7

Tabelle 36: Univariate Analyse: Lymphknotenbefall

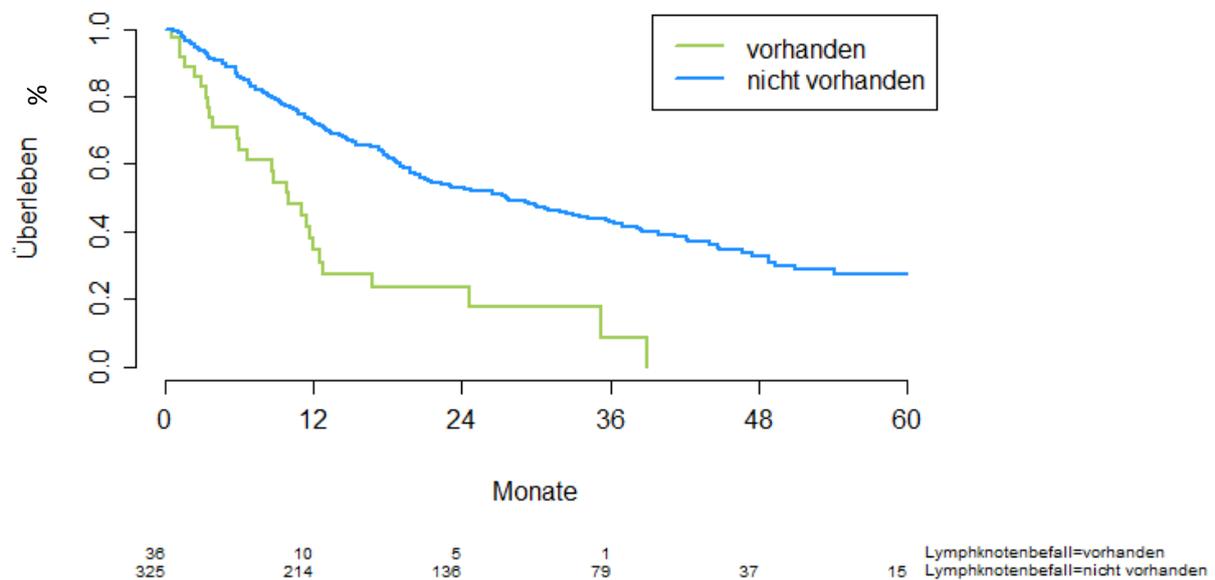


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse Lymphknotenbefall

### 5.2.5.6 Fernmetastasen

Mit einem p-Wert von  $< 0,00001$  konnte für Patienten ohne extrahepatische Metastasen eine signifikant günstigere Prognose festgestellt werden. Das Sterberisiko von Patienten ohne extrahepatischer Metastasierung liegt bei 27,5 Monaten und ist somit mehr als dreimal so hoch wie bei Patienten, die bei Erstdiagnose bereits eine Metastasierung mit sich bringen (8,8 vs. 27,5 Monate).

Fernmetastasen	ja	nein
n (%)	33 (9,1)	331 (90,9)
Median (Monate)	8,8	27,5
95%-KI	4,9-19,8%	20,7-35,7

Tabelle 37: Univariate Analyse: Fernmetastasen

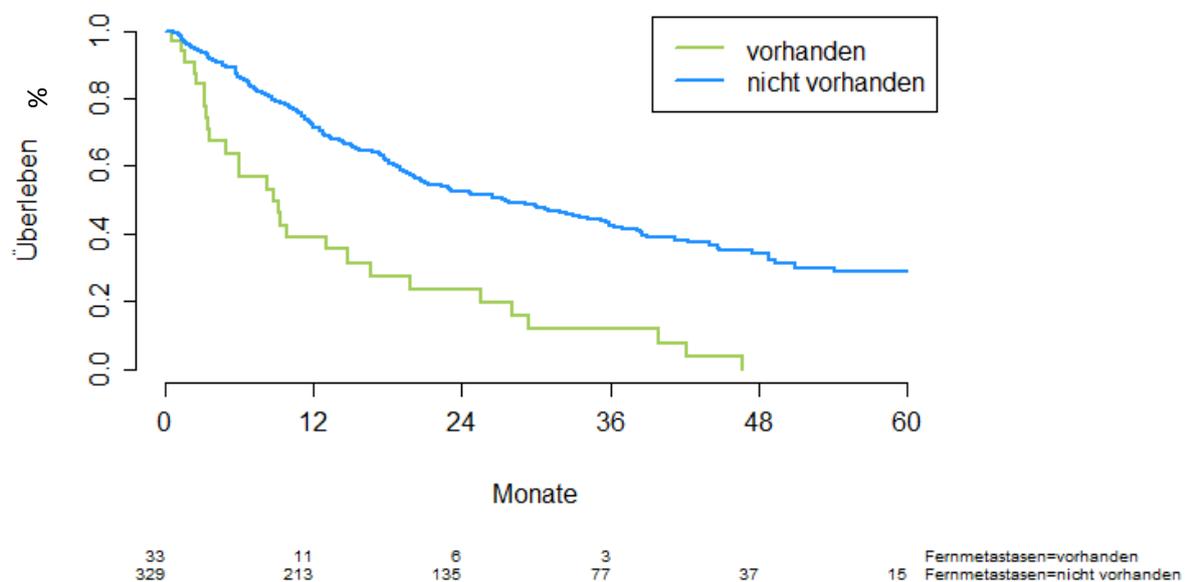


Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse Fernmetastasen



## 5.2.6 Laborchemische Parameter

Die Laborwerte wurden in je vier Quartilen aufgeteilt und in den jeweiligen Gruppen erhoben. Zu den hochsignifikanten laborchemischen Parametern gehören AFP, Alkalische Phosphatase, Albumin mit einem p-Wert von  $< 0,00001$  und Bilirubin mit einem p-Wert von  $< 0,00003$ . Keine Signifikanz zeigte die Bestimmung des Quick-Werts mit einem p-Wert von 0,069.

Parameter	n	Median (Monate)	95%-KI	p-Wert
<b>AFP</b>				<b>Gesamt: <math>&lt; 0,00001</math></b>
1. Quartile	88	47,5	33,5-NA	1 vs. 2: 0,17
2. Quartile	88	35,7	26,4-44,9	2 vs. 3: 0,1
3. Quartile	90	20,7	17,5-35,3	3 vs. 4: 0,00035
4. Quartile	89	10,6	7,9-13,5	
<b>Bilirubin</b>				<b>Gesamt: <math>0,00003</math></b>
1. Quartile	73	26,4	18,7-NA	1 vs. 2: 0,65
2. Quartile	99	38,6	30,1-51	2 vs. 3: 0,04
3. Quartile	95	22,9	17,7-34,2	3 vs. 4: 0,081
4. Quartile	97	13,4	11,8-19	
<b>Quick</b>				<b>Gesamt: <math>0,069</math></b>
1. Quartile	83	19	12,7-44,1	1 vs. 2: 0,27
2. Quartile	87	29,4	19,8-38,6	2 vs. 3: 0,16
3. Quartile	93	20,2	15,7-30	3 vs. 4: 0,18
4. Quartile	101	27,8	18,7-51	
<b>Alk. Phosphatase</b>				<b>Gesamt: <math>&lt; 0,00001</math></b>
1. Quartile	90	46,8	39-NA	1 vs. 2: 0,083
2. Quartile	89	32,4	20,1-NA	2 vs. 3: 0,02
3. Quartile	93	21,3	18,7-27,8	3 vs. 4: 0,00039
4. Quartile	91	9,2	6,6-12	
<b>Albumin</b>				<b>Gesamt: <math>&lt; 0,00001</math></b>
1. Quartile	87	12,6	8,4-19	1 vs. 2: 0,13
2. Quartile	88	18,1	15,4-24,8	2 vs. 3: 0,094
3. Quartile	93	27,7	23-35,7	3 vs. 4: 0,0011
4. Quartile	92	51	39-NA	

Tabelle 39: Univariate Analyse: Laborparameter

### 5.2.6.1 Alphafetoprotein

Das AFP erwies sich als signifikanter Parameter mit einem p-Wert von  $< 0,00001$ . Nach genauerem Betrachten der Quartilen ergab sich ein medianes Überleben von 47,5 Monaten in der untersten Quartile und von 10,6 Monaten in der obersten Quartile. Folglich korrelierte ein ansteigender AFP-Wert mit einem niedrigeren Überleben. Ab einem AFP-Wert von  $\geq 18,3$  ng/ml (3. Quartile) verringerte sich die mediane Überlebenszeit signifikant (10,6 vs. 20,7 Monate, p-Wert von 0,00035), wobei niedrigere AFP-Werte mit keinem signifikanten Überlebensvorteil einhergehen.

AFP (ng/ml)	< 5,2	5,2-18,3	18,3-310,5	> 310,5
<b>n</b>	88	88	90	89
<b>Median (Monate)</b>	47,5	35,7	20,7	10,6
<b>95%-KI</b>	33,5-NA	26,4-44,9	17,5-35,3	7,9-13,5
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt; 0,00001</b>			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,17			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,1			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,00035			

Tabelle 40: Univariate Analyse: AFP

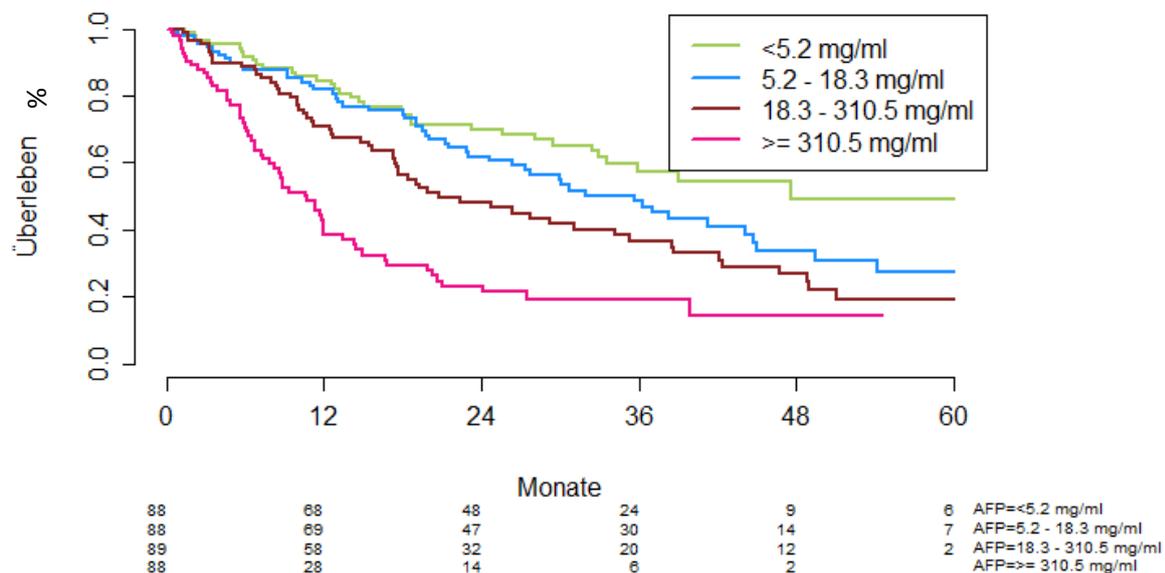


Abbildung 19: Kaplan-Meier Analyse AFP

### 5.2.6.2 Bilirubin

Der Bilirubinwert zeigte insgesamt betrachtet ebenfalls eine signifikante Bedeutung für die Prognose des Patienten. In den einzelnen Quartilen konnte sich ansonsten nur der Vergleich zwischen der 2. Quartile (Bilirubin 0,7-1,1 mg/dl) und der 3. Quartile (Bilirubin 1,1-1,7 mg/dl) als signifikant erweisen. Bei Patienten in der 1. Quartile (Bilirubin < 0,7 mg/dl) und 3. Quartile (Bilirubin 1,1-1,7 mg/dl) zeigt sich kein großer Unterschied im Überleben (26,4 vs. 22,9 Monate). Auffällig dagegen ist ein längeres Überleben in der 2. Quartile bei einem Bilirubin-Wert von 0,7-1,1 mg/dl (38,6 Monate). Patienten in der 4. Quartile (Bilirubin > 1,7 mg/dl) wiesen ein geringeres Überleben auf, nämlich 13,4 Monate.

Bilirubin (mg/dl)	< 0,7	0,7-1,1	1,1-1,7	> 1,7
<b>n</b>	73	99	95	97
<b>Median (Monate)</b>	26,4	38,6	22,9	13,4
<b>95%-KI</b>	18,7-NA	30,1-51	17,7-34,2	11,8-19
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,00003</b>			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,65			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,04			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,081			

Tabelle 41: Univariate Analyse: Bilirubin

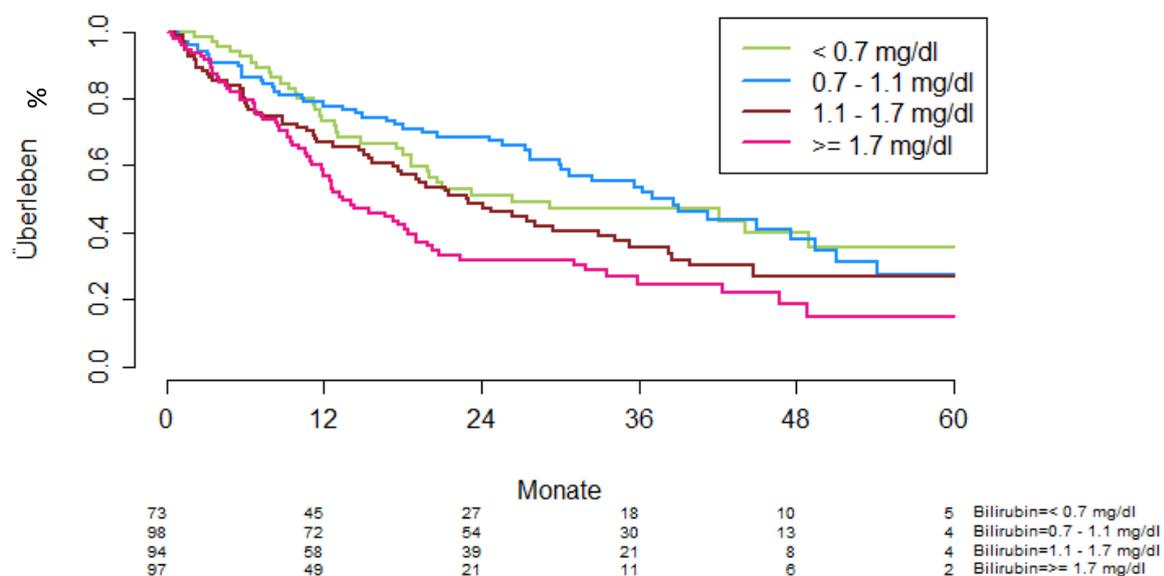


Abbildung 20: Kaplan-Meier Analyse Bilirubin

### 5.2.6.3 Quick

Der Quick mit einem p-Wert von 0,069 konnte nicht als signifikant festgestellt werden. Ähnlich wie beim Bilirubin, ist auch beim Quick ein ähnliches Bild zu sehen. Das Überleben von Patienten in der 1. Quartile (Quick < 65 %) und 3. Quartile (Quick 80-95 %) unterscheidete sich lediglich um etwa einen Monat (20,2 vs. 19 Monate). Das längste mediane Überleben unter den vier Quartilen zeigt sich im 2. Quartil (Quick 65-80 %) mit 29,4 Monaten.

Quick (%)	< 65	65-80	80-95	> 95
<b>n</b>	83	87	93	101
<b>Median (Monate)</b>	19	29,4	20,2	27,8
<b>95%-KI</b>	12,7-44,1	19,8-38,6	15,7-30	18,7-51
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,069</b>			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,27			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,16			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,18			

Tabelle 42: Univariate Analyse: Quick

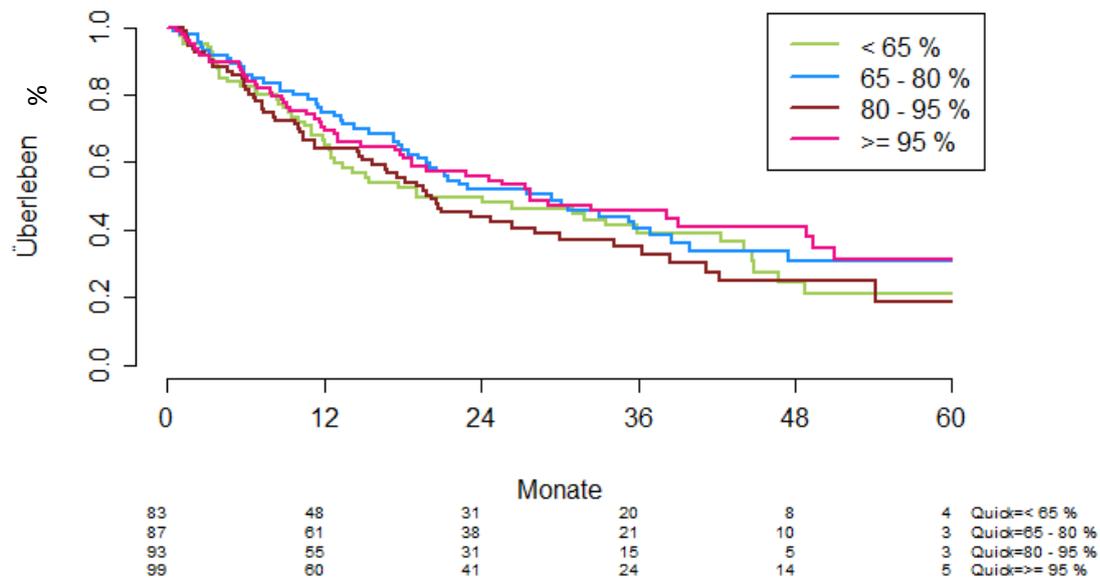


Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse Quick

### 5.2.6.4 Alkalische Phosphatase

Der Einfluss der Alkalischen Phosphatase auf die Überlebenszeit erwies sich mit einem p-Wert von  $< 0,00001$  als signifikant. Patienten der 1. Quartile (AP  $< 101$  U/l) hatten mit 46,8 Monaten das längste Überleben. Der Anstieg der Alkalischen Phosphatase korrelierte mit einer Verkürzung der Überlebenszeit. Alkalische Phosphatase Werte ab der 4. Quartile (AP  $> 199,5$  U/l) zeigten ein signifikant erhöhtes Sterberisiko gegenüber niedrigeren Werten (9,2 vs. 21,3 Monate, p-Wert von 0,00039). Der Vergleich zwischen den ersten zwei Quartilen zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit. Bei der Gegenüberstellung der 2. Quartile (AP 101-134 U/l) und 3. Quartile (AP 134-199,5 U/l) stieg das Sterberisiko signifikant an (p-Wert von 0,02).

Alkalische Phosphatase (U/l)	$< 101$	101-134	134-199,5	$> 199,5$
<b>n</b>	90	89	93	91
<b>Median (Monate)</b>	46,8	32,4	21,3	9,2
<b>95%-KI</b>	39-NA	20,1-NA	18,7-27,8	6,6-12
<b>p-Wert Gesamt</b>	$< 0,00001$			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,083			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,02			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,00039			

Tabelle 43: Univariate Analyse: Alkalische Phosphatase

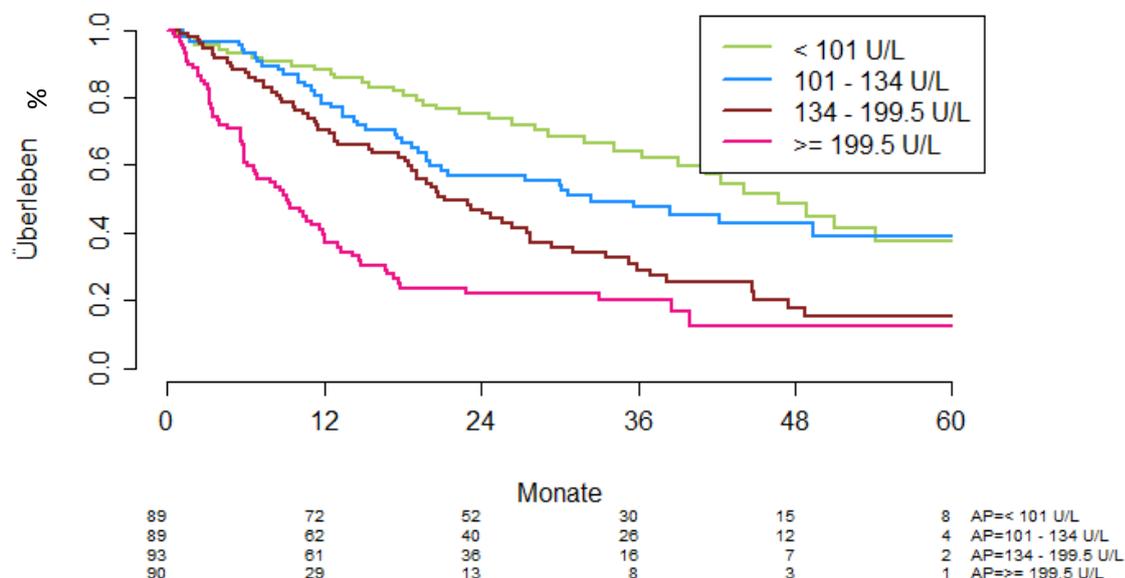


Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse Alkalische Phosphatase

### 5.2.6.5 Albumin

Für das Albumin berechnete sich insgesamt ein p-Wert von  $< 0,00001$ . Somit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Albumins und der Überlebenszeit festgestellt werden. Der Vergleich der unteren drei Quartile ergab keine signifikanten Unterschiede im Überleben, wohingegen ein Albuminwert ab 4,2 g/dl (4. Quartile) eine signifikant erhöhte Überlebensrate aufwies (51 Monate vs. 27,7 Monate, p-Wert von 0,0011). Die Betrachtung des medianen Überlebens erbrachte 12,6 Monate bei einem Albumin-Wert von  $< 3,3$  g/dl (1. Quartile). Eine rund vierfach längere Überlebenszeit mit 51 Monaten ließ sich bei einem Albumin-Wert von  $> 4,2$  g/dl (4. Quartile) feststellen.

Albumin (g/dl)	$< 3,3$	3,3-3,8	3,8-4,2	$> 4,2$
<b>n</b>	87	88	93	92
<b>Median (Monate)</b>	12,6	18,1	27,7	51
<b>95%-KI</b>	8,4-19	15,4-24,8	23-35,7	39-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	$< 0,00001$			
<b>1/4 vs. 1/2</b>	0,13			
<b>1/2 vs. 3/4</b>	0,094			
<b>3/4 vs. 1</b>	0,0011			

Tabelle 44: Univariate Analyse: Albumin

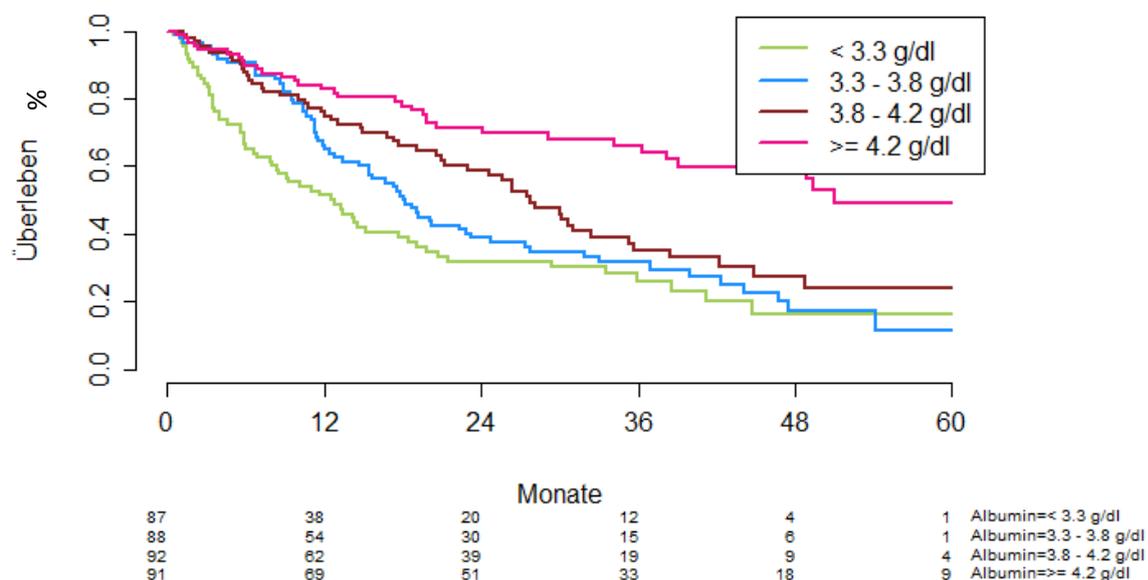


Abbildung 23: Kaplan-Meier Analyse Albumin

### 5.2.7 Staging-Systeme

Auch die verschiedenen Staging-Systeme wurden hinsichtlich ihrer medianen Überlebenszeit und damit prognostischen Aussagekraft analysiert. Dabei konnte man im Allgemeinen feststellen, dass alle untersuchten Scores eine signifikante Bedeutung im Sinne ihrer prognostischen Fähigkeit hatten.

Merkmal	n	%	Medianes Überleben	95%-KI	p-Gesamt
<b>BCLC</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>0</b>	4	1,1	64,3	64,3-NA	
<b>A</b>	136	37,6	49,4	41,2-NA	
<b>B</b>	136	37,6	20,1	17,4-26,4	
<b>C</b>	77	21,3	10	7,3-14,4	
<b>D</b>	9	2,5	4	1,2-NA	
<b>Child-Pugh</b>					<b>&lt; 0,00005</b>
<b>A</b>	255	70,1	30	24,6-38,6	
<b>B</b>	81	22,3	14,1	12-21,5	
<b>C</b>	28	7,7	9,3	5,7-33,5	
<b>Okuda</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>1</b>	213	59	38,2	27,8-47,5	
<b>2</b>	131	36,3	12,8	11,7-18,5	
<b>3</b>	17	4,7	7,4	5,7-NA	
<b>CLIP</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>0</b>	87	24,6	51	38,2-NA	
<b>1</b>	116	32,9	38,5	30,1-48,8	
<b>2</b>	74	21	18,1	14,5-27,5	
<b>3</b>	48	13,6	9,3	6,7-12,6	
<b>≥4</b>	28	7,9	6,3	3,4-11,7	
<b>GETCH-1</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>A</b>	142	40	44,7	38,2-63,3	
<b>B</b>	200	56,3	16,8	13-20,6	
<b>C</b>	13	3,7	2,9	1,2-NA	
<b>GETCH-2</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>A</b>	107	30,1	48,8	39-NA	
<b>B</b>	178	50	22,9	18,7-31,9	
<b>C</b>	71	19,9	8,9	6,6-12	
<b>JIS</b>					<b>&lt; 0,00001</b>
<b>0</b>	19	5,2	110,1	64,3-NA	
<b>1-2</b>	273	75,2	27,5	21,5-35,3	
<b>3-4</b>	69	19	12	8,5-18,1	
<b>5</b>	2	0,6	6,3	3,3-NA	

Tabelle 45:Univariate Analyse: Staging-Systeme

### 5.2.7.1 BCLC

Bei der genaueren Betrachtung des BCLC-Scores ergibt sich korrelierend zu einer höheren Erkrankungsstufe eine klare Verkürzung der Überlebenszeit. Sehr gravierend ist der Vergleich zwischen dem BCLC-Stadium 0 (64,3 Monate) und der Gruppe der Patienten im Stadium D (4 Monate). Als signifikant erwies sich jedoch lediglich der Vergleich der Stadien A und B (49,4 vs. 20,1 Monate, p-Wert von  $<0,00001$ ) bzw. B und C (20,1 vs. 10 Monate, p-Wert von  $0,00001$ ). Für den gesamten BCLC-Score konnte mit einem p-Wert von  $<0,00001$  eine klare Signifikanz und somit prognostische Relevanz gezeigt werden.

BCLC	0	A	B	C	D
<b>n (%)</b>	4 (1,1)	136 (37,6)	136 (37,6)	77 (21,3)	9 (2,5)
<b>Median (Monate)</b>	64,3	49,4	20,1	10	4
<b>95%-KI</b>	64,3-NA	41,2-NA	17,4-26,4	7,3-14,4	1,2-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt;0,00001</math></b>				
0 vs. A	0,24				
A vs. B	$<0,00001$				
B vs. C	0,00001				
C vs. D	0,47				

Tabelle 46: Univariate Analyse: BCLC

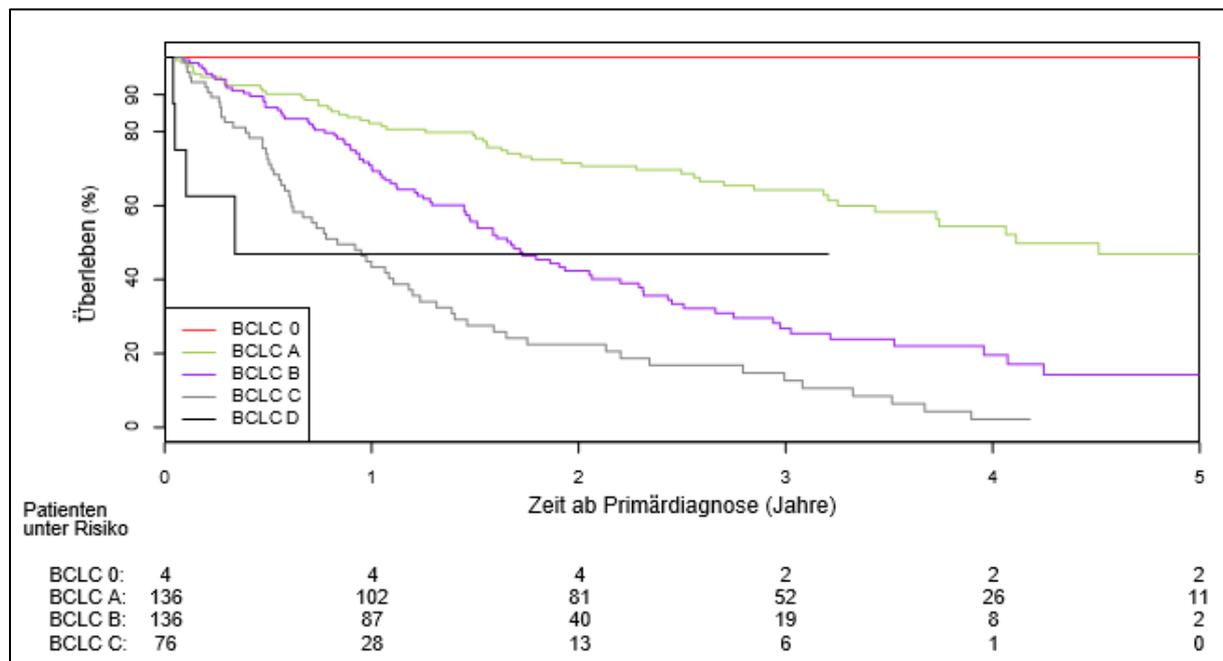


Abbildung 24: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score

### 5.2.7.2 Child-Pugh

Auch die Child-Pugh-Stadien zeigen mit einem p-Wert von 0,00001 eine klare Systematik und Signifikanz. Höhere Stadien resultierten in einem niedrigeren medianen Überleben. Mit 9,3 Monaten zeigten Patienten im Child-C-Stadium die geringste Überlebenszeit. Einen signifikanten Einfluss zeigte der Vergleich der Stadien Child-A und Child-B: Während Patienten im Child-B-Stadium bereits nach 14,1 Monaten verstarben, so konnte für Patienten im Child-A-Stadium ein mehr als doppelt so langes Überleben mit 30 Monaten erhoben werden (p-Wert von 0,00084).

Child-Pugh	A	B	C
<b>n (%)</b>	255 (70,1)	81 (22,3)	28 (7,7)
<b>Median (Monate)</b>	30	14,1	9,3
<b>95%-KI</b>	24,6-38,6	12-21,5	5,7-33,5
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>0,00001</b>		
A vs. B	0,00084		
B vs. C	0,29		

Tabelle 47:Univariate Analyse: Child-Pugh

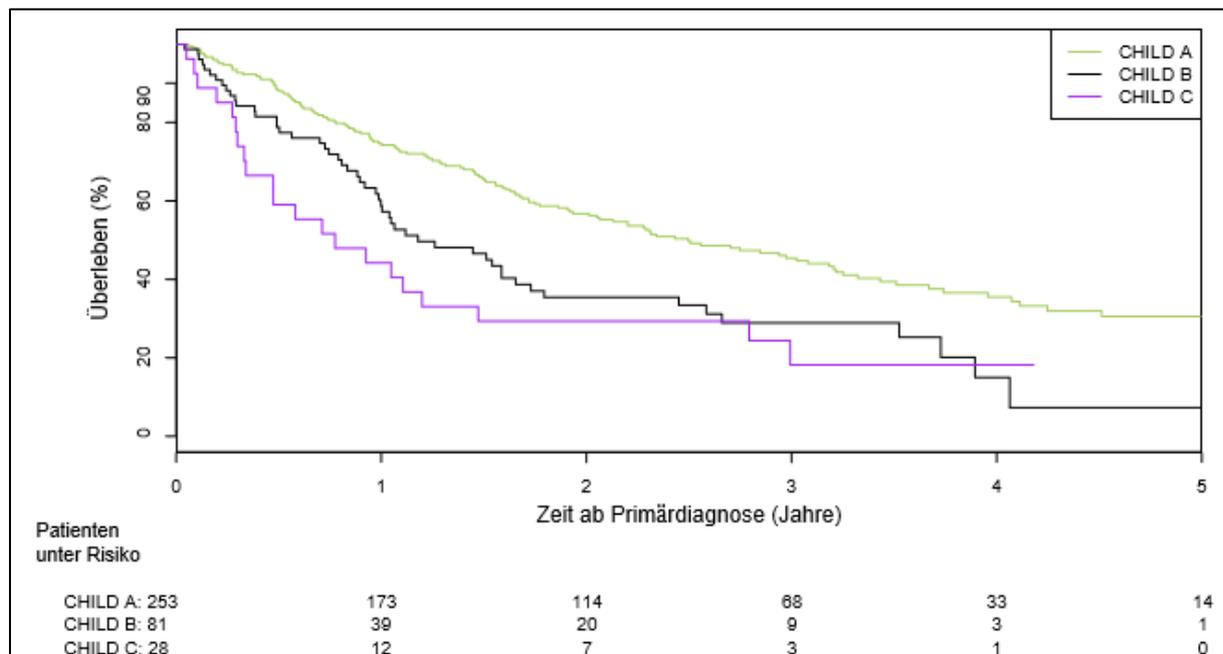


Abbildung 25: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score

### 5.2.7.3 Okuda

Patienten, die in das Okuda-Stadium 1 eingeteilt wurden, verstarben im Median nach 38,2 Monaten. Für Patienten im Stadium 2 ergaben sich 12,8 Monate und Stadium 3 insgesamt 7,4 Monate Überlebenszeit. Die univariate Analyse des Okuda-Scores ergab insgesamt einen Signifikanzwert von  $p < 0,00001$ . Als signifikant erwies sich ebenfalls der Vergleich der Stadien 1 und 2 ( $p$ -Wert von  $< 0,00001$ ).

Okuda	1	2	3
<b>n (%)</b>	213 (59)	131 (36,3)	17 (4,7)
<b>Median (Monate)</b>	38,2	12,8	7,4
<b>95%-KI</b>	27,8-47,5	11,7-18,5	5,7-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt; 0,00001</b>		
1 vs. 2	<b>&lt; 0,00001</b>		
2 vs. 3	0,13		

Tabelle 48:Univariate Analyse: Okuda

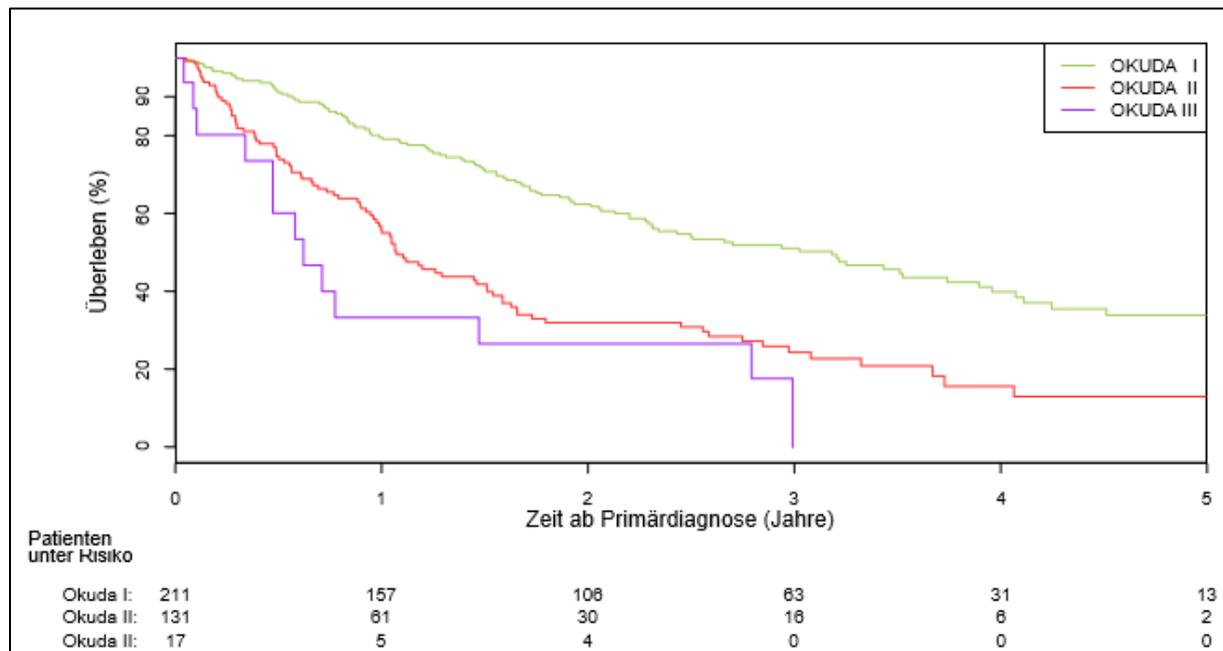


Abbildung 26: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score

### 5.2.7.4 CLIP

Die Mehrheit der Patienten wurden in das Stadium 1 eingeordnet und überlebte rund 38 Monate, während Patienten im Stadium 2 etwa 18 Monate, im Stadium 3 etwa 9 Monate und im Stadium mit mehr als 4 Punkten nur noch rund 6 Monate Überleben aufzeigten. Beim Vergleich der verschiedenen Gruppen konnte eine Signifikanz zwischen den Stadien 1 und 2 bzw. 2 und 3 festgestellt werden. Auch konnte sich der CLIP-Score insgesamt klar als ein signifikanter Prognosescore beweisen (p-Wert von  $< 0,00001$ ).

CLIP	0	1	2	3	$\geq 4$
<b>n (%)</b>	87 (24,6)	116 (32,9)	74 (21)	48 (13,6)	28 (7,9)
<b>Median (Monate)</b>	51	38,5	18,1	9,3	6,3
<b>95%-KI</b>	38,2-NA	30,1-48,8	14,5-27,5	6,7-12,6	3,4-11,7
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt; 0,00001</math></b>				
0 vs. 1	0,14				
1 vs. 2	0,00037				
2 vs. 3	0,00005				
3 vs. $\geq 4$	0,23				

Tabelle 49:Univariate Analyse: CLIP

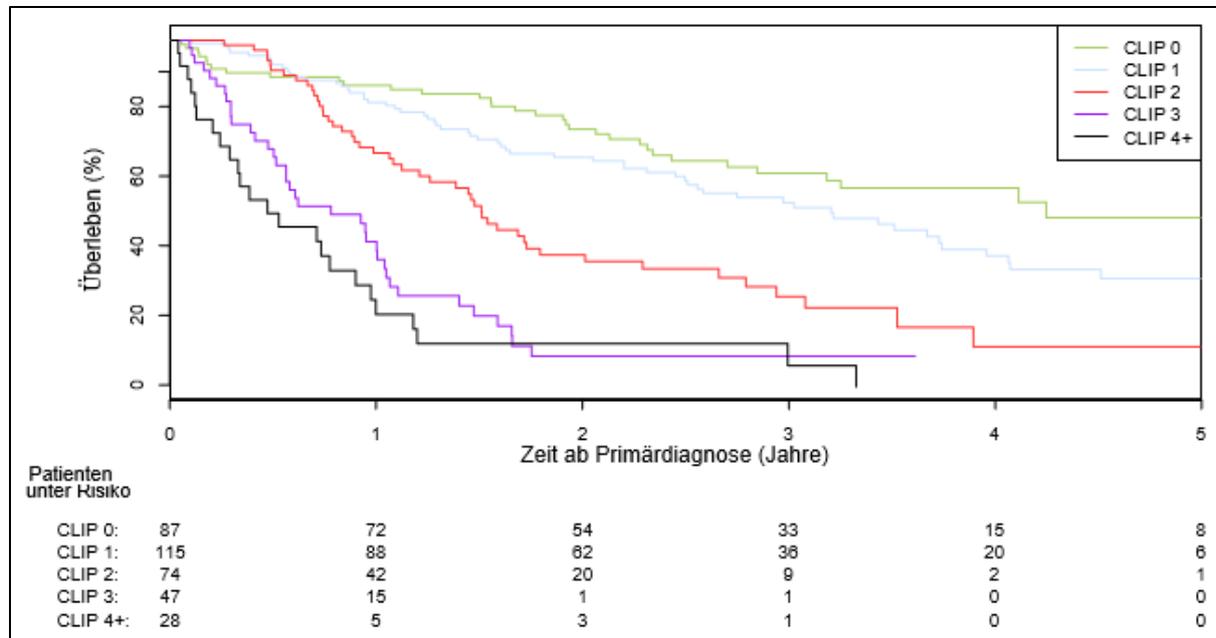


Abbildung 27: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score

### 5.2.7.5 GETCH

Sowohl der GETCH-1-Score als auch der GETCH-2-Score zeigten ähnliche Überlebenszeiten in den beiden ersten Untergruppierungen A und B. Für den GETCH-1-Score konnte man eine Überlebenszeit von 44,7 Monaten im Stadium A und 16,8 Monaten im Stadium B detektieren. Im Vergleich dazu lag im GETCH-2-Score die Überlebenszeit im Stadium A bei 48,8 und im Stadium B bei 22,9 Monaten. Das Stadium mit dem höchsten Mortalitätsrisiko unterschied sich dagegen in beiden Scores. Patienten im Stadium C des GETCH-2 Scores lebten etwa dreimal länger als im Stadium C des GETCH-1 Scores (8,9 Monate im GETCH-2 Score vs. 2,9 Monate im GETCH-1 Score). In beiden GETCH-Klassifizierungen konnte sowohl der Vergleich der Stadien untereinander, als auch der p-Wert des gesamten Scores eine klare prognostische Relevanz festgestellt werden (p-Wert von  $< 0,00001$ ).

GETCH-1	A	B	C
<b>n (%)</b>	142 (40)	200 (56,3)	13 (3,7)
<b>Median (Monate)</b>	44,7	16,8	2,9
<b>95%-KI</b>	38,2-63,3	13-20,6	1,2-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt; 0,00001</math></b>		
A vs. B	$< 0,00001$		
B vs. C	$< 0,00001$		

Tabelle 50:Univariate Analyse: GETCH-1

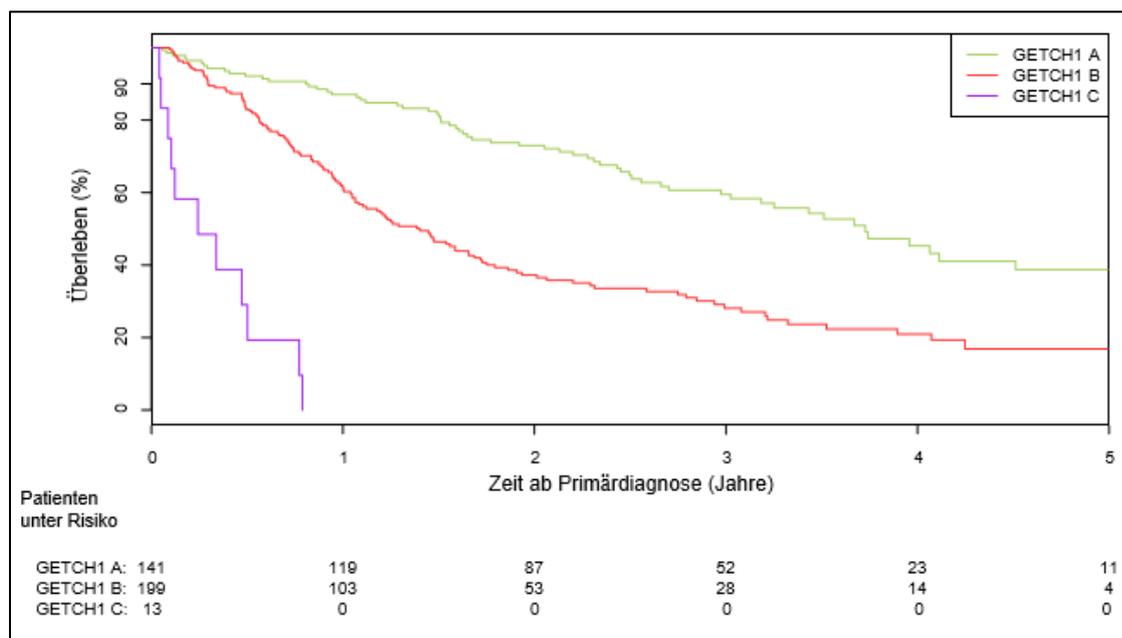


Abbildung 28: Kaplan-Meier Analyse GETCH-1-Score

GETCH-2	A	B	C
<b>n (%)</b>	107 (30,1)	178 (50)	71 (19,9)
<b>Median (Monate)</b>	48,8	22,9	8,9
<b>95%-KI</b>	39-NA	18,7-31,9	6,6-12
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b>&lt; 0,00001</b>		
A vs. B	0,00011		
B vs. C	< 0,00001		

Tabelle 51:Univariate Analyse: GETCH-2

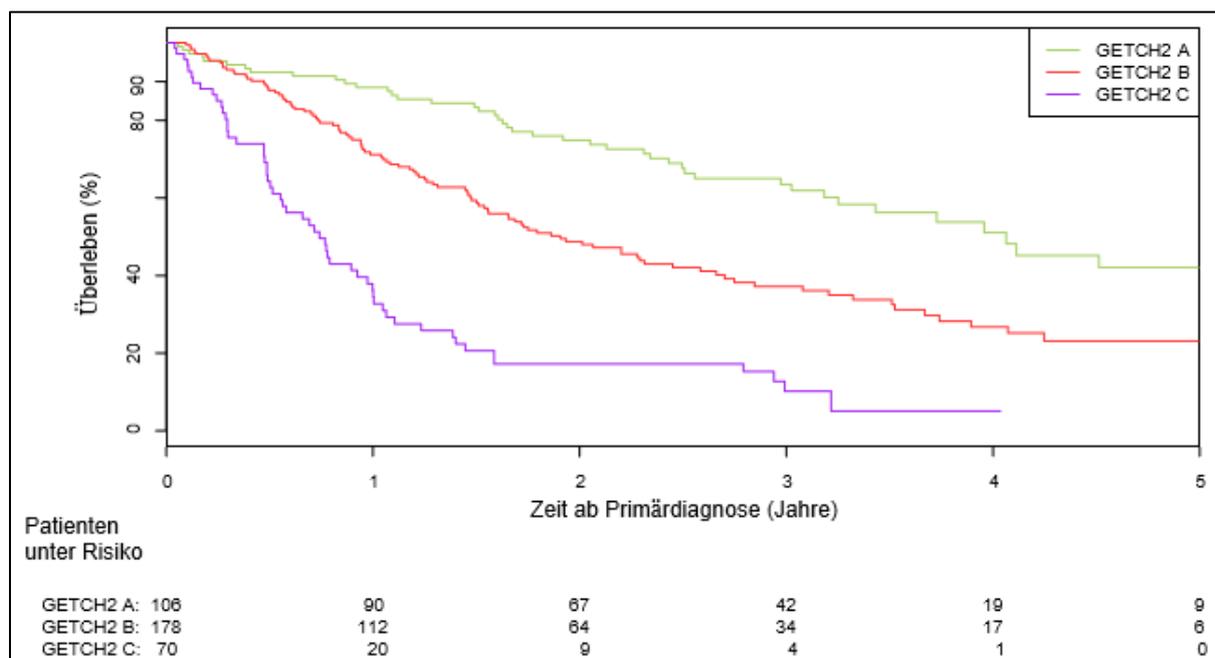


Abbildung 29: Kaplan-Meier Analyse GETCH-2-Score

### 5.2.7.6 JIS

Für den JIS-Score konnte mit einem p-Wert von  $< 0,00001$  eine hohe Signifikanz im Hinblick auf die prognostische Relevanz erhoben werden. Patienten in einem frühen JIS-Stadium (Stadium 0) haben ein etwa siebzehn mal höheres Überleben (110,1 Monate im Stadium 0 vs. 6,3 Monate im Stadium 5) als Patienten in einem späten JIS-Stadium (Stadium 5). Signifikanz konnte beim Vergleich der einzelnen Untergruppen festgestellt werden, nur für der Vergleich des fortgeschrittenen (Stadium 3-4) und späten Stadiums (Stadium 5) traf dies nicht zu (p-Wert von 0,16).

JIS Stadium	0 früh	1-2 mittel	3-4 fortgeschritten	5 spät
n (%)	19 (5,2)	273 (75,2)	69 (19)	2 (0,6)
Median (Monate)	110,1	27,5	12	6,3
95%-KI	64,3-NA	21,5-35,3	8,5-18,1	3,3-NA
<b>p-Wert Gesamt</b>	<b><math>&lt; 0,00001</math></b>			
0 vs. 1-2	0,0014			
1-2 vs. 3-4	$< 0,00001$			
3-4 vs. 5	0,16			

Tabelle 52:Univariate Analyse: JIS-Score

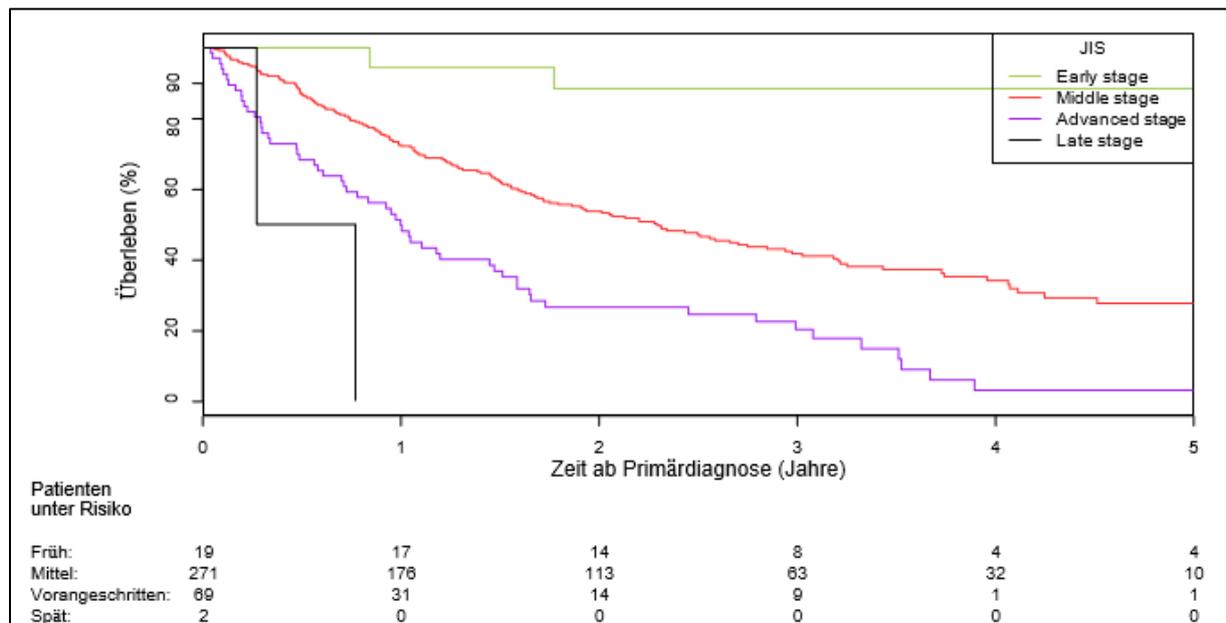


Abbildung 30: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score

## 5.3 Rangfolge der Scores

### 5.3.1 Rangfolge nach dem c-Index

Die folgende Tabelle zeigt die Rangfolge der etablierten Staging-Systeme anhand des für sie errechneten c-Index. Den ersten Platz, als Staging-System mit der höchsten prognostischen Güte, belegte der CLIP-Score mit einem c-Faktor von 0,71. Auf Rang zwei lag der BCLC-Score, gefolgt vom GETCH-2-Score. Der siebte und damit letzte Platz wurde durch den Child-Score vertreten.

Rang	Score	c-Index (95%- KI) nach				
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
1	CLIP	0,71 (0,64-0,75)	0,7 (0,65-0,74)	0,68 (0,64-0,72)	0,68 (0,64-0,72)	0,68 (0,64-0,71)
2	BCLC	0,67 (0,61-0,72)	0,67 (0,63-0,71)	0,67 (0,64-0,71)	0,67 (0,64-0,71)	0,67 (0,64-0,71)
3	GETCH-2	0,69 (0,63-0,73)	0,67 (0,63-0,7)	0,66 (0,62-0,69)	0,65 (0,61-0,68)	0,64 (0,61-0,68)
4	GETCH-1	0,66 (0,62-0,71)	0,65 (0,61-0,69)	0,64 (0,6-0,67)	0,63 (0,59-0,66)	0,63 (0,59-0,66)
5	Okuda	0,65 (0,59-0,7)	0,63 (0,59-0,67)	0,62 (0,58-0,66)	0,61 (0,58-0,65)	0,61 (0,58-0,64)
6	JIS	0,61 (0,56-0,65)	0,6 (0,56-0,64)	0,6 (0,56-0,63)	0,6 (0,57-0,63)	0,6 (0,57-0,63)
7	CHILD	0,59 (0,53-0,64)	0,58 (0,54-0,62)	0,57 (0,54-0,61)	0,57 (0,54-0,6)	0,57 (0,54-0,6)

Tabelle 53:Rangfolge der untersuchten Stagingsysteme nach dem c-Index

### 5.3.2 Rangfolge nach dem Akaike Information Criterion

Die Einteilung der Scores erfolgte ebenfalls anhand des AIC-Wertes. Hier präsentierte sich ebenfalls der CLIP-Score als führender Score mit der größten prognostischen Aussagekraft. Den zweiten Rang belegte der GETCH-1-Score, welcher knapp gefolgt wurde vom GETCH-2-Score. Der BCLC rückte auf den vierten Platz. Die restlichen Staging-Systeme behielten ihre Positionen auf den Rängen fünf bis sieben.

Rang	Score	AIC
1	CLIP	2023,6
2	GETCH-1	2060
3	GETCH-2	2074,5
4	BCLC	2138,7
5	Okuda	2169,5
6	JIS	2177,7
7	CHILD	2202,3

Tabelle 54: Rangfolge der untersuchten Stagingssysteme nach dem AIC

### 5.4 Multivariate Analyse

Anhand logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener klinischer Parameter als Prädiktoren für das mediane Überleben bei Vorliegen eines HCC untersucht. Im Folgenden werden diejenigen Variablen aufgezählt, die als unabhängige Prognoseparameter in der multivariaten Analyse identifiziert werden konnten. Mit einem p-Wert unter 0,05 und damit eine statistische Signifikanz wiesen das Patientenalter; die klinische Parameter Aszites und der Allgemeinzustand (ECOG 2-3) des Patienten, die Laborparameter AFP, Bilirubin und Alkalische Phosphatase und der tumorassoziierte Parameter Fernmetastasierung auf.

Parameter	p-Wert	Hazard Ratio	95%-KI
Patientenalter	0,038	1,013	1,001-1,025
Aszites	0,0024	1,7	1,21-2,4
Allgemeinzustand ECOG 2-3	0,0058	2,55	1,31-4,98
AFP	0,0000025	1,15	1,08-1,21
Bilirubin	0,00054	1,74	1,27-2,38
Alk. Phosphatase	0,000013	1,97	1,45-2,67
Fernmetastasen	0,0069	1,88	1,19-2,97

Tabelle 55: Signifikante Parameter in der multivariaten Untersuchung

## **6 Diskussion**

### **6.1 Patientenkollektiv**

Das vorliegende HCC-Kollektiv bestand aus 364 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren, wobei das männliche Geschlecht mit 84,1% stark vertreten war. Die Größe des Kollektivs lässt sich gut mit vielen anderen westlichen Studien vergleichen (190, 191). Hier wäre beispielsweise die Studie von Greten et al. zu nennen, die an der Medizinischen Hochschule in Hannover durchgeführt wurde und Daten von 389 Patienten auf ihre prognostische Relevanz untersuchte. Um einiges größere Kohorten konnten in asiatischen Studien rekrutiert werden, da aufgrund der höheren Inzidenz in diesen Räumen ein besonderes Augenmerk auf das Hepatozelluläre Karzinom gelegt wird (192).

### **6.2 Signifikante Parameter**

Als Schlussfolgerung konnten folgende univariat signifikanten Prognosefaktoren in dem untersuchten Kollektiv herausgearbeitet werden: Alter, ECOG, Aszites, Hepatische Enzephalopathie, Pfortaderthrombose, Tumorausdehnung, Ausmaß des Tumorbefalls, Anzahl der Tumorknoten, Makroskopische Gefäßinfiltration, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, AFP, Alkalische Phosphatase, Albumin, Bilirubin und alle untersuchten Stagingssysteme.

#### **6.2.1 Geschlecht**

Von dem insgesamt eingeschlossenen Patientenkollektiv konnte eine Geschlechterverteilung zu Lasten des männlichen Geschlechts erhoben werden. Mit einem beachtlichen Anteil von 84,1% bestand das untersuchte Kollektiv überwiegend aus männlichen Patienten, was einer Geschlechterverteilung von 5,3 zu 1 entspricht. Andere in der Literatur beschriebene Studien konnten ebenfalls eine ähnliche Geschlechterverteilung feststellen (190, 191). Die Suche nach dem Grund, wieso Männer ein höheres Risiko haben, im Laufe ihres Lebens an einem HCC zu erkranken, war bereits Gegenstand etlicher Studien und konnte noch keine endgültige Erklärung finden (16, 193). Ein möglicher Erklärungsansatz wäre der höhere Alkoholkonsum bei Männern im Vergleich zu Frauen und das damit verbundene erhöhte Erkrankungsrisiko (39, 40). Ein chronischer Alkoholabusus von mehr als 80g pro Tag über einen Zeitraum von über zehn

Jahren, erhöht das HCC-Risiko um das Fünffache (194). Auch genetische und hormonelle Einflussfaktoren sind von großer Relevanz (195).

Für das Geschlecht ergab sich univariat und multivariat kein signifikanter Einfluss auf die Prognose des Patienten. Diese Annahme wird von zahlreichen Studien bekräftigt, wie u.a. Llovet et al. (2000), Huitzil et al. (2010), Chevret et al. (1999) und Marrero et al. (2005), welche ebenfalls keine prognostische Korrelation feststellen konnten (149, 171, 176, 196).

### **6.2.2 Alter**

Das durchschnittliche Erkrankungsalter von 66 Jahren in diesem Patientenkollektiv entspricht der Altersverteilung weiterer vergleichbarer Studien (15, 197). Einen starken Einfluss auf das Erkrankungsalter hat u.a. die geographische Lage. Bei Patienten in den westlichen Ländern dominieren als Risikofaktoren für eine Leberzirrhose vor allem der Alkoholabusus und der HCV (8). Dahingegen kann man in Entwicklungsländern als Hauptrisikofaktor eine frühe Infizierung mit HBV sehen, welches meist schon im Kindesalter erfolgt (6, 198, 199). Der Vergleich dieser beiden regionalen Gegensätze resultiert in zwei Erkrankungsgipfeln für das HCC. In den Entwicklungsländern findet man jüngere, meist HBV-positive Patienten (6). Unser Patientenkollektiv entspricht dem westlichen Standard und korreliert somit mit einem späteren Erkrankung und damit einem höheren Alter.

Wenngleich das Patientenalter in keinem der Stagingssysteme mit berücksichtigt wird, konnte in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit 66 Jahren oder jünger ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden. Bestätigt wird diese Aussage von Tandon et al., bei dem in einem systematischen Review von 72 Studien ebenfalls eine Signifikanz für das Lebensalter festgestellt wird (156). Allerdings sollte man Bedenken, dass ein höheres Erkrankungsalter nicht unbedingt mit einem aggressiveren Verlauf verbunden sein muss. In einer Studie von Yau et al. konnte bei Patienten, die über 70 Jahre alt sind, ein weniger aggressiver Tumorverlauf und damit ein längeres Überleben ermittelt werden (200).

### **6.2.3 Ätiologie**

Rund 80% der in dieser Studie untersuchten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose auf. Ähnlich hohe Zahlen publizierten u.a. Greten et al

(80,5%), Riaz et al. (92%) und Kirchner et al. (85,2%) (135, 190, 191). Eine zirrhotische Leber stellt die Grundlage dar, auf deren Boden sich ein HCC entwickelt.

Die häufigste grundlegende Ursache für das Entstehen eines HCC war das Vorliegen einer alkoholtoxischen Leberzirrhose. Mit einem Anteil von 39,8% führte der Alkoholkonsum an erster Stelle, wobei diese Zahl auch mögliche Kombinationen mit viraler Hepatitis (26%) oder anderen Faktoren beinhaltet. Ein alleiniger langjähriger Alkoholabusus ohne jegliche andere Risikofaktoren wurde ebenfalls gesondert analysiert und bei 109 Patienten und damit 29,9% festgestellt. Der dritthäufigste Verursacher einer HCC mit 28,3% stellten HCV-Infektionen dar. Eine HBV-Infektion konnte dagegen in nur 12,1% erhoben werden. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien wie u.a. von Greten et al. und Kirchner et al. publiziert. Alkohol als führende schädigende Noxe führte auch in deren untersuchten Kollektiven zu einer Leberschädigung und letztendlich zu einer Tumorerkrankung (190, 191, 201). Außerdem wurde in diesen und sowohl anderen Studien auch die bedeutende Rolle des HCV in der Genese des HCC bestätigt (37). Interessanterweise konnte das Zusammenspiel einer HCV-Infektion mit einem langjährigen Alkoholabusus die Entwicklung eines HCC begünstigen, wobei als Folge ein früheres Erkrankungsalter mit fortgeschrittenem Stadium resultierte (194). Auch eine japanische Studie von Tsukuma et al. mit einem Patientenkollektiv von 917 Patienten beschäftigte sich mit dem Einfluss des Hepatitisvirus. Dabei wurden Patienten mit chronischen Hepatitisviren oder kompensierter Leberzirrhose einen gewissen Zeitraum beobachtet und hinsichtlich einer Karzinomentwicklung untersucht. Zusammenfassend wurde in Bezug auf die Viruserkrankungen festgestellt, dass ein Oberflächenantigen eines HBV das Risiko eines HCC um das Siebenfache und ein HCV-Antikörper das Risiko eines HCC um das Vierfache steigerte (202). Jedoch lassen sich auch Studien finden, in denen die HCV- oder HBV-Infektion als führende schädigende Noxe den häufigsten Verursacher eines HCC darstellt. Beispielsweise genannt sei hier eine italienische Studie in Rom, wo eine HCV-Infektion mit 76,4% als prädisponierender Parameter erhoben wurde. Ein anderes Beispiel wäre eine deutsche Studie aus Hannover, die mit 62% Virusinfektionen ebenfalls eine hohe Zahl rekrutieren konnten (203). Die Diskrepanz ergibt sich durch regionale Unterschiede. Sowohl der Alkoholkonsum als auch die viralen Erkrankungen unterliegen geographischer Ungleichmäßigkeiten (23, 204). Zu nennen wäre ein in China oder im Mittelmeerraum endemisches Vorkommen von Hepatitis B (205). Als Schlussfolgerung und gemeinsamen Nenner lässt sich zusammenfassen, dass alle genannten Studien den Alkoholabusus und die viralen Hepatiden zu den wichtigsten ätiologischen Risikofaktoren zählen.

## 6.2.4 Therapie

In der vorliegenden Studie war die **TACE** mit 28% die häufigste angewandte Primärtherapie. Auch die Literatur bestätigt die TACE als häufigsten primären Therapieversuch (120, 122, 126, 206, 207). Die TACE als palliative Therapiemaßnahme wird u.a. bei ausgedehntem Tumorbefall angewendet und kann so auf den eher späten Zeitpunkt der Erstdiagnose in diesem Kollektiv hindeuten. Vergleicht man dies nun mit Ländern mit hoher Häufigkeit an HCC, wie beispielsweise Japan oder China, dann fällt auf, dass aufgrund der Wachstums- und umfangreicherer präventiver Diagnostik die Tumorerkrankung früher diagnostiziert wird und somit auch kurative Ansätze immer mehr an Bedeutung gewinnen (192, 208). Patienten in frühen Stadien, die nicht kurativ (Resektion, Transplantation, RFA) behandelt werden können, profitieren ebenfalls von einer TACE Behandlung als sogenannte Bridging-Therapie (209). Als zweithäufigste angewandte Therapie zählte die **Leberresektion** (23,9%), welche im Gegensatz zur TACE zu den kurativen Behandlungsmodalitäten zählt. Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Leberresektion gelangte man auch in weiteren Studien, wobei ein frühes Stadium und eine erhaltene Leberfunktion als Voraussetzung galten (210-212). Einen ebenfalls hohen Anteil von 16,2% machte die Kombinationstherapie einer **TACE mit RFA** aus, wobei diese Behandlung meist nicht nur einmal, sondern in wiederholten Eingriffen durchgeführt wurde. Eine alleinige TACE führt nicht unbedingt zu einer vollständigen Nekrotisierung des Tumors, so dass man folglich mit einer darauffolgenden RFA diesen Nachteil zu beseitigen versucht. Die Studie von Bloomston et al. beschäftigte sich damit, ob eine kombinierte Therapie einer alleinigen TACE hinsichtlich des Outcomes überlegen ist. Das Resultat ergab sowohl eine längere 1-Jahresüberlebensrate, als auch ein höheres medianes Überleben bei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus TACE und RFA (213). Als vierthäufigste Therapiemodalität wurde im vorliegendem Kollektiv eine **SIRT**-Behandlung dokumentiert (11%). Gemäß einer Studie von Salem et al. profitierten Patienten im Child-A Stadium am stärksten von einer SIRT-Behandlung, wohingegen Patienten im Child-B Stadium mit Pfortaderthrombose schlechtere Outcomes aufwiesen (137). Die SIRT-Behandlung wurde initial für diejenigen Patienten angewendet, die aufgrund der Ausdehnung des Tumors oder vaskulärer Infiltration einer TACE nicht zugänglich waren (214). Im Unterschied zur TACE ist eine SIRT sehr wohl auch für Patienten mit Pfortaderthrombose geeignet (215). Eine italienische Studie führte anhand einer Metaanalyse einen Vergleich einer SIRT- und einer TACE- Behandlung durch und kam zu dem Ergebnis, dass beide Behandlungen hinsichtlich ihres Outcomes gleichzustellen sind (216). Bei 31 Patienten (8,5%) konnte eine palliative systemische Therapie mit dem Multikinaseinhibitor **Sorafenib** erfolgen. Eine klassische Chemotherapie spielt beim HCC eine untergeordnete

Rolle, da eine geringe Chemosensibilität besteht. Die Systemtherapie mit Sorafenib hingegen wurde in einer placebokontrollierten Studie von Llovet et al. analysiert, wobei ein positiver Effekt auf das Überleben nachgewiesen wurde, d.h. konkret, dass Patienten unter der Therapie mit Sorafenib drei Monate länger lebten, als die Patienten mit der Einnahme eines Placebo-Präparates (149). Bei nur 12 Patienten (3,3%) wurde beschlossen, dass keine Möglichkeit der Therapie besteht und im Sinne eines „**best supportive care**“ abgewartet werden sollte. Diese Zahl ist im Vergleich zu anderen Studien relativ niedrig, was am ehesten auf die heutzutage besseren Therapiemodalitäten zurückzuführen ist (190). Aufgrund der strikten Regelung anhand der MILAN Kriterien konnten lediglich drei Patienten (0,8%) von einer primären kurativen **Lebertransplantation** profitieren. In der Studie von Kirchner et al. bestehend aus 458 Patienten bekamen insgesamt 36 Patienten (7,9%) eine Transplantation (190). Ein anderes Beispiel wäre die Studie von Huitzil-Menderez et al. bei der nur bei einem von 187 Patienten (0,5%) eine Transplantation durchgeführt wurde (176). Die Zahl der Lebertransplantationen variiert je nach Studie und Patientenkollektiv, was auch daran liegen kann, dass das Risiko besteht, mit einem fortschreitenden Tumor nicht mehr innerhalb der geforderten Kriterien zu liegen, um eine neue Leber erhalten zu dürfen (89).

### 6.3 Klinische Parameter

Der ECOG Performance Status wird in 5 Stadien aufgeteilt, wobei sich knapp über 95% der Patienten im ECOG-Stadium 0 oder 1 befanden. Dieser hoher Anteil an relativ gesunden Patienten in gutem Allgemeinzustand zum Diagnosezeitpunkt präsentierte sich ebenfalls in einer von Park et al. durchgeführten umfassenden Analyse in der 88% der Patienten im ECOG 0 oder 1 waren. Dabei wurden weltweit Daten von 42 Einrichtungen in 14 Ländern gesammelt, wobei der umfangreiche Datensatz letztendlich aus 67% asiatischen, 20% europäischen und 13% nordamerikanischen Patienten bestand (207). Der Performance Status des Patienten ist Bestandteil des BCLC-Scores und als umgerechneter Karnofsky-Index des GETCH-Scores (160, 217). Patienten mit ECOG 0 werden abhängig von weiteren Parametern (Tumorstadium und Child-Stadium) einem BCLC 0, A oder B zugeteilt. Patienten mit ECOG 1 oder 2 gehören zum BCLC Stadium C und ein ECOG 3 oder 4 wird folgenderweise in das BCLC Stadium D klassifiziert. Im vorliegenden Kollektiv ergab sich für den ECOG ein hoch signifikanter Parameter mit rund 30 Monaten medianer Überlebenszeit im ECOG 0 und 19 Monaten im ECOG 1. Übereinstimmend ergab sich für das Kollektiv von Yang et al. der Allgemeinzustand des Patienten als eines der drei einflussreichsten Parameter auf das mediane Überleben (192).

Auch in der umfassenden Analyse von Tandon et al. schaffte es der ECOG zu den ersten fünf Prognoseprädiktoren (156). Als Kritikpunkt ist die subjektive Einschätzung des Allgemeinzustandes und der damit große Spielraum zu nennen, wodurch verschiedene Interpretationen zu unterschiedlichen Stadieneinteilungen führen können. Dies scheint vermutlich auch ein Grund zu sein, weshalb nicht mehr Staging-Systeme den ECOG integriert haben.

Bei nur rund 30% der Patienten konnte zum Diagnosezeitpunkt ein **Aszites** gesichert werden. Ein Aszites entwickelt sich erst bei dekompensierter Leberfunktion. In unserem Kollektiv befanden sich knapp über zwei Drittel der Patienten im Child-Stadium A, was für eine kompensierte Funktion der Leber spricht und den geringen Anteil an Patienten, die an Aszites litten, erklärt. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Studie von Huitzil-Melendez et al. mit einem Anteil von 18% an Aszites-Erkrankten. Auch hier konnten rund zwei Drittel der Patienten in ein Child-Stadium A eingeordnet werden (176). Eine weitere Studie von Chevret et al. konnte einen Anteil von rund 39% mit Aszites dokumentieren (171). Die statistischen Ergebnisse ergaben einen univariat und multivariat signifikanten Parameter mit rund 17 Monaten längerer Überlebenszeit ohne Vorliegen eines Aszites. Eine Reihe von Studien kamen zu dem selben Ergebnis (161, 171, 177, 218). In der Studie von Tournoux-Facon et al. schaffte es der Aszites unter die acht signifikantesten Prognoseparameter, aus denen ein neuer Prognosescore gebildet wurde (177). Die Bestimmung des Vorhandenseins eines Aszites fließt in die Okuda-Klassifikation mit ein und als Bestandteil des Child-Pugh Score folglich indirekt auch in die Klassifikationen weiterer Staging-Systeme wie u.a. CLIP-, JIS- und dem BCLC-Score (46, 160, 163, 170, 180).

Eine **hepatische Enzephalopathie** konnte in nur 5,8% der Fälle zum Diagnosezeitpunkt festgestellt werden. Vergleicht man diese niedrige Zahl mit anderen Analysen, so kann man sehen, dass beispielsweise in den Studien von Huitzil-Melendez und Tournoux-Facon et al. sogar nur jeweils 2% der Patienten eine HE aufwiesen (176, 177). Die Diagnose einer HE beruht meist auf einer klinischen Einschätzung und ist somit von der Subjektivität des Untersuchers abhängig. Eine subklinische hepatische Enzephalopathie kann nur anhand gründlicher Diagnostik eruiert werden (219). Dieses Problem ist umso gravierender, da es sich hier um eine retrospektive Datenerhebung handelt. Als Parameter für die Entgiftungsfunktion der Leber gehört die HE lediglich in die Kalkulation der Child-Pugh Klassifikation, wobei zusätzlich genauere Angaben hinsichtlich der Gradeinteilung notwendig sind. In der vorliegenden Studie konnte die HE lediglich in der univariaten Analyse als signifikanter

Parameter klassifiziert werden. Dagegen verneinte eine koreanische Studie von Cho et al. die HE als signifikanten Prognoseparameter (218).

Zum Zeitpunkt der Diagnose wies die Mehrzahl der Patienten mit rund 72% eine **Portale Hypertension** auf. Bei Cho et al. waren es nur 47,3%, wobei es sich hier um ein Kollektiv von 131 Patienten handelte, die mit einer TACE behandelt wurden (218). Obwohl der Pfortaderhochdruck von Studien mehrfach als unabhängiger Prognoseparameter klassifiziert wurde, konnte in unserem Kollektiv kein Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten eruiert werden (220, 221). Der BCLC-Score beinhaltet die Portale Hypertension als einer der drei Parameter, die für die Leberfunktion ausschlaggebend sind (160).

Die **Pfortaderthrombose** konnte bei einer überwiegenden Anzahl von 284 Patienten (78,5%) nicht diagnostiziert werden. Ein fast identisches Verteilungsmuster lieferte die Studie von Llovet et al., wo etwa 24% der Patienten eine Pfortaderthrombose aufwiesen (160). Etwas gegensätzliche Ergebnisse zeigte die Studie von Grieco et al. mit nur rund 4% an dokumentierten Pfortaderthrombosen (161). Zwei weitere vergleichbare Studien dokumentierten folgende Zahl an Thrombosen der Pfortader: Chevret et al. mit 34% und Cho et al mit 47% Pfortaderthrombosen (171, 218). Als gemeinsames Resultat konnten jedoch alle drei zuletzt genannten Studien die Pfortaderthrombose als unabhängige signifikante Prognosevariable einstufen. Auch die umfassende Review-Analyse von Tandon und Garcia-Tsao et al. konnte in 69% der untersuchten Studien die Pfortaderthrombose unter den besten sechs signifikanten Prognoseparametern klassifizieren (156). Auch in unserem Kollektiv war dies der Fall, wobei sich das mediane Überleben der Patienten mit 78,5 Monaten ohne Pfortaderthrombose und 21,5 Monaten mit Pfortaderthrombose stark unterschied. Die Variationen der diagnostizierten Fälle an Pfortaderthrombosen sind eventuell durch unterschiedliche Diagnosekriterien in der Bildgebung (Farbduplexsonographie, kontrastmittelgestütztes CT/MRT) zu erklären. Zu den Prognosescores, die die Thrombose der Pfortader als Variable beinhalten gehören der CLIP-, JIS- und GETCH-Score (158, 170, 180).

## 6.4 Tumorassoziierte Parameter

Die meisten Patienten (44,1%) des vorliegenden HCC-Kollektivs präsentierten sich lediglich mit einem Tumorknoten und wiesen bezüglich des Ausmaßes des Tumorbefalls zu 91,5% eine beschränkte Tumorausdehnung unter 50% des Lebervolumens auf. Die Tumorausdehnung wurde anhand der Einteilung des BCLC-Scores getroffen (160).

Der Vergleich dieser, den Tumor analysierenden, Parameter erweist sich als relativ kompliziert. Das liegt daran, dass in viele Studien nicht immer die gleichen Faktoren berücksichtigt werden und so eine einheitliche Vergleichsmöglichkeit fehlt. Anhand der folgenden genannten Studien wird die Komplexität der Tumorbeschreibung verdeutlicht. Als Beispiel wäre die Studie von Grieco et al. zu nennen, wo der Tumor anhand der Anzahl an Tumorknoten (singulär/multipel) und der Tumorgröße definiert wurde, wobei eine Einteilung der Tumorgröße in kleiner als 3,7cm und größer als 3,7cm erfolgte. Beide Parameter überzeugten in der statistischen univariaten Analyse als unabhängige Prognosefaktoren; die Tumorgröße zusätzlich auch als multivariat signifikanten Prognoseparameter (161). Die Einteilung der tumorassoziierten Faktoren wurde von Cho et al. etwas unterschiedlich vorgenommen. Hier erfolgte neben der Einteilung nach der Anzahl der Tumorknoten (singulär/multipel), die Gruppierung der maximalen Tumorausdehnung in kleiner als 4 cm und größer als 5 cm. Außerdem wurde das Verbreitungsmuster des Tumors innerhalb der Leber hinsichtlich der betroffenen Leberlappen dokumentiert, d.h. dass eine Differenzierung zwischen einer unipolaren und bipolaren Ausbreitung stattfand. Lediglich die Anzahl der Tumorknoten in singulär und multipel konnte in der univariaten Analyse als signifikanten Prognoseparameter überzeugen (218). Huitzil-Melendez bestimmte ebenfalls die Anzahl an HCC-Herden und nahm eine Einteilung anhand der Herdenzahl in 0, 1-5 und größer als 5 Herden vor. Als Tumor mit dem größten Durchmesser wurde ein Herd von 6,7 cm definiert. Wie auch bei Cho et al. wurde ebenfalls eine Einteilung anhand des Ausbreitungsmuster vorgenommen (ein Leberlappen betroffen vs. beide Leberlappen betroffen). Zusätzlich konnte man ein Befall der Leber unter und über 50% unterscheiden.

Zuletzt wurde für jeden Patienten das TNM-Stadium berücksichtigt und somit mit dem T-Stadium der Grad der Tumorausdehnung in Grad 0-2 und Grad 3-4 unterteilt (176). Bei Kirchner et al. wurde die Anzahl der Tumorknoten in singulär, bifokal und multinodulär eingeteilt und ein histologisches Tumorgrading in G1, G2 und G3 vorgenommen. Kirchner et al. dokumentierte bei 53,4% der Patienten einen singulären HCC-Knoten, bei 8,1% ein bifokales Muster und bei 38,5% einen multilokulären Befall. Außerdem wurden die

anatomischen Gegebenheiten der Leber genutzt und die Ausbreitung des Tumors anhand der betroffenen Segmente innerhalb der Leber unterteilt (1, 2, 3, 4,  $\geq 4$  Segmente), wobei über zwei Drittel der Patienten einen Befall von maximal zwei Leberlappen aufwiesen. Die Größe des Tumors wurde in vier Kategorien eingeteilt ( $\leq 20\text{mm}$ ,  $20\text{-}50\text{mm}$ ,  $51\text{-}100\text{mm}$ ,  $> 100\text{mm}$  Tumorausdehnung), wobei 39,3% in die zweite Gruppe und 32,4% in die dritte Gruppe eingeteilt werden konnten. Statistische Signifikanz und damit prognostisch relevant war die Unterscheidung der Tumorgöße in kleiner und größer als 3cm (190).

Auch die vorliegende Studie konnte einen signifikanten Einfluss der Tumorausdehnung auf die Überlebenszeit aufweisen. Sowohl die Anzahl der Tumorknoten als auch der Tumorbefall ( $</> 50\%$  des Lebervolumens) konnten das Überleben der Patienten signifikant beeinflussen. Ebenso zeigte die Einteilung der Tumorausdehnung nach der BCLC-Klassifikation hohe Signifikanz.

Betrachtet man die unterschiedlichen Staging-Systeme so lässt sich feststellen, dass tumorbeschreibende Daten in unterschiedlicher Art einen Einfluss in die Klassifikationen finden. Die Okuda-Klassifikation beinhaltet lediglich die Tumorausbreitung in kleiner und größer als 50%. Der CLIP-Score geht auf zwei Faktoren ein, nämlich einmal die Unterscheidung in uninodular und multinodular und zusätzlich ebenfalls das Ausbreitungsmuster in kleiner und größer als 50%. Der JIS-Score beinhaltet durch eine extra für diesen Score entwickelte TNM Klassifikation die Einteilung in singulär, Größe  $< 2\text{cm}$  und den Zustand der Gefäßinvasion. Zum Schluss ist die BCLC-Klassifikation zu nennen, die den Tumorstatus anhand der Anzahl (singulär/multifokal), der Größe ( $< 2\text{cm}$ ,  $< 5\text{cm}$ ) und der Ausbreitung (s. Okuda-Klassifikation) berücksichtigt (160, 180).

Eine makroskopische Gefäßinfiltration, ein Lymphknotenbefall und Fernmetastasen konnte jeweils in nur rund 10% der Fälle diagnostiziert werden. In der vorliegenden Analyse konnte für alle drei tumorbeschreibenden Parameter eine prognostische Signifikanz festgestellt werden. Das BCLC-Stagingsystem erfasst im Stadium C die vaskuläre Invasion und den extrahepatischen Befall; der JIS-Score die Gefäßinvasion (160, 180). Huitzil-Melendez diagnostizierte bei 36% der Patienten eine vaskuläre Invasion, wobei berücksichtigt werden sollte, dass das Kollektiv aus Patienten in fortgeschrittenem Tumorstadium bestand. Bei der Betrachtung der Metastasierung wurden bei 60% der Patienten eine Fernmetastasierung und bei 37% eine Lymphknotenmetastasierung bei Diagnosestellung festgestellt. Beide Parameter lieferten in der multivariaten Analyse jedoch keinen Überlebensvorteil (176). Das Kollektiv von Yang et al. bestand aus 958 HCC-resezierten Patienten und zeigte aufgrund des früh diagnostizierten Hepatozellulären Karzinoms einen geringeren Anteil an Metastasen. Der

Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen konnte mit nur 3,1% und an Fernmetastasen mit nur 4,3% erfasst werden. Auch die Rate an Patienten mit makroskopischer Gefäßinfiltration war mit 15,9% vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit (192). Zu erwähnen wäre noch die Studie von Kirchner et al., in der Lymphknotenmetastasen in 12,9% und Fernmetastasen in 7% vorkamen. Beide Parameter konnten in der multivariaten Analyse nicht als signifikant dokumentiert werden (190).

Bei der Erfassung dieser Parameter stößt man jedoch auf Schwierigkeiten, da jeweils unterschiedliche Kriterien angewendet werden. In einigen Studien gelten Lymphknoten als metastasiert, wenn sie größer als 1 cm in der Bildgebung erscheinen, während in anderen Studien ein Lymphknoten nicht nach der Größe, sondern anhand der Bildgebung als befallen bezeichnet wird (190, 191). Es gibt demnach keine einheitliche und allgemeingültige Definition für einen sicher befallenen Lymphknoten. In der vorliegenden Studie wurden diejenigen Lymphknoten als metastasiert gewertet, die in der radiologischen Bildgebung sicher als metastasiert bezeichnet wurden, d.h. dass suspekte und vergrößerte Lymphknoten nicht zu dieser Kohorte zählen.

## 6.5 Laborchemische Parameter

Der Tumormarker **AFP** zeigte in dieser Arbeit in der univariaten und multivariaten Analyse statistische Signifikanz. In der univariaten Analyse ergab der Vergleich der dritten Quartile (18,3-310,5 ng/ml) und der vierten Quartile (>310,5 ng/ml) eine statistische Relevanz. Mehrere Studien unterstreichen ebenfalls die prognostische Bedeutung, wobei beispielsweise in einigen Studien die Bestimmung des AFP-Wertes sogar zu den 4 bzw. 5 wichtigsten Prognosemarkern gehörte (161, 171, 218). Kirchner et al. konnte ab einem AFP-Wert von 500 ng/ml ein signifikant schlechteres Überleben dokumentieren (190); Huitzil-Melendez dagegen schon bei einem AFP-Wert von 400 ng/ml. Die unterschiedlich ausgewählten Grenzwerte spiegeln sich auch in den Staging-Systemen wider. Die Berücksichtigung des AFP-Wertes findet in drei Staging-Systemen statt, nämlich im GETCH-, JIS- und CLIP-Score. Im CLIP-Score wird zwischen kleiner und größer als 400 ng/ml unterschieden, im JIS-Score und dem GETCH-Score erhalten die Patienten jeweils zwei Punkte, wenn der AFP-Wert über 35 ng/ml liegt (170, 171, 180).

Der **Bilirubin**-Wert ist als unabhängiger Faktor in zahlreichen Staging-Systemen, wie u.a. im Child-Pugh, Okuda-, GETCH-, BCLC-Score und indirekt im CLIP-Score und JIS-Score

integriert (46, 51, 163, 170, 171, 179). Es enthalten somit alle in dieser Arbeit untersuchten Klassifikationssysteme den Bilirubin-Wert auf eine direkte oder indirekte Weise. Der Grund hierfür ist die Tatsache, dass das Bilirubin als wichtiger Parameter der Leberfunktion bei Beeinträchtigung im Rahmen einer Leberzirrhose stark variieren kann (163). Auch in unseren HCC-Analysen konnte das Bilirubin mit einem p-Wert von  $< 0,00003$  in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse als signifikanter Prognoseparameter überzeugen. Patienten in der zweiten Quartile (0,7-1,1 mg/dl) zeigten ein signifikant längeres Überleben als Patienten in der dritten Quartile (1,1-1,7 mg/dl). Chevret et al. und Grieco et al. konnten ebenfalls den Bilirubin-Wert als klaren Prognoseparameter definieren (161, 171). Tandon et al. zählte das Bilirubin zu einer der sechs häufigsten Prognoseparametern (156).

Der **Quick-Wert** (Prothrombinzeit) zählt zu den Lebersyntheseparametern und wird direkt im Child-Pugh-Score und GETCH-Score und indirekt im CLIP-, BCLC- und JIS-Score bestimmt (51, 163, 170, 171, 179). In unserer Arbeit zeigte der Quick-Wert keine prognostische Bedeutung und damit keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Dagegen sprechen die Resultate anderer Studien, die den Quick-Wert als signifikanten Prognoseparameter dokumentierten (177, 192). Zu nennen wäre die univariate Analyse in der Studie von Kirchner et al. mit einem p-Wert von 0,014 für den Quick. Auch das Überleben variierte stark abhängig vom bestimmten Quick: Patienten mit einem Quick unter 70% lebten etwa acht Monate länger, als Patienten mit einem Quick über 70% (15,2 Monate bei einem Quick  $< 70\%$  und 23,0 Monate bei einem Quick  $> 70\%$ ) (190). Auch in der umfassenden Analyse von Tandon et al. war die Prothrombinzeit in 25% der Studien unter den ersten fünf signifikanten Parametern (156).

Die **Alkalische Phosphatase** präsentierte sich in dieser Arbeit als univariat und multivariat signifikanter Parameter (p-Wert von  $< 0,00001$ ). Unter den untersuchten Staging-Systemen enthält lediglich der GETCH-Score die Alkalische Phosphatase (171). Die stärkste Signifikanz zeigte sich zwischen dem Überleben der Patienten in der dritten Quartile (134-199,5 U/l) und vierten Quartile ( $> 199,5$  U/l). In der Studie von Huitzil-Melendez et al. präsentierte sich die Alkalische Phosphatase als unabhängige prognostische Variable für das mediane Überleben von Patienten mit einem fortgeschrittenem HCC (176). Tournoux-Facon et al. und Chevret et al. bestätigten dies, wobei Tournoux et al. die AP in das, von Ihnen neu entwickelte, Prognosesystem für Patienten im palliativen Setting integrierten (171, 177).

Das **Albumin** als Syntheseparameter geht auf eine direkte Weise in den Child-Pugh- und Okuda-Score ein und ist auf eine indirekte Weise Bestandteil des CLIP-, BCLC- und JIS-Scores (160, 163, 169, 170, 180). In der vorliegenden Arbeit hatte die Höhe des Albumins eine

signifikante Folge für das mediane Überleben des Patienten. Insbesondere lieferte der Vergleich der dritten Quartile (3,8-4,2 g/dl) mit der vierten Quartile (> 4,2 g/dl) eine starke Signifikanz. Vergleichbare Ergebnisse präsentierte die Studie von Yang et al., wo das Cut-off bei Albumin von </> 3,5 g/dl lag (192). Auch in der umfassenden Analyse von Tandon et al. war das Albumin in 44% der diesen Parameter untersuchenden Studien unter den ersten fünf signifikanten Parametern (156).

## 6.6 Staging Systeme

### 6.6.1 CLIP-Score

Neben dem Child-Pugh-Score als Indikator für die Leberfunktion beinhaltet der CLIP-Score noch weitere tumorassoziierte Parameter wie u.a. Tumormorphologie, AFP und die Thrombose der Pfortader (222). Je höher der Score liegt, umso geringere mediane Überlebensraten sind zu erwarten. Als multimodales Staging-System mit dem hauptsächlichlichen Schwerpunkt auf den tumorbeschreibenden Faktoren sind somit die notwendigen Voraussetzungen für ein hochwertiges Staging-System gegeben. Ursprünglich wurde der CLIP-Score von den CLIP-Investigators 1998 an einem fast ausschließlich viral erkrankten Patientenkollektiv retrospektiv entwickelt und zwei Jahre später von denselbigen prospektiv validiert (169, 170). Die Mehrheit der Patienten ließen sich in die ersten drei Stadien des CLIP-Scores zuordnen (Stadium 0 mit 24,6%, Stadium 1 mit 32,9%, Stadium 2 mit 21%). Sehr ähnliche und zum Teil identische Ergebnisse lieferte die Studie von Kirchner et al. Stadium 0 mit 24,6%, Stadium 1 mit 31,9% und Stadium 2 mit 26,2% (190). Die zuletzt genannte Publikation errechnete für den CLIP-Score die höchste prognostische Aussagekraft, wobei das deutsche Kollektiv aus überwiegend alkoholtoxisch erkrankten Patienten bestand. Die hier führende Ätiologie unterscheidete sich somit von dem ursprünglich viral geprägtem Kollektiv, mit dem der Score seine Entstehung fand. Dieser Unterschied in der Ätiologie scheint wichtig zu sein, da für die Anwendung des CLIP-Scores laut Leung et al. sogar die Differenzierung in HBV- und HCV- assoziiertes HCC eine Rolle spiele (223).

In der Rangfolge nach dem c-Index wie ebenso nach dem AIC präsentierte sich der CLIP-Score in der vorliegenden Arbeit auf dem ersten Platz im Vergleich zu den restlichen Klassifikations- und Prognosesystemen. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen verdeutlichten eine Vielzahl an Studien die hohe prognostische Aussagekraft dieses Prognosescores. Als erstes zu nennen wäre die Übersichtsarbeit von Tandon et al., in der der CLIP-Score in 73% der Studien (11/15)

zu den fünf signifikantesten Prognosefaktoren gehörte. Interessanterweise bestanden sechs der elf Studien aus einem italienischen Patientenkollektiv (156). Weitere Übereinstimmung lieferten die Studien von Kirchner et al., Levy et al., Huitzil-Melendez et al., Collette et al., Cammà et al., Siddique et al., Chen et al. und Huang et al. (158, 166, 172, 176, 181, 190, 224, 225). Die chinesische Studie von Chen et al. analysierte sieben Staging-Systeme anhand eines Kollektivs mit vorangeschrittenem und zusätzlich HBV-assoziiertem HCC, wobei der CLIP-Score das Staging-System mit der höchsten prognostischen Güte war (164). Die retrospektive Analyse von Huang et al. erklärte den CLIP als führenden Score bezüglich der prognostischen Aussagekraft bei einem Kollektiv an 175 resezierter HBV-assoziiertes HCC Patienten (224). Die durchgeführte externe Validierung in unterschiedlichen Kollektiven (Japan, USA, Italien, Kanada, Deutschland) steigerte die Reliabilität dieses Systems (18, 166, 176, 181, 225).

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von 0 vs. 1 bzw. 3 vs.  $\geq 4$  gefunden. Übereinstimmend hiermit konnte Kudo et al. ebenfalls keine Signifikanz innerhalb der Gruppen 3 bis 6 finden (180). Die Analyse von Cammà und Cabibbo hatten zum Ergebnis, dass der CLIP-Score keine ausreichend gute diskriminative Fähigkeit für Patienten in frühen HCC-Stadien zeigen konnte, wohingegen der BCLC-Score in solchen Fällen signifikantere Ergebnisse erzielen konnte (226). Umso besser jedoch gestaltete sich die Aussagekraft des Scores für Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien ohne mögliche Therapieintervention, wie es beispielsweise bei dem Kollektiv von Ueno et al. der Fall war (227).

### **6.6.2 BCLC-Score**

Das BCLC-Staging-System ist ein geläufiges und oft verwendetes Staging-System, welches in der Übersichtsarbeit von Tandon et al. in 67% der Studien (2/3) unter den ersten fünf signifikantesten Faktoren zu finden war (156). Obwohl im Vergleich zum CLIP-Score der AFP-Wert nicht integriert ist, hat der BCLC-Score den Vorteil, den Allgemeinzustand des Patienten und das Vorliegen einer Portalen Hypertension zu berücksichtigen (160). Im Laufe der letzten Jahre fand der BCLC-Score Verwendung als „Standard Klassifikationssystem“ und konnte anhand der integrierten Therapieempfehlungen im klinischen Management häufig genutzt werden (149). Eine besonders gute Differenzierung liegt hierbei vor allem bei Patienten in frühen Tumorstadien und bei folglich potentiell kurativem Therapieziel vor (82, 97, 174, 175). Sowohl die European Association for the Study of the Liver (EASL) als auch die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) empfahlen diesen Score, woraufhin

folglich eine Reihe von Studien Analysen betrieben und die prognostische Relevanz bestätigen konnten (97, 161, 196, 228, 229). Trotz der Kritik einen zu dogmatischen Therapiealgorithmus zu beinhalten, wird der BCLC-Score in vielen Studien als ein leistungsfähiges Prognosesystem angesehen. Die externe Validierung des BCLC-Score erfolgte in den USA, in Europa und in Taiwan (84, 178, 196, 228). Im Vergleich belegte der BCLC-Score nach dem c-Index den zweiten und nach AIC den vierten von jeweils sieben möglichen Rängen und zeigte folglich eine gute prognostische Aussagekraft. In der vorliegenden Arbeit konnte die Mehrheit der Patienten in die frühen BCLC-Stadien A und B mit je 37,6% eingeordnet werden, was einen Anteil weit über zwei Drittel des Gesamtkollektivs ausmacht. Bei diesem eher gesünderen Kollektiv zum Zeitpunkt der Diagnose konnte der BCLC-Score durch seine Prognoseeinteilung gute Arbeit leisten, jedoch gestalteten sich Schwierigkeiten bei Kollektiven mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, wie es in der Arbeit von Sangiovanni et al. der Fall war (230). Auch Huitzil-Melendez et al. stellte eine ähnliche Problematik fest und konnte dem BCLC-Score nur eine geringe prognostische Fähigkeit zuweisen (176). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass der BCLC-Score an 102 Patienten mit nicht kurativ behandelbarem HCC entwickelt wurde (160). Schlussfolgerlich sticht der BCLC-Score durch seinen integrierten, evidenzbasierten Therapiealgorithmus neben der Aussagekraft über das mediane Überleben der Patienten eindeutig aus der Masse der Prognosesysteme heraus (44).

### 6.6.3 GETCH-Score

Der von einem französischen Team entwickelte GETCH-Score beinhaltet als multimodales Staging-System zwei tumorassoziierte Faktoren (AFP und Pfortaderthrombose), die Funktion der Leber (Bilirubin und Alkalische Phosphatase) und den Allgemeinzustand des Patienten im Rahmen des Karnofsky-Index (171). Wie bereits erwähnt wurde der GETCH-Score in zwei Versionen aufgeführt, da die Umrechnung des ermittelten ECOG in den Karnofsky-Index nicht eindeutig möglich war. Mit 56,3% bzw. 50% waren die Gruppen mit mittlerem Risiko entsprechend des GETCH-1-/2-Scores im gegebenen Patientenkollektiv am häufigsten vertreten. Eine noch höhere Zahl dokumentierte die Studie von Huitzil-Melendez et al. mit 71% der Patienten im mittleren Stadium (176). Im Vergleich zu den anderen Staging-Systemen belegte der GETCH-2-Score im vorliegenden Kollektiv den dritten und der GETCH-1-Score den vierten Platz anhand des c-Index. Auch für Huitzil-Melendez et al. zählte der GETCH-Score zum drittbesten Staging-System nach dem CLIP- und CUPI-Score (176). Mehrere Studien konnten die Bedeutung dieses Scores belegen (158, 176, 177). Jedoch konnte im

Vergleich mit den restlichen Staging-Systemen nur selten eine Überlegenheit nachgewiesen werden (158, 178).

#### **6.6.4 Okuda-Score**

Der in den 80er Jahren veröffentlichte Okuda-Score, war der erste Score, der tumorassoziierte Faktoren (</>50% betroffenes Leberparenchym) und drei Parameter der Leberfunktion (Aszites, Albumin, Bilirubin) vereinte (46). Initial wurde der Score an einem Gesamtkollektiv von 850 Patienten in unterschiedlichen Tumorstadien berechnet und entwickelt, wobei das Kollektiv durch die damals durchaus stärker begrenzten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten aus Patienten mit überwiegend fortgeschrittenem Tumorstatus bestand (46). Rund 95% der Patienten im vorliegenden Kollektiv befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Okuda-Stadium I und II. Ähnlich verhielt es sich in der Studie von Huitzil-Melendez mit einem Anteil an 89% in den ersten beiden Okuda-Stadien (176). In der vorliegenden Arbeit hatte der Okuda-Score bei der Gegenüberstellung der einzelnen Staging-Systeme eine signifikante prognostische Aussagekraft und präsentierte sich in der Rangliste sowohl nach dem AIC als auch nach dem c-Index auf dem fünften Platz. Der Grund hierfür könnte daran liegen, dass eine ausreichende Differenzierung unter den Patienten und damit Leistungsfähigkeit des Scores in frühen Tumorstadien fehlt. Bekräftigung findet diese Ansicht durch die Studie von Levy et al., die ebenfalls eine erschwerte Einteilung in frühen Tumorstadien durch den zu hoch gewählten Cut-Off für Bilirubin (</> 3 mg/dl) erklärten (166). Außerdem verliert der Score an Aussagekraft, da wichtige Faktoren wie Pfortaderthrombose, AFP oder Metastasen keine Berücksichtigung im Staging-System finden. Grieco et al. untersuchte ebenfalls die prognostische Aussagekraft der Staging-Systeme und kam zum Ergebnis, dass der Okuda-Score bezüglich der Prognose den CLIP- und BCLC-Score nicht übertreffen konnte (161).

#### **6.6.5 JIS-Score**

Nach der Einteilung entsprechend der Kriterien des JIS-Score befanden sich 75,2% der Patienten und damit mehr als zwei Drittel des vorliegenden Kollektivs im mittleren Tumorstadium. Nur zwei Patienten und damit 0,6% konnten dem späten Stadium zugeordnet werden. Andere Ergebnisse lieferte die Publikation von Chen et al., bei denen die Mehrheit der Patienten (63,2%) ein vorangeschrittenes Stadium (Tumorstadium 3-4) aufwiesen, wohingegen das mittlere Tumorstadium (Tumorstadium 1-2) mit 19,5% der Patienten einen weitaus

geringeren Anteil als im vorliegenden Kollektiv zeigten. Der Grund hierfür liegt daran, dass in dieser chinesischen Kohorte die Mehrheit der Patienten erst in späten Tumorstadien diagnostiziert wurden und somit auch keiner chirurgischen Resektion zugänglich waren. Darüberhinaus handelte es sich um eine Kohorte aus Patienten mit HBV- assoziiertem HCC (164). Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieses Kollektivs konnten Kudo et al. in den Stadien vier bis sechs keine signifikanten Unterschiede aufweisen (180). Es wurden diverse Kombinationen vorgenommen, um die prognostische Aussagekraft des JIS-Scores zu erhöhen. Zu erwähnen wäre die Studie von Nishikawa et al., die den Performance Status des Patienten zusätzlich zum ursprünglichen JIS-Score mit berücksichtigten (PS-JIS-Score). Der Vergleich mit vier weiteren Staging-Systemen (originaler JIS-, BCLC-, TNM- und CLIP-Score) lieferte für den PS-JIS-Score die höchsten prognostische Aussagekraft anhand des c-Index (231). Ein weiterer Versuch wurde durch Yen et al. durchgeführt, die den AFP-Wert zum konventionellen JIS-Score ergänzten und ebenfalls einen höhere prognostischen Nutzen erfassen konnten (232). Letztendlich konnte sich aber keines der modifizierten JIS-Scores etablieren, da eine externe Validierung im europäischen Raum fehlte (164). Im vorliegenden Kollektiv konnte der JIS-Score auf der Rangliste lediglich den sechsten und damit vorletzten Platz besetzen. Ähnliche Ergebnisse lieferten mehrere Studien, darunter Huitzil-Melendez et al. und Marrero et al. In beiden Publikationen konnte der JIS-Score im Ranking mit den verschiedenen Staging-Systemen keine überragende Rolle verzeichnen (176, 196). Die Erfassung von Patienten in frühen Stadien sei nach Toyoda et al. mit dem JIS-Score um einiges besser möglich, als in intermediären und fortgeschrittenen HCC Stadien (233).

### **6.6.6 Child-Pugh-Score**

Bei der genaueren Betrachtung des Inhalts und Aufbaus dieses Klassifikationssystems wird deutlich, dass lediglich die Funktion der Leber und damit die Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose Berücksichtigung findet. Bestehend aus fünf Parametern wird die Leberleistung in ihrer Synthese- und Abbaufunktion untersucht. Somit fehlt neben der Dokumentation der tumorassoziierten Faktoren auch die Erfassung des Allgemeinzustandes des Patienten (163). Beim Vergleich mit den restlichen Staging-Systemen führen diese Aspekte dazu, dass der Child-Pugh-Score als unimodales Staging-System bezeichnet wird. Ursprünglich wurde der Score von Pugh et al. zur Beurteilung des Schweregrades der Leberzirrhose entwickelt und nach guter prognostischer Aussagekraft in diversen Studien als HCC Staging-System in diese Arbeit aufgenommen und einer erneuten Analyse unterzogen (156). Infolge der Rekrutierung von

Primärfällen des HCC befanden sich die meisten Patienten im Child-Pugh-Stadium A (70,1%), gefolgt von Stadium B (22,3%) und Stadium C (7,7%). Die Analyse von Huitzil-Melendez et al. erbrachte ähnliche Ergebnisse mit folgenden Werten: Child-Pugh-Stadium A (67%), B (29%) und C (4%) (176). Erstaunlicherweise konnte festgestellt werden, dass das mediane Überleben von Patienten im Child-Stadium A (30 Monate medianes Überleben) im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose (29,2 Monate medianes Überleben) in etwa gleich waren. Die statistischen Analysen ergaben eine Signifikanz für drei der fünf Parameter, nämlich Albumin, Bilirubin und Aszites. Einige Publikationen wie u.a. die von Greten et al. und Kirchner et al. bestätigten den Child-Pugh-Score als prognostischen Parameter (190, 191). Tandon et al. erklärten den Child-Pugh-Score im Vergleich von 72 Studien als vierthäufigsten Faktor innerhalb der ersten fünf Parameter (156). Im Vergleich zu den anderen etablierten Scores zeigte sich der Child-Pugh-Score in der Anwendung auf das vorliegende Kollektiv allerdings deutlich unterlegen und präsentierte sich in dieser Arbeit als Staging-System mit der geringsten prognostischen Aussagekraft, was vor allem daran liegen könnte, dass tumorassoziierte Faktoren keinen Einfluss in das System haben. Unterstützung findet diese These in der Studie von Brown et al., die ebenfalls durch die fehlende Berücksichtigung von Tumorparameter eine schlechtere Stratifizierung von HCC-Patienten durch den Child-Pugh-Score erklärten (234). Zusammenfassend eignet sich der Child-Pugh-Score aufgrund seiner diskriminativen Schwäche und seiner unimodalen Struktur nicht als Staging-System für HCC-Patienten.

### **6.6.7 TNM-Klassifikation**

Die TNM-Klassifikation ist eine anerkannte und international weit verbreitete Klassifikationsmethode unter den onkologischen Krankheitsbildern. Neben der Tumorausdehnung (T) werden das Vorhandensein von Lymphknoten (N)- und Fernmetastasen (M) berücksichtigt (53). Im Rahmen des Hepatozellulären Karzinoms konnte von vielen Studien im Vergleich mit den restlichen Staging-Systemen ein weitaus schlechteres Abschneiden der TNM-Klassifikation und damit eine untergeordnete Rolle für die Prognose des Patienten eruiert werden (18, 176, 196, 227, 229). Infolge der fehlenden Informationen über die Leberfunktion oder des Allgemeinzustandes des Patienten, wird dieses Staging-System als unimodal bezeichnet. Die Prognose des HCC ist eben nicht nur von tumorassoziierten Faktoren abhängig, sondern basiert vielmehr auch auf Parameter der Leberfunktion (235). Bei der Datenerhebung gestalteten sich zudem Schwierigkeiten, verlässliche Werte zum Zeitpunkt der Diagnose zu dokumentieren, da vor allem das T-Stadium nicht immer eindeutig zu eruiieren

war. Schlussfolgerlich führten eine lückenhafte Dokumentation und eine mehrfach belegte Schwäche dieses Staging-Systems zu einem Ausscheiden der TNM-Klassifikation aus den Analysen der vorliegenden Arbeit.

## 6.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist eine gewisse Anzahl von Einschränkungen auf, die auf unterschiedliche Aspekte zurückzuführen sind. Die Vollständigkeit der Daten beruhen, wie bei jeder retrospektiven Datenanalyse, auf den vorliegenden Datensätzen, was zur Folge hat, dass ungenaue oder sogar falsche Datenerhebungen möglich sind. Desweiteren ist zu nennen, dass viele Parameter auf der bildgebenden Diagnostik basieren. Dazu gehören beispielsweise die Thrombose der Pfortader, die Ausdehnung des Tumors, die makroskopische Gefäßinfiltration oder der Lymphknotenbefall. Sofern einer dieser Faktoren nicht eruierbar war, musste manuell noch einmal auf die Bilder zugegriffen und der Befund erhoben werden, was folglich auf einer gewissen Subjektivität beruht. Ähnlich verhielt sich die Erfassung des Allgemeinzustands des Patienten im Rahmen des ECOG. Hier wurde bei fehlender Dokumentation, nach genauem Lesen der vorliegenden Arztbriefe, eine Einschätzung nachträglich getroffen. Wenn das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie nicht eindeutig im Arztbrief erfasst war, wurde ebenfalls eine Einschätzung vorgenommen, wobei natürlich ein einheitliches Vorgehen bei der Analyse fehlender Parameter vorgenommen wurde. Das Kollektiv bestand aus Patienten aus dem süddeutschen Raum, wodurch der Vergleich mit Kollektiven bestehend aus anderen Nationalitäten erschwert ist. Zu erwähnen wäre außerdem, dass das Kollektiv lediglich aus Patienten mit primärem HCC besteht und somit Patienten beispielsweise mit Rezidiven oder dominierenden Zweittumoren und folglich höherem ECOG nicht in die vorliegende Arbeit aufgenommen wurden.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Ein gutes Staging-System sollte die Patienten eindeutig in die jeweiligen Stadien und damit Risikogruppen klassifizieren können, das mediane Überleben möglichst genau voraussagen können und vorzugsweise Parameter enthalten, die in der klinischen Routine einfach zu erheben sind. Bis zum heutigen Tag bestehen weltweit unterschiedliche Meinungen, welcher Score denn nun am besten für die Prognoseeinschätzung von HCC-Patienten geeignet ist. Die Prognose von HCC-Patienten wird nicht nur durch die Tumorerkrankung, sondern vielmehr auch durch die meist zugrunde liegende Leberzirrhose bestimmt. Die Suche nach dem besten Klassifikationssystem für Patienten mit einem HCC ist Inhalt mehrerer Studien, wobei die variierenden Ansichten und statistischen Ergebnisse vor allem auf Diskrepanzen in der Auswahl von Patientenkollektiven und in der Präferenzierung unterschiedlicher Therapiemodalitäten beruhen. Außerdem prägen auch regionale Unterschiede die Charakterisierung des Patientenkollektivs und haben somit erheblichen Einfluss auf die Entwicklung und Anwendbarkeit eines geeigneten Prognosescores auf universaler Ebene.

In der von uns durchgeführten Studie war das Ziel, das Staging-System mit der besten prognostischen Aussagekraft im Hinblick auf das mediane Überleben der Patienten zu validieren. Hierfür analysierten und verglichen wir retrospektiv sechs verschiedene Klassifikationssysteme im Bezug auf ihre prognostische Güte. Untersucht wurden die etablierten Staging-Systeme Child-Pugh, Okuda, CLIP, BCLC, GETCH und JIS. Das häufig bei vielen Tumorentitäten etablierte eindimensionale TNM-Klassifikationssystem wurde aufgrund von negativer prognostischer Wertigkeit für das HCC in diversen etlichen Studien aus dieser Analyse herausgenommen. Der Hauptgrund für die eingeschränkte Aussagekraft ist die fehlende Berücksichtigung von Leberfunktionsparametern.

Das Patientengut der vorliegenden Arbeit (n=364) geht mit den typischen Kennzeichen einer westlichen HCC-Kohorte einher: Erfasst wurden vorwiegend männliche Patienten (84,1%), das Durchschnittsalter zu Diagnosestellung lag bei 66 Jahren und die mediane Überlebenszeit betrug rund 19 Monate. Eine Leberzirrhose konnte in rund 80% der Fälle erfasst werden und wurde vorwiegend durch chronischen Alkoholkonsum und HCV-Infektion erklärt.

Die retrospektive Datenerhebung umfasste u.a. demographische, klinische, laborchemische und tumorassoziierte Faktoren und zusätzlich all jene Parameter, die in den genannten HCC-Stagings-Systemen enthalten sind. In der univariaten Analyse konnten folgende Faktoren als signifikant identifiziert werden:

Alter der Patienten, ECOG, Aszites, Hepatische Enzephalopathie, Pfortaderthrombose, Tumorausdehnung nach BCLC, Tumorbefall ( $</>$  50% des Lebervolumens), Anzahl der Tumorknoten, makroskopische Gefäßinfiltration, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, AFP, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Albumin sowie alle untersuchten Stagingssysteme.

Die anschließende Prüfung erfolgte durch die multivariate Untersuchung, welche das Patientenalter als demographischen Parameter; die klinischen Parameter Aszites und den Allgemeinzustand (ECOG 2-3) des Patienten; die Laborparameter AFP, Bilirubin und Alkalische Phosphatase und den tumorassoziierten Parameter Fernmetastasierung als unabhängige prätherapeutische Prognosefaktoren identifizieren konnte.

Bei der Anwendung auf das vorliegende Patientenkollektiv zeigten alle erwähnten Staging-Systeme eine insgesamt signifikante prognostische Bedeutung, wobei aber nicht immer eine Signifikanz zwischen den benachbarten Tumorstadien gegeben war. Anhand des errechneten concordance-index (c-index) und des Akaike Information Criterion (AIC) konnten die Staging-Systeme in eine Rangfolge gebracht und somit in ihrer jeweiligen prognostischen Güte direkt miteinander verglichen werden. In der vorliegenden Studie war der CLIP-Score in der Rangfolge beider Tests das beste Klassifikationssystem und belegte somit den ersten Platz. Auch der BCLC-Score konnte mit einer guten Leistung punkten und nahm in der Rangliste den zweiten Platz ein. Beiden Klassifikationssystemen wurden von vielen Fachgesellschaften ebenfalls eine hohe Bedeutung zugesprochen, was auch unsere Ergebnisse bestätigt.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AIC	Akaike Informationskriterium
AIH	Autoimmunhepatitis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
BSC	best-supportive-care
CCC	Comprehensive Cancer Center
CE	Kontrastmittelverstärkt
c-Index	concordance index
CLIP	The Cancer of the Liver Italian Program
CREDOS	Cancer Retrieval Evaluation and Documentation System
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DCP	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
DEB	Drug-Eluting-Beads
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FUCA)	alpha-Fucosidase
GCP-3	Glypikan 3
GemOx	Gemcitabin/Oxaliplatin
GETCH	Groupe d'Etude et du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HRS	Hepatorenales Syndrom
ICC	Intrahepatische Cholangiokarzinom
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
JIS	Japan Integrated Staging
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KPS	Karnofsky Performance Status
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model of end stage liver disease
MRT	Magnetresonanztomographie
M-TACE	Munich-TACE Score
NAFLD	Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär Biliäre Zirrhose
PD	Programmed Cell Death
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PST	Performance-Status
PVA	Polyvenyl-Alkohol
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterieller Chemoembolisation
u.a	unter anderem
UICC	International Union Against Cancer
ULN	Upper Limit of Normal Range
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Komplikationen der Leberzirrhose .....	10
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei HCC-verdächtigen Leberräumforderungen (1) .....	12
Abbildung 3: Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren (66) .....	14
Abbildung 5: Behandlungsstrategie HCC, modifiziert nach BCLC (1).....	23
Abbildung 6: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtkollektivs .....	48
Abbildung 7: Kaplan-Meier Analyse Geschlecht .....	49
Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse Leberzirrhose.....	51
Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse ECOG.....	52
Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse Aszites.....	53
Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse Hepatische Enzephalopathie.....	54
Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse Portale Hypertension.....	55
Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse Pfortaderthrombose.....	56
Abbildung 14: Kaplan-Meier Analyse Tumorknoten .....	59
Abbildung 15: Kaplan-Meier Analyse Tumorbefall .....	60
Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse Makroskopische Gefäßinfiltration .....	61
Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse Lymphknotenbefall.....	62
Abbildung 18: Kaplan-Meier Analyse Fernmetastasen .....	63
Abbildung 19: Kaplan-Meier Analyse Fernmetastasen .....	64
Abbildung 20: Kaplan-Meier Analyse AFP .....	66
Abbildung 21: Kaplan-Meier Analyse Bilirubin .....	67
Abbildung 22: Kaplan-Meier Analyse Quick.....	68
Abbildung 23: Kaplan-Meier Analyse Alkalische Phosphatase.....	69
Abbildung 24: Kaplan-Meier Analyse Albumin .....	70
Abbildung 25: Kaplan-Meier Analyse BCLC-Score .....	72
Abbildung 26: Kaplan-Meier Analyse Child-Pugh-Score .....	73
Abbildung 27: Kaplan-Meier Analyse Okuda-Score.....	74
Abbildung 28: Kaplan-Meier Analyse CLIP-Score.....	75
Abbildung 29: Kaplan-Meier Analyse GETCH-1-Score .....	76
Abbildung 30: Kaplan-Meier Analyse GETCH-2-Score .....	77
Abbildung 31: Kaplan-Meier Analyse JIS-Score .....	78

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte Darstellung der etablierten Therapien des HCC .....	15
Tabelle 2: 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion und RFA (118) .....	19
Tabelle 3: RECIST-Kriterien (136) .....	21
Tabelle 4: Überblick über die Staging-Systeme .....	25
Tabelle 5: TNM-Klassifikation UICC 2010.....	26
Tabelle 6: Kriterien und Stadieneinteilung nach Child-Pugh.....	27
Tabelle 7: Kriterien und Stadieneinteilung nach Okuda .....	28
Tabelle 8: Kriterien des CLIP-Score.....	29
Tabelle 9: BCLC-Klassifikation.....	31
Tabelle 10: GETCH-Score .....	32
Tabelle 11: JIS-Score (Kombination aus Child-Pugh und TNM der LCSGJ) .....	33
Tabelle 12: TNM-Klassifikation der LCSG .....	34
Tabelle 13: Erfasste Parameter .....	37
Tabelle 14: Umwandlung des Karnofsky-Index in ECOG (185) .....	39
Tabelle 15: Demographische Parameter .....	42
Tabelle 16: Ätiologien des HCC.....	43
Tabelle 17: Klinische Parameter.....	44
Tabelle 18: Tumorassoziierte Parameter.....	45
Tabelle 19: Laborchemische Parameter .....	45
Tabelle 20: Primärtherapien .....	46
Tabelle 21: Stagingssysteme.....	47
Tabelle 22: Univariate Analyse: Geschlecht .....	49
Tabelle 23: Univariate Analyse: Alter .....	49
Tabelle 24: Univariate Analyse: Klinische Parameter .....	50
Tabelle 25: Univariate Analyse: Leberzirrhose.....	51
Tabelle 26: Univariate Analyse: ECOG Performance Status .....	52
Tabelle 27: Univariate Analyse: Aszites.....	53
Tabelle 28: Univariate Analyse: Hepatische Enzephalopathie .....	54
Tabelle 29: Univariate Analyse: Portale Hypertension.....	55
Tabelle 30: Univariate Analyse: Pfortaderthrombose.....	56
Tabelle 31: Univariate Analyse: Tumorassoziierte Parameter .....	57
Tabelle 32: Univariate Analyse: BCLC-Tumorausdehnung .....	58
Tabelle 33: Univariate Analyse: Anzahl der Tumorknoten.....	59
Tabelle 34: Univariate Analyse: Tumorbefall .....	60
Tabelle 35: Univariate Analyse: Makroskopische Gefäßinfiltration .....	61
Tabelle 36: Univariate Analyse: Lymphknotenbefall .....	62
Tabelle 37: Univariate Analyse: Fernmetastasen .....	63
Tabelle 38: Univariate Analyse: Histologie .....	64
Tabelle 39: Univariate Analyse: Laborparameter .....	65
Tabelle 40: Univariate Analyse: AFP .....	66
Tabelle 41: Univariate Analyse: Bilirubin .....	67
Tabelle 42: Univariate Analyse: Quick.....	68
Tabelle 43: Univariate Analyse: Alkalische Phosphatase .....	69
Tabelle 44: Univariate Analyse: Albumin.....	70
Tabelle 45: Univariate Analyse: Staging-Systeme .....	71
Tabelle 46: Univariate Analyse: BCLC .....	72

---

Tabelle 47:Univariate Analyse: Child-Pugh .....	73
Tabelle 48:Univariate Analyse: Okuda.....	74
Tabelle 49:Univariate Analyse: CLIP.....	75
Tabelle 50:Univariate Analyse: GETCH-1 .....	76
Tabelle 51:Univariate Analyse: GETCH-2 .....	77
Tabelle 52:Univariate Analyse: JIS-Score .....	78
Tabelle 53:Rangfolge der untersuchten Stagingsysteme nach dem c-Index .....	79
Tabelle 54: Rangfolge der untersuchten Stagingsysteme nach dem AIC .....	80
Tabelle 55: Signifikante Parameter in der multivariaten Untersuchung .....	80

## 11 Literaturverzeichnis

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
2. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. *World*. 2000;14.
3. Lang H, Mischinger HJ. Primäre Malignome der Leber. In: Gnant M, Schlag PM, editors. *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. Vienna: Springer Vienna; 2008. p. 185-99.
4. Collaboration GBoDLC. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *The Global Burden of Liver Cancer 2015*. *JAMA Oncology*. 2017;3(12):1683-91.
5. Marrero JA. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma: where are we today? *Seminars in liver disease*. 2013;33 Suppl 1:S3-10.
6. Fitzmorris P, Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141(5):861-76.
7. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1485-91.
8. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Annals of internal medicine*. 2003;139(10):817-23.
9. Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56(07):e53-e115.
10. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(8):1314-21.
11. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(6):1349-54.
12. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(5):1820-32.
13. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *International journal of cancer*. 2009;124(2):443-8.
14. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*. 2017;152(4):812-20.e5.
15. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-s16.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
17. Wands J. Hepatocellular carcinoma and sex. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1974-6.
18. op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, et al. 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.
19. Johnson PJ, Williams R. Cirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 1987;4(1):140-7.
20. Donato MF, Arosio E, Del Ninno E, Ronchi G, Lampertico P, Morabito A, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;34(3):523-8.

21. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2006;43(6):1303-10.
22. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:14-22.
23. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S72-8.
24. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(4):533-9.
25. Villa E, Melegari M, Scaglioni PP, Trande P, Cesaro P, Manenti F. Hepatocellular carcinoma: risk factors other than HBV. *The Italian journal of gastroenterology*. 1991;23(7):457-60.
26. Lopez C, Ramos L, Bulacio L, Ramadan S, Rodriguez F. Aflatoxin B1 content in patients with hepatic diseases. *Medicina*. 2002;62(4):313-6.
27. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *European journal of radiology*. 2017;95:349-61.
28. van Meer S, van Erpecum KJ, Sprengers D, Coenraad MJ, Klumpen HJ, Jansen PL, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus noncirrhotic livers: results from a large cohort in the Netherlands. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(3):352-9.
29. Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(2):177-82.
30. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(26):1855-9.
31. Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1999;30(2):379-83.
32. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50(54):2022-7.
33. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *Journal of medical virology*. 2002;67(3):394-400.
34. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2001;7(2):208-15.
35. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* (Baltimore, Md). 1997;25(3):754-8.
36. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1991;325(10):675-80.
37. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* (London, England). 1989;2(8670):1004-6.
38. Chen CH, Huang GT, Yang PM, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, et al. Hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2006;42(15):2524-9.
39. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of

- risk groups. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(1):95-101.
40. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(1):307-28.
  41. Huber M, Schwarz W, Vogl T, Zeuzem SJDR. Klinik der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen sowie diagnostische Fragestellungen. 2001;41(10):840-51.
  42. Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(4):418-24.
  43. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *British medical journal*. 1971;4(5784):408-11.
  44. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(5):1208-36.
  45. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clinical chemistry*. 2010;56(6):e1-48.
  46. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
  47. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):1995-2004.
  48. Yeh JL, Peng YC, Tung CF, Chen GH, Chow WK, Chang CS, et al. Clinical predictors of large esophagogastric varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(4):723-9.
  49. Srivastava DN, Gandhi D, Julka PK, Tandon RK. Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transhepatic arterioembolization. *Abdominal imaging*. 2000;25(4):380-4.
  50. Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin.422-31.
  51. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.
  52. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2013;51(11):1269-326.
  53. Wittekind c MH. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2010.
  54. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
  55. Torbenson M. Fibrolamellar Carcinoma: 2012 Update. *Scientifica*. 2012;2012:15.
  56. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(3):296-8.
  57. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-6.
  58. Mullhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy necessary? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011;17 Suppl 2:S14-25.
  59. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):723-8.

60. Kim J-E, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular Hepatocellular Carcinoma 1 cm or Smaller in Patients With Chronic Liver Disease: Characterization With Gadoteric Acid–Enhanced MRI That Includes Diffusion-Weighted Imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(6):W758-W65.
61. Sherman M. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):610-2.
62. Yoon SH, Lee JM, So YH, Hong SH, Kim SJ, Han JK, et al. Multiphasic MDCT enhancement pattern of hepatocellular carcinoma smaller than 3 cm in diameter: tumor size and cellular differentiation. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(6):W482-9.
63. Forner A, Vilana R, Ayuso C. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47:97.
64. Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, Gutman F, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010;51(11):1699-706.
65. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):513-23.
66. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom. *Medizinische Klinik*. 2011;31:03.
67. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.
68. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;37(5):1114-21.
69. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *Journal of hepatology*. 2005;43(3):434-41.
70. Tao LY, Cai L, He XD, Liu W, Qu Q. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *The American surgeon*. 2010;76(11):1210-3.
71. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology*. 2003;65(2):95-101.
72. Spangenberg HC, Zuber-Jerger I, Mohr L, Thimme R, Blum HE. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2004;129(8):368-72.
73. Okuda N, Nakao A, Takeda S, Oshima K, Kanazumi N, Nonami T, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA during perioperative period in HCC. *Hepato-gastroenterology*. 1999;46(25):381-6.
74. 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(8):1700-7.
75. Tatsuta M, Yamamura H, Iishi H, Kasugai H, Okuda S. Value of serum alpha-fetoprotein and ferritin in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1986;43(5):306-10.
76. Thimme R, Neagu M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Kersting N, Geissler M, et al. Comprehensive analysis of the alpha-fetoprotein-specific CD8+ T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(6):1821-33.
77. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Seminars in oncology*. 2012;39(4):410-33.
78. Gamstatter T, Weinmann A, Schadmand-Fischer S, Spies PR, Niederle IM, Schuchmann M, et al. AFP measurement in monitoring treatment response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib: case report and review of the literature. *Onkologie*. 2011;34(10):538-42.

79. Kobayashi M, Hosaka T, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2011;41(11):1036-45.
80. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A, et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: a subgroup analysis. *Journal of hepatology*. 2012;56(5):1112-20.
81. Seregini E, Botti C, Bombardieri E. Biochemical characteristics and clinical applications of alpha-fetoprotein isoforms. *Anticancer research*. 1995;15(4):1491-9.
82. Greten TF MN, Schmidt S et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms Mai 2013 [Available from: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf).
83. Romagnoli R, Mazzaferro V, Bruix J. Surgical resection for hepatocellular carcinoma: Moving from what can be done to what is worth doing. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(2):340-2.
84. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2008;44(7):1000-6.
85. Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:42-52.
86. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC gastroenterology*. 2011;11:143.
87. Yi NJ, Suh KS, Kim T, Kim J, Shin WY, Lee KU. Current role of surgery in treatment of early stage hepatocellular carcinoma: resection versus liver transplantation. *Oncology*. 2008;75 Suppl 1:124-8.
88. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):693-9.
89. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):1001-7.
90. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(5):1080-6.
91. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002;50(1):123-8.
92. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006;6(11):2644-50.
93. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(6):1968-77.
94. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(9):1142-52.
95. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):35-43.

96. Benson AB, 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009;7(4):350-91.
97. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020-2.
98. Blum HE. Hepatocellular carcinoma: therapy and prevention. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(47):7391-400.
99. Eguchi S, Kanematsu T, Aarii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, et al. Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery*. 2011;98(4):552-7.
100. Kim BW, Kim YB, Wang HJ, Kim MW. Risk factors for immediate post-operative fatal recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(1):99-104.
101. Shah SA, Greig PD, Gallinger S, Cattral MS, Dixon E, Kim RD, et al. Factors associated with early recurrence after resection for hepatocellular carcinoma and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(2):275-83.
102. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205(1):27-36.
103. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(5):656-62.
104. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL, Fayet G, de Lajarte-Thirouard AS, Boudjema K. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(5):663-70.
105. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(9):2608-14.
106. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1245-55.
107. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262(1):43-58.
108. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(2):223-7.
109. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(3):759-68.
110. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54(8):1151-6.
111. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(2):453-9.
112. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):514-24.
113. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *The British journal of surgery*. 2002;89(10):1206-22.

114. Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, et al. Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48(02):274-88.
115. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: state-of-the-art. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(2 Suppl 1):S91-7.
116. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World journal of radiology*. 2010;2(11):417-24.
117. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Chen MS. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology*. 2012;262(2):689-700.
118. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Fan ST, et al. Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 2012;36(1):151-6.
119. Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(1):51-8.
120. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9319):1734-9.
121. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(3):819-27.
122. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbar K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003;9(6):557-63.
123. Otto G, Herber S, Heise M, Lohse AW, Monch C, Bittinger F, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(8):1260-7.
124. Huppert PE, Viebahn R, Duda SH, Lauchart W. [Therapeutic interventional radiology procedures in hepatocellular carcinoma]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1994;119(11):787-93.
125. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *The American journal of pathology*. 1954;30(5):969-77.
126. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007;30(1):6-25.
127. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Hermine C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR American journal of roentgenology*. 1999;172(1):59-64.
128. Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*. 2012;262(2):708-18.
129. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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):421-30.

130. Wible BC, Rilling WS, Drescher P, Hieb RA, Saeian K, Frangakis C, et al. Longitudinal quality of life assessment of patients with hepatocellular carcinoma after primary transarterial chemoembolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010;21(7):1024-30.
131. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(5):1164-71.
132. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer*. 1994;74(1):16-24.
133. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer*. 1995;75(10):2427-34.
134. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, et al. [Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival?]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2004;176(3):375-85.
135. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghami V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Jama*. 2010;303(11):1062-9.
136. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16.
137. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010;138(1):52-64.
138. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):401-7.
139. Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S194-205.
140. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(3):792-800.
141. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(19):1913-21.
142. Ricke J, Bulla K, Kolligs F, Peck-Radosavljevic M, Reimer P, Sangro B, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(2):620-6.
143. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;37(2):429-42.
144. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(21):3069-75.
145. Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009;115(2):428-36.

146. Worns MA, Weinmann A, Schuchmann M, Galle PR. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(2):175-88.
147. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *The oncologist*. 2009;14(1):70-6.
148. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llarch N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *Journal of hepatology*. 2014;61(2):318-24.
149. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
150. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, 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. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):25-34.
151. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10126):1163-73.
152. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):56-66.
153. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10088):2492-502.
154. Trojan J, Crocenzi TS, El-Khoueiry AB, Yau T, Melero I, Sangro B, et al. Nivolumab bei Sorafenib-naiven und -behandelten Patienten mit fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (HCC) CheckMate 040 Studie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2017;55(08):KV 260.
155. De Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, Schepp W, Ehmer U, Geisler F, et al. Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. *Gut*. 2019.
156. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(4):502-10.
157. Op den Winkel M, Nagel D, Op den Winkel P, Trojan J, Paprottka PM, Steib CJ, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: development and external validation of the Munich-TACE score. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017.
158. Camma C, Di Marco V, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(1):62-75.
159. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Seminars in liver disease*. 2010;30(1):61-74.
160. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38.
161. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005;54(3):411-8.
162. Wittekind C. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*: John Wiley & Sons; 2016.
163. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
164. Chen ZH, Hong YF, Lin J, Li X, Wu DH, Wen JY, et al. Validation and ranking of seven staging systems of hepatocellular carcinoma. *Oncology letters*. 2017;14(1):705-14.
165. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.

166. 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(6):881-5.
167. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:23-33.
168. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(2):117-36.
169. 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 (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):840-5.
170. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(3):751-5.
171. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. Journal of hepatology*. 1999;31(1):133-41.
172. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doffoel M, Bouche O, Raoul JL, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(6):1117-26.
173. Henderson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2003;5(4):243-50.
174. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
175. Adhoute X, Penaranda G, Raoul JL, Le Treut P, Bollon E, Hardwigsen J, et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments. *World journal of hepatology*. 2016;8(17):703-15.
176. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2889-95.
177. Tournoux-Facon C, Paoletti X, Barbare JC, Bouche O, Rougier P, Dahan L, et al. Development and validation of a new prognostic score of death for patients with hepatocellular carcinoma in palliative setting. *Journal of hepatology*. 2011;54(1):108-14.
178. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Faggioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *Journal of hepatology*. 2004;40(1):124-31.
179. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *Journal of gastroenterology*. 2003;38(3):207-15.
180. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(6):1396-405.
181. Chen TW, Chu CM, Yu JC, Chen CJ, Chan DC, Liu YC, et al. Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(4):480-7.
182. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, Shibata K, Sumida Y, Mine M, et al. Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2005;31(8):882-90.

183. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Annals of surgery*. 2007;245(6):909-22.
184. [Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/comprehensive-cancer-center-ulm-cccu/klinisches-krebsregister/software/credos-tumordokumentation.html>].
185. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1992;28a(8-9):1328-30.
186. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457-81.
187. Cox DR. *Regression Models and Life-Tables*. 1972;34(2):187-202.
188. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *Automatica*. 1978;19(6):465-71.
189. Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in medicine*. 1984;3(2):143-52.
190. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Scholmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2010;3(2):169-79.
191. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *British journal of cancer*. 2005;92(10):1862-8.
192. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang LQ, Yang GS, Wu MC, et al. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(5):739-50.
193. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Seminars in liver disease*. 2005;25(2):143-54.
194. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
195. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science (New York, NY)*. 2007;317(5834):121-4.
196. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(4):707-16.
197. Mels GC, Leandro G, Scorpiniti A, Cristini P, Moretti GB, Di Nolfo AM, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in a province of northern Italy: prevalence of the risk factors and incidence in the population. *Tumori*. 1993;79(1):16-21.
198. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*. 2005;9(2):191-211, v.
199. Sithinamsuwan P, Piratvisuth T, Tanomkiat W, Apakupakul N, Tongyoo S. Review of 336 patients with hepatocellular carcinoma at Songklanagarind Hospital. *World journal of gastroenterology*. 2000;6(3):339-43.
200. Yau T, Yao TJ, Chan P, Epstein RJ, Ng KK, Chok SH, et al. The outcomes of elderly patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2009;115(23):5507-15.
201. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9399):1907-17.
202. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *The New England journal of medicine*. 1993;328(25):1797-801.
203. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000;20(4):312-8.

204. Kraus L, Augustin R, Bloomfield K, Reese A. [The influence of regional differences in drinking style on hazardous use, excessive drinking, abuse and dependence]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2001;63(12):775-82.
205. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American journal of epidemiology*. 1997;145(11):1039-47.
206. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S179-88.
207. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(9):2155-66.
208. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(1):37-51.
209. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(1):358-80.
210. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;30(6):1434-40.
211. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2005;25(2):181-200.
212. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-22.
213. Bloomston M, Binitie O, Fraiji E, Murr M, Zervos E, Goldin S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy. *The American surgeon*. 2002;68(9):827-31.
214. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(3):868-78.
215. Inarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2010;21(8):1205-12.
216. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:7315-21.
217. Reig M, Darnell A, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Bruix J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: the issue of treatment stage migration and registration of progression using the BCLC-refined RECIST. *Seminars in liver disease*. 2014;34(4):444-55.
218. Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2008;112(2):352-61.
219. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2001;16(5):531-5.
220. Tandon P, Garcia-Tsao G. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: prognosis and beyond. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(11):1318-9.

221. Giannini EG, Risso D, Testa R, Trevisani F, Di Nolfo MA, Del Poggio P, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(11):1378-84.
222. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;32(3):679-80.
223. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94(6):1760-9.
224. Huang YH, Chen CH, Chang TT, Chen SC, Wang SY, Lee HS, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(5):765-71.
225. Siddique I, El-Naga HA, Memon A, Thalib L, Hasan F, Al-Nakib B. CLIP score as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma: experience with patients in the Middle East. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(7):675-80.
226. Camma C, Cabibbo G. Prognostic scores for hepatocellular carcinoma: none is the winner. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(4):478-80.
227. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, 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 (Baltimore, Md)*. 2001;34(3):529-34.
228. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *Journal of hepatology*. 2006;44(4):723-31.
229. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, 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. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(3):597-604.
230. Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36 Suppl 1:124-9.
231. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Endo M, Ohara Y, Sakamoto A, et al. Proposal of the performance status combined Japan Integrated Staging system in hepatocellular carcinoma complicated with cirrhosis. *International journal of oncology*. 2015;46(6):2371-9.
232. Yen YH, Changchien CS, Wang JH, Kee KM, Hung CH, Hu TH, et al. A modified TNM-based Japan Integrated Score combined with AFP level may serve as a better staging system for early-stage predominant hepatocellular carcinoma patients. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(6):431-41.
233. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(8):1764-71.
234. Brown DB, Chapman WC, Cook RD, Kerr JR, Gould JE, Pilgram TK, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma: patient status at presentation and outcome over 15 years at a single center. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190(3):608-15.
235. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):698-711.

## 12 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Enrico De Toni und Dr. med. Alexander Philipp für die freundliche Überlassung des Themas, das Korrekturlesen der Arbeit und die Unterstützung bei jeglichem Anliegen. Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle als Direktorin der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in ihrer Klinik.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Daniel Nasseh, der mir mit einer unermüdlichen Geduld und vollstem Verständnis jederzeit zur Seite stand. Seine Menschlichkeit, Freundlichkeit und seine offene Art haben einen großen Teil zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich bedanke mich vom ganzen Herzen für seine Mühe.

Meine Dissertation wäre nicht möglich gewesen ohne Frau Dr. Ingrid Ricard. Bei ihr möchte ich mich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Datensätze bedanken.

Zum Schluss gebührt mein aufrichtiger und endloser Dank meiner wertvollen Familie, die mir in allen Lebenslagen beistanden und stets an das Beste in mir geglaubt haben. Besonders meinen Eltern Fatma und Abdurrahim danke ich für die Unterstützung und den Rückhalt, die sie mir das ganze Studium über geboten haben. Meine beiden jüngeren Geschwister Melike und Emre gaben mir die nötige Motivation und Freude, in dem sie mir ein tägliches Lächeln auf die Lippen zauberten. Meine Schwester Zeynep, die sich in einer ähnlichen Lebensphase befand, danke ich für den Zusammenhalt und den gemeinsamen Kampf; zusammen schaffen wir Alles!

## 13 Eidesstaatliche Versicherung

Findik, Merve

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Validierung der etablierten Staging-Systeme des Hepatozellulären Karzinoms“ 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.

München, den 30.07.2020

---

Ort, Datum

Findik, Merve

---

Unterschrift Doktorandin