

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Stadienabhängige Therapie des hepatozellulären Karzinoms am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf von 2008 bis 2012

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Britt Anni Eva Hinrichs

aus Berlin

Hamburg 2018

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.08.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Henning Wege

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Jun Li

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms.....	1
1.2. Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms	3
1.2.1. Virale Hepatitiden B und C.....	3
1.2.2. Alkoholkonsum	4
1.2.3. Metabolische Erkrankungen.....	5
1.2.4. Aflatoxin B ₁	6
1.2.5. Autoimmunerkrankungen	7
1.3. Überwachung von Risikopatienten (Surveillance)	7
1.4. Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms.....	9
1.5. Staging des hepatozellulären Karzinoms	10
1.6. Therapie des hepatozellulären Karzinoms	12
1.6.1. Lebertransplantation.....	13
1.6.2. Resektion.....	15
1.6.3. Ablationsverfahren	16
1.6.4. Transarterielle Chemoembolisation	17
1.6.5. Systemische Therapie.....	17
2. Zentrale Fragestellung	19
3. Material und Methoden	20
3.1. Studiendesign	20
3.2. Patientenkollektiv	21
3.3. Statistische Methoden	22
3.4. Definitionen	22

	<u>Seite</u>
4. Ergebnisse	24
4.1. Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs	24
4.1.1. Basisdaten des Gesamtkollektivs	24
4.1.2. Anlass und Methode der Diagnosestellung im Gesamtkollektiv	25
4.1.3. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv	26
4.1.4. Follow-up-Zeiten des Gesamtkollektivs	27
4.1.5. Ätiologien und Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv	28
4.2. Therapieverläufe am UKE in den BCLC-Stadien ab 2008.....	30
4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv ab 2008	30
4.2.2. Leitlinienbezogene Therapie im Patientenkollektiv ab 2008.....	40
4.2.2.1. BCLC A	42
4.2.2.2. BCLC B.....	45
4.2.2.3. BCLC C.....	49
4.2.2.4. BCLC D	53
5. Diskussion.....	56
5.1. Wertung der Ergebnisse im Patientenkollektiv ab 2008.....	56
5.1.1. BCLC A	56
5.1.2. BCLC B.....	59
5.1.3. BCLC C.....	62
5.1.4. BCLC D	64
5.2. Zusammenfassende Beurteilung	65
5.3. Beurteilung der eigenen Datenauswahl.....	66
6. Zusammenfassung	69
7. Summary	70
8. Abkürzungsverzeichnis.....	71
9. Literaturverzeichnis	74
10. Danksagung.....	92
11. Lebenslauf	93

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1. Child-Pugh-Score	2
Tabelle 2. ECOG-Performance-Status	11
Tabelle 3. Follow-up-Zeiten im Gesamtkollektiv	27
Tabelle 4. BCLC-Stadien und Therapien ab 2008	35
Tabelle 5. Follow-up-Zeiten nach BCLC-Stadien ab 2008.....	37
Tabelle 6. Medianes Überleben nach BCLC-Stadien ab 2008.....	38
Tabelle 7. Überlebensraten nach Kaplan-Meier ab 2008	38
Tabelle 8. Follow-up-Zeiten nach Therapieschema ab 2008	41
Tabelle 9. Medianes Überleben nach Therapieschema ab 2008	41
Tabelle 10. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium A ab 2008.....	43
Tabelle 11. Medianes Überleben im BCLC-Stadium A ab 2008.....	43
Tabelle 12. Überlebensraten im BCLC-Stadium A ab 2008.....	44
Tabelle 13. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium B ab 2008.....	46
Tabelle 14. Medianes Überleben im BCLC-Stadium B ab 2008.....	46
Tabelle 15. Überlebensraten im BCLC-Stadium B ab 2008.....	47
Tabelle 16. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium C ab 2008.....	50
Tabelle 17. Medianes Überleben im BCLC-Stadium C ab 2008.....	50
Tabelle 18. Überlebensraten im BCLC-Stadium C ab 2008.....	51
Tabelle 19. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium D ab 2008.....	54
Tabelle 20. Medianes Überleben im BCLC-Stadium D ab 2008.....	54
Tabelle 21. Überlebensraten im BCLC-Stadium D ab 2008.....	55

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom	10
Abbildung 2. BCLC-Therapieschema	13
Abbildung 3. Patientenstatus im Gesamtkollektiv.....	24
Abbildung 4. Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	25
Abbildung 5. Art der Diagnosestellung	26
Abbildung 6. Gründe für die Diagnosestellung	26
Abbildung 7. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose, Gesamtkollektiv	27
Abbildung 8. Ätiologien des HCC im Gesamtkollektiv	29
Abbildung 9. Child-Pugh-Stadien bei Erstdiagnose.....	29
Abbildung 10. Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs	30
Abbildung 11. Patientenstatus im Kollektiv ab 2008	31
Abbildung 12. Gründe für die Diagnosestellung ab 2008	32
Abbildung 13. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose ab 2008	32
Abbildung 14. Übersicht der Ersttherapien ab 2008	33
Abbildung 15. Kurative und palliative Ersttherapien ab 2008	34
Abbildung 16. Rezidive im Behandlungsverlauf.....	36
Abbildung 17. Überlebensfunktion aller Patienten ab 2008.....	39
Abbildung 18. Überlebensfunktionen nach BCLC-Stadien	40
Abbildung 19. Überlebensfunktionen nach Therapieschema ab 2008	42
Abbildung 20. Überlebensfunktionen bei BCLC A ab 2008.....	45
Abbildung 21. Überlebensfunktionen bei BCLC B ab 2008.....	48
Abbildung 22. Überlebensfunktionen bei kurativen und palliativen Therapieschemata, BCLC B ab 2008	49
Abbildung 23. Überlebensfunktionen bei BCLC C ab 2008.....	52
Abbildung 24. Überlebensfunktionen bei kurativen und palliativen Therapieschemata, BCLC C ab 2008	53
Abbildung 25. Überlebensfunktionen bei BCLC D ab 2008.....	55

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms

Krebserkrankungen spielen bei steigender Lebenserwartung, teilweise vermehrter Karzinogenexposition und zunehmenden Wohlstandserkrankungen eine immer wichtigere Rolle. Im Vergleich weltweiter Krebsstatistiken zeigt sich ein deutlicher Trend: Im Jahr 2012 stellte die International Agency for Research on Cancer (IARC) in ihrem GLOBOCAN-Projekt mit Hilfe der WHO (World Health Organization) 14,1 Millionen neue Fälle von Krebserkrankungen und 8,1 Millionen krebsbedingte Todesfälle fest [Ferlay et al. 2014]. Im Vergleich dazu wurden in der GLOBOCAN-Studie von 2008 12,7 Millionen Neuerkrankungen und 8,2 Millionen Todesfälle beschrieben [Ferlay et al. 2010] sowie 2002 10,9 Millionen Neuerkrankungen und 6,7 Millionen Todesfälle [Parkin et al. 2005].

Karzinome der Leber stehen weltweit an sechster Stelle der häufigsten Karzinome und machen etwa 5,9 % aller Krebserkrankungen aus. Dabei ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit 85,0 % – 90,0 % der Fälle das häufigste primäre Malignom der Leber, gefolgt vom selteneren Cholangiokarzinom (CCA) [Nordenstedt et al. 2010; Borena et al. 2012]. Im Jahr 2012 wurden weltweit 782.000 Neuerkrankungen und 745.000 Todesfälle durch Malignome der Leber beschrieben [Ferlay et al. 2014]. Bei unterschiedlichen Inzidenzen zwischen Männern und Frauen ergeben sich folgende geschlechterspezifische Statistiken: Bei Männern ist das Leberkarzinom die fünfthäufigste Karzinomerkrankung und machte mit 554.000 Neuerkrankungen weltweit im Jahr 2012 ca. 7,5 % aller Krebserkrankungen aus. Bei Frauen ist es die neunthäufigste Karzinomerkrankung mit 228.000 Neuerkrankungen und 3,4 % aller Krebserkrankungen in 2012 [Ferlay et al. 2014]. Dabei sind regionale Unterschiede entscheidend, ca. 83,0 % der Neuerkrankungen fielen auf Patienten aus Entwicklungsländern. Die höchsten Inzidenzraten liegen in Ost-Asien mit bis zu 31,9/100.000 für Männer und 10,2/100.000 für Frauen.

In Westeuropa (Deutschland, Frankreich, Benelux-Union) wurden 2012 Inzidenzraten von 8,0/100.000 für Männer und 2,0/100.000 für Frauen sowie insgesamt 20.500 Neuerkrankungen (15.000 Männer und 5.500 Frauen) und 18.900 Todesfälle (13.000 Männer und 5.900 Frauen) durch Malignome der Leber festgehalten [Ferlay et al. 2014]. Zahlen zur Erkrankungshäufigkeit in Deutschland wurden vom Robert-Koch-Institut (RKI) publiziert: 2010 erkrankten insgesamt 477.300 Patienten erstmals an Krebs, davon

8.330 an Malignomen der Leber (5.850 Männer und 2.480 Frauen mit einer Inzidenzrate von 10,1/100.000 und 3,2/100.000 respektive) [RKI (Hrsg.) 2013], hiervon waren ca. 60 % HCC.

Das HCC tritt in Westeuropa und Nordamerika in den meisten Fällen (80,0 % – 90,0 %) im Zusammenhang mit einer Leberzirrhose auf [Fattovic et al. 2004; Forner et al. 2012]. Hier spielt, unabhängig von der Genese, das Stadium der Zirrhose, erfasst z. B. durch das Child-Pugh-Stadium, eine entscheidende Rolle für die weitere Therapie. Das Child-Pugh-Stadium, erstmalig beschrieben durch Child und Turcotte [1964], basiert auf den Faktoren Albumin im Serum (i. S.), Bilirubin i. S., Quick, Aszites (sonographisch quantifiziert) und Enzephalopathie [auch im Folgenden: Herold et al. 2014a]. Nach Addition der Punkte ergibt sich ein Stadium A bei 5 bis 6 Punkten, Stadium B bei 7 bis 9 und Stadium C bei 10 bis 15 Punkten.

Tabelle 1. Child-Pugh-Score
Kriterien zur Einteilung des Schweregrades einer Zirrhose.
[Herold et al. 2014a]

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i. S. (g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Bilirubin i. S. (mg/dl)	< 2,0	2,0–3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40–70	< 40
Aszites (sonographisch)	Nicht vorhanden	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	Nicht vorhanden	Grad I–II	Grad III–IV

Patienten mit Child-Pugh-Score B oder C haben ein dreifach erhöhtes Risiko für ein HCC im Vergleich zu Patienten mit einer Zirrhose im Child-Pugh-Stadium A. Die Hauptursachen für die Entstehung der Zirrhose bei Patienten mit HCC sind chronische Virushepatitiden, starker Alkoholkonsum (> 65 g/Tag), Stoffwechselerkrankungen wie Hämochromatose, primär biliäre Cholangitis (PBC), Morbus Wilson und α -1-Antitrypsin-Mangel sowie nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) [Fattovic et al. 2004]. Auch eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT), männliches Geschlecht sowie ein höheres Alter bei Entstehung der Zirrhose deuten auf ein erhöhtes Risiko hin, ähnlich den zusätzlichen Risiken bei Hepatitis B und C. Die Entstehung eines HCC ist jedoch auch ohne Vorliegen einer Zirrhose möglich. In diesen Fällen sind die häufigsten

Risikorerkrankungen Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV-Infektion) [Chen et al. 2006; El-Serag 2012], NASH [Ertle et al. 2011], Leberadenome [Stoot et al. 2010] oder eine Fibrose, etwa im Zuge einer Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Infektion) [El-Serag 2012].

1.2. Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

1.2.1. Virale Hepatitiden B und C

Virale Hepatitiden gelten als häufigste Ursache des HCC und sind weltweit gesehen bei 78,0 % – 80,0 % aller Patienten mit HCC festzustellen (ca. 53,0 % HBV und 25,0 % HCV) [Simonetti et al. 1991; Fattovic et al. 2004; Perz et al. 2006; El-Serag 2012]. Dabei variieren die Häufigkeiten entsprechend der geographischen Lage.

In Asien und Afrika südlich der Sahara ist die Hepatitis B als Risikofaktor vorherrschend und macht dort etwa 60,0 % der Fälle aus, in westlichen Ländern dagegen nur ca. 23,0 % der Fälle [Parkin 2006; Sawatzki und Semela 2012]. Das HCC tritt dabei auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose auf. Auch die Höhe der Serum-HBV-DNA ist ausschlaggebend – die Inzidenz des HCC bei Patienten mit Hepatitis B steigt mit dem HBV-DNA-Spiegel. Bei Vorhandensein von HBe-Antigen, d. h. aktiver Replikation des Virus, steigt die Inzidenzrate nochmals signifikant an [Chen et al. 2006; El-Serag 2012]. Auch Genotypen des HBV spielen eine Rolle, diese sind jedoch geographisch und ethnologisch unterschiedlich [El-Serag 2012].

In den westlichen Ländern und Industrienationen ist das HCV von größerer Relevanz. So sind in den USA 30,0 % – 50,0 % der HCC-Patienten mit HCV infiziert [El-Serag 2012]. Hierbei ist im Gegenteil zur HBV-Infektion alleine die chronische Entzündung mit Fibrose- bzw. Zirrhosebildung in der Leber entscheidend. Entsprechend steigen die Risiken mit zunehmendem Fibrorestadium [El-Serag 2012]. Die Inzidenz des HCC bei HCV-infizierten Patienten mit Zirrhose liegt laut verschiedener Studien bei 3,7 % – 7,1 % pro Jahr [Fattovic et al. 2004]. Es besteht ein 15- bis 20-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC im Vergleich zu HCV-negativen Patienten. Liegt ein Genotyp HCV 1b vor, so ist das Risiko für ein HCC zusätzlich erhöht [Raimondi et al. 2009].

Weiterhin begünstigt wird die Entstehung eines HCC bei Patienten mit Hepatitis C durch ein männliches Geschlecht, eine lange Infektionsdauer und ein hohes Alter bei Erstinfektion (> 55 Jahre, am ehesten im Rahmen einer schnelleren Progression zur

Zirrhose). Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom, Koinfektion mit HBV und HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und Alkoholkonsum. Bei Patienten mit Hepatitis B spielen Kontakt mit Aflatoxinen (v. a. in Entwicklungsländern), Koinfektionen mit HCV oder Hepatitis-D-Virus und hohes Alter bei Erstdiagnose der Hepatitis B (im Rahmen einer länger bestehenden Zirrhose) eine entscheidende Rolle für die Entstehungswahrscheinlichkeit eines HCC [Fattovic et al. 2004; El-Serag 2011; El-Serag 2012].

Bei der Risikoeinschätzung von HBV-HCV-Koinfektionen gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse. Es finden sich Angaben von erhöhtem Risiko an HCC zu erkranken [Benvegnù et al. 1994; Sawatzki und Semela 2012] bis hin zu Angaben eines verringerten Risikos im Vergleich zur Einzelinfektion. Cho et al. [2010] beschrieben in ihrer Metaanalyse, dass Koinfektionen von HBV und HCV ein subadditives Risiko für HCC darstellen („*coinfection of HBV and HCV has a subadditive risk for HCC*“). Weitere Untersuchungen hierzu stehen noch aus.

Therapien für HBV und HCV haben in einigen Studien positive Effekte auf die HCC-Inzidenz gezeigt [El-Serag 2012]. Singal et al. [2013] beschrieben in einer Metaanalyse sogar eine 56,0%-Reduktion der Inzidenz bei Patienten mit chronischer Hepatitis B unter virustatischer Therapie. Auch der Effekt von Impfungen gegen Hepatitis B wurde untersucht, welcher bei der Entwicklung von HCC im Kinder- und Jugendalter entscheidend ist. Durch Impfkampagnen in Taiwan, in denen Kinder in den ersten Lebenswochen gegen HBV geimpft wurden, konnte erfreulicherweise die HCC-Inzidenz gesenkt werden [Chang et al. 1997].

1.2.2. Alkoholkonsum

Verstärkter Alkoholkonsum ist in Industrieländern in 32,0 % – 45,0 % der Fälle Ursache für die Entstehung eines HCC [Morgan et al. 2004; Hassan et al. 2002; Donato et al. 1997]. Dabei ist von einem steigenden Effekt mit zunehmendem Alkoholkonsum auszugehen. Ab einem Alkoholkonsum von 80 g pro Tag für über 10 Jahre wird von einem fünffach erhöhten Risiko für ein HCC im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgegangen. Bei bereits bestehender alkoholischer Leberzirrhose liegt das HCC Risiko bei 1,0 % pro Jahr [Morgan et al. 2004]. Auch wurden synergistische Effekte von starkem Alkoholkonsum und HCV- oder HBV-Infektion sowie Alkoholkonsum und

Hämochromatose beschrieben [Donato et al. 2002; Fattovic et al. 2004; Purohit et al. 2013].

1.2.3. Metabolische Erkrankungen

Das metabolische Syndrom mit seinen Begleiterkrankungen nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) und NASH hat ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung des HCC. Forschungen zum Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom, NAFLD und NASH haben in den letzten Jahren aufgrund steigender Raten von Fettleibigkeit und Diabetes mellitus zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eine Studie aus Europa [Borena et al. 2012] zeigt einen Zusammenhang jeweils zwischen dem metabolischen Syndrom, Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), Diabetes mellitus (Nüchtern glukose $> 7,2 \text{ mmol/L}$) sowie erhöhten Blutzuckerspiegeln bei Männern (Nüchtern glukose $> 6 \text{ mmol/L}$) und der Entstehung eines HCC. Entsprechende Ergebnisse zeigten auch Studien aus den USA von White et al. [2012] und Marrero et al. [2005b]. Auch Baffy et al. [2012] beschreibt in seiner Arbeit die Synergismen von NAFLD und HCC. Er sieht dabei vor allem die bei übergewichtigen und diabetischen Patienten vorherrschende Insulinresistenz, den Hyperinsulinismus, den zellulären Lipidstoffwechsel und die vermehrt aktiven molekularen Signalketten als wichtige Risikofaktoren, die zur Entstehung eines HCC beitragen. Signaltransduktionswege mit entscheidender Bedeutung sind dabei der Zellwachstum und -differenzierung regulierende ERK/MAP-Kinase-Weg (extracellular signal-regulated kinases / mitogen-activated protein-kinase), der PI3K/AKT/mTOR-Weg (Phosphoinositid-3-Kinase / Protein Kinase B / mechanistic target of rapamycin), der WNT-Signalweg und IGF-Signalketten (insulin-like growth factors) sowie das pro-angiogenetische VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [Whittaker et al. 2010].

Das metabolische Syndrom kann zudem synergistisch mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hepatitis C und alkoholtoxischem Leberschaden auf die HCC-Entstehung einwirken [Baffy et al. 2012; Veldt et al. 2008; Siegel und Zhu 2009]. El-Serag et al. [2004] untersuchten in einer großen Studie mit US-Veteranen den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und chronischen Lebererkrankungen und HCC. Nach Ausschluss aller Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen zeigte sich ein doppelt so hohes Risiko, an HCC oder chronischen Lebererkrankungen zu

erkranken, wie in der Kontrollgruppe ohne Diabetes mellitus. Unterstützt werden diese Daten von einer Metaanalyse von Yang et al. [2011], die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für HCC bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fanden.

Morbus Wilson, auch Kupferspeicherkrankheit genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Defekt des ATP7B Gens entsteht. Es kommt zu unzureichender Ausscheidung von Kupfer in der Leber sowie zu unzureichender Bindung des freien Kupfers im Blut bei Verminderung des Coeruloplasmins. Das Kupfer sammelt sich dadurch in verschiedenen Organen des Körpers an, v. a. jedoch in Leber, Gehirn, Nieren und Cornea [Roberts und Schilsky 2003]. Die Inzidenz des HCC in Patienten mit Morbus Wilson ist sehr gering. Eine aktuelle multizentrische Studie von Pfeiffenberger et al. [2015] untersuchte das Auftreten von hepatobiliären Tumoren in Patienten mit Morbus Wilson und ohne begleitende hepatologische Erkrankungen. Von 1.186 Patienten kam es bei 8 Patienten zu einem HCC und bei 6 Patienten zu einem intrahepatischen CCA, mit einer gesamten Prävalenz von 1,2 %. Auch eine Metaanalyse von Thattil und Dufour [2013] zeigte auf, dass HCC eine seltene, aber dennoch nicht zu vernachlässigende Komplikation des Morbus Wilson ist.

Die Hämochromatose führt durch Ablagerung von Eisen in den Leberzellen zu Zellschädigungen und damit zu einem fibrotischen Umbau bis hin zur Zirrhose. Laut Studien entwickeln 8,0 % – 10,0 % der Patienten mit hereditärer Hämochromatose ein HCC [Kew 2014; Fattovic et al. 2004].

Das α -1-Antitrypsin-Mangel-Syndrom führt über eine verminderte Ausscheidung von α -1-Antitrypsin aus den Hepatozyten zur Fibrosebildung und schließlich Leberzirrhose [Fattovic et al. 2004]. Allerdings konnte in einigen Studien auch nachgewiesen werden, dass in bestimmten Ausprägungen des α -1-Antitrypsin-Mangel-Syndroms auch ohne Zirrhose bzw. zum Teil sogar ohne Fibrose ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC besteht [Fairbanks und Tavill 2008].

1.2.4. Aflatoxin B₁

Eine Intoxikation durch Aflatoxin B₁ ist vor allem in Afrika (südlich der Sahara), China und Südostasien ein relevantes Problem, da dort die Pilze *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus* gehäuft in Nahrungsmitteln vorkommen [Liu et al. 2010]. Studien haben gezeigt, dass das Aflatoxin B₁ Mutationen im Gen p53 auslösen kann und somit

ein Kofaktor bei der Entstehung eines HCC ist [Ozturk et al. 1991]. Der Effekt auf die Tumorgenese wird bei gleichzeitiger HBV-Infektion verstärkt [Groopman et al. 2008; El-Serag 2012; Wu und Santella 2012].

1.2.5. Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen wie primär sklerosierende Cholangitis (PSC), PBC und Autoimmunhepatitis (AIH) tragen über Leberumbauprozesse zur Entstehung des HCC bei. Die PBC führt über autoimmune Entzündungsprozesse der Gallenwege zu Umbauvorgängen in der Leber, welche in einer Zirrhose enden können. Vor allem bei männlichen Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Stadium III–IV) gilt dies als Risikofaktor [Jones et al. 1997; Fattovic et al. 2004].

Die PSC, eine chronische Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege, führt über sklerosierende Prozesse zum Leberumbau und im Spätverlauf zu einer Leberzirrhose. Die Krankheit tritt gehäuft mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auf. Das Risiko der betroffenen Patienten für hepatobiliäre Tumoren im Allgemeinen ist deutlich erhöht, am Häufigsten kommt es dabei zu einem CCA [Herold et al. 2014b; Bergquist et al. 2002]. Das Risiko eines HCC besteht, ist jedoch aufgrund von kleinen Fallzahlen schwer zu quantifizieren. Große Studien aus den USA und Schweden beschreiben vereinzelt Auftreten [Harnois et al. 1997; Bergquist et al. 2002]. Zenouzi et al [2014] konnten in ihrer aktuellen retrospektiven Studie an zwei großen tertiären Zentren in Deutschland unter 119 Patienten mit PSC und Zirrhose jedoch kein Auftreten eines HCC feststellen.

Die AIH führt über T-Zell- und antikörpervermittelte Reaktionen auf körpereigenes Lebergewebe zu Entzündungsprozessen und damit zu einem fibrotischen bis zirrhotischen Umbau der Leber. Bei Patienten mit AIH und Zirrhose liegt die HCC Inzidenz zwischen 1,0 % und 9,0 %. Dabei ist die Dauer der Erkrankung und des Bestehens der Zirrhose entscheidend [Yeoman et al. 2008; Czaja 2013].

1.3. Überwachung von Risikopatienten (Surveillance)

Das HCC ist gekennzeichnet durch eine hohe Mortalität – nur frühe Krebsstadien sind kurativ behandelbar. Daher ist es besonders wichtig, diese bei Patienten möglichst früh zu erkennen und zu therapieren [Ferlay et al. 2014; EASL-EORTC 2012].

Patienten mit Risikofaktoren für ein HCC, allen voran Patienten mit Leberzirrhose, sollten daher eine regelmäßige Früherkennungsuntersuchung (Surveillance) mittels Leberultraschall bekommen. In einer chinesischen Studie von Zhang et al. [2004], die Patienten mit bestehender oder abgelaufener chronischer Hepatitis B untersuchten, wurde gezeigt, dass bei Patienten, die alle 6 Monate mittels Ultraschall und AFP (α -Fetoprotein) Kontrollen untersucht wurden, das HCC häufiger in frühen Stadien diagnostiziert wurde. Dadurch bestanden vermehrt kurative Therapieoptionen und somit eine 37,0 % geringere HCC-bezogene Mortalität. Eine weitere Studie von Chen et al. [2003] zeigte ähnliche Ergebnisse. Jedoch gibt es auch Ansichten, dass diese zwei Studien alleine keine ausreichende Datenlage für Rückschlüsse auf den Erfolg von Früherkennungsmethoden geben [Daniele et al. 2004]. Aufgrund der ethischen Fragwürdigkeit von Studiendesigns mit Screening- und Nicht-Screening-Gruppen [Poustchi et al. 2011] und verbesserten Therapieoptionen sowohl für Früh- als auch Spätstadien des HCC, entschieden sich die AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) im Jahr 2010 und EASL-EORTC (European Association for the Study of the Liver – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) im Jahr 2012, eine Früherkennungsuntersuchung für bestimmte Risikogruppen in ihren Leitlinien zu empfehlen. Dies wurde durch die AASLD im Jahr 2012 nochmals bestätigt [auch im Folgenden: Bruix und Sherman 2010; EASL-EORTC 2012; Sherman et al. 2012]. Dazu gehören alle Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A und B, alle Patienten, die auf eine Lebertransplantation (LTX) warten (unabhängig von ihrem Child-Pugh-Stadium), nicht-zirrhotische Patienten mit HBV Infektion und akuter Hepatitis B oder positiver Familienanamnese eines HCC, sowie Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose. Auch Patienten mit fortgeschrittener PBC, Hämochromatose oder α -1-Antitrypsin-Mangel-Syndrom und Leberzirrhose wird eine Früherkennungsuntersuchung empfohlen. Die Surveillance sollte in Form von Ultraschallaufnahmen des Abdomens alle sechs Monate erfolgen.

Entsprechend äußern sich auch die deutschen Leitlinien von 2013 [Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013]: *„Allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. [...] Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonographie*

der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden.“

1.4. Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms

Die Diagnosestellung kann beim HCC mittels bildgebender Kriterien erfolgen. Als charakteristisches Kontrastmittelverhalten gelten die arterielle Hyperperfusion und das portalvenöse Auswaschen. Dabei gilt die 4-Phasen-Magnetresonanztomographie (MRT) mit leberspezifischem Kontrastmittel als Goldstandard der Diagnostik. Sie besteht aus einer Phase der Leeraufnahme, einer arteriellen Phase, einer portalvenösen Phase und einer Spätphase. Im Fall eines vorliegenden HCC ergibt sich folgendes charakteristisches Bild: Das arteriell gut versorgte HCC nimmt in der arteriellen Phase rasch Kontrastmittel auf. Im Vergleich dazu bleibt das Leberparenchym, welches überwiegend venös aus der Strombahn der Vena porta versorgt wird, zunächst kontrastmittelarm. In der portalvenösen Phase findet sich dagegen eine Kontrastmittelanreicherung im Leberparenchym. Das HCC, ohne nennenswerten portalvenösen Zufluss, zeigt jedoch keine Kontrastmittelanreicherung. In der Spätphase ist keine Kontrastmittelanreicherung mehr sichtbar. Sind arterielle Hyperperfusion und portalvenöses Auswaschen in einer zirrhotischen Leber vorhanden, so sollte der Herd als HCC eingestuft und entsprechend behandelt werden [Bruix et al. 2011].

Das HCC ist aufgrund dieses Perfusionsverhaltens einer der wenigen Tumore, bei denen eine Biopsie nicht zwingend notwendig ist. Die Wahrscheinlichkeit von Stichkanalmetastasen entlang der Einstichstelle rangiert nach unterschiedlichen Angaben zwischen 2,29 % und 2,7 % [Stigliano et al. 2007; Silva et al. 2008]. Bei aktuell fehlenden Konsequenzen einer zusätzlichen Punktion und sehr hoher Spezifität der kontrastmittelgestützten Diagnostik [Forner et al. 2008; Sangiovanni et al. 2010] wird eine rein bildmorphologische Diagnostik zumeist als ausreichend angesehen.

Wird in der Abdomensonographie ein Leberherd festgestellt, so empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013 folgende evidenzbasierte Diagnostik. Zunächst sollte in allen Fällen eine Contrast Enhanced (CE) MRT, CE-Computertomographie (CT) oder ein CE-Ultraschall erfolgen. Zeigt sich ein HCC-typisches Kontrastmittelverhalten, so ist bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines HCC von einem HCC auszugehen. Ist das Kontrastmittelverhalten

nicht eindeutig, so richtet sich die weitere Diagnostik nach der Größe der Läsionen. Herde unter 1 cm Durchmesser sollten zunächst in dreimonatigen Abständen kontrolliert werden. Bei Herden über 2 cm Durchmesser sollte eine zweite Bildgebung zur Diagnosesicherung erfolgen, eine histologische Sicherung ist jedoch auch möglich. Bei Knoten mit Durchmessern zwischen 1 cm und 2 cm ist eine zweite Bildgebung zur Diagnosefindung aufgrund von hohen falsch-negativen Fallzahlen meist nicht zielführend. Hier sollte primär eine zusätzliche histologische Befundsicherung erfolgen. [Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013].

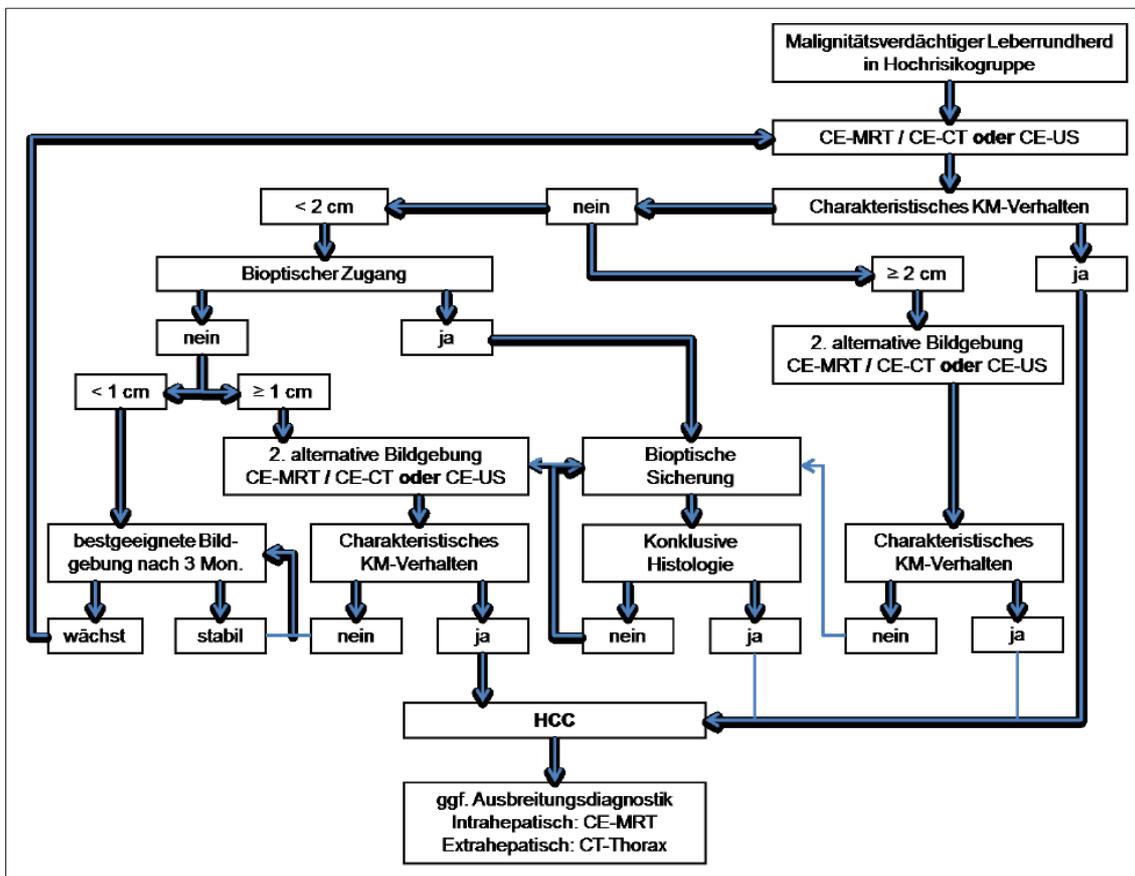


Abbildung 1. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom
[Leitlinienprogramm Onkologie. 2013; Mai: S. 58]

1.5. Staging des hepatozellulären Karzinoms

Die in Europa vorherrschenden Staging-Systeme bis 2010 waren das CLIP-Schema (Cancer of the Liver Italian Program) [Gallo et al. 1998] und die Okuda Klassifikation [Okuda et al. 1985]. Das derzeit allgemeingültige Modell ist das BCLC-Schema (Barcelona Clinic Liver Cancer) [Bruix und Sherman 2005], welches 2005 von der

Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC Group) aufgestellt wurde. Hier fließt auch die TNM-Klassifikation (Tumor Node Metastasis) [Wittekind und Meyer 2010] als Staging-Kriterium mit ein.

An der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (UKE) wird seit 2005 die Klassifizierung des Tumorstadiums nach der BCLC Group mit angeschlossenem Therapiekonzept verwendet [Llovet et al. 1999a; Bruix und Sherman 2005; Llovet et al. 2004]. Davor vorhandene Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) von 1999 [Caselmann et al. 1999] wurden aufgrund des Fortschritts der Medizin nicht mehr als Richtlinien der ersten Wahl angesehen.

Die BCLC-Klassifizierung berücksichtigt Tumorgröße, Anzahl der Tumorherde, Leberfunktionsleistung, Gefäßinvasion (inklusive Pfortaderthrombose), Fernmetastasen sowie den Allgemeinzustand des betroffenen Patienten entsprechend des ECOG-Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group). Die Einteilung des ECOG-Performance-Status erfolgt nach Oken et al. [1982].

Tabelle 2. ECOG-Performance-Status
[Oken et al. 1982], übersetzt nach:
[http://flexikon.doccheck.com/de/Performance_Status]

ECOG-Skala	Charakteristika
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Unterschieden werden die BCLC-Stadien 0, A, B, C und D. Die BCLC-Stadien 0 und A werden als Stadien mit kurativer Therapieoption definiert, die BCLC-Stadien B und C sind mit palliativem Therapieansatz und das BCLC-Stadium D beschreibt Patienten im Endstadium, die eine rein symptomatische Therapie erhalten sollten.

BCLC-Stadium 0 ist ein sehr frühes Stadium mit ECOG 0, ohne Lebersyntheseeinschränkung und mit einem einzelnen Tumorherd unter 2 cm Durchmesser. BCLC-Stadium A gilt als frühes Stadium mit einem Tumor bis 5 cm oder drei Tumoren bis maximal 3 cm Durchmesser, Child-Pugh-Score A oder B und ECOG 0. Diese beiden Stadien sollten kurativ mit LTX, Resektion oder Radiofrequenzablation (RFA) behandelt werden. Patienten mit BCLC-Stadium B, dem Intermediärstadium, besitzen mehr als 3 Tumorherde, Child-Pugh-Stadium A oder B und einen ECOG 0. Aufgrund der gering bis mittelgradig eingeschränkten Leberfunktion und des auf die Leber beschränkten Tumorwachstums ohne Invasion der Pfortader oder der Lebervenen, zeigen diese Patienten ein sehr gutes Ansprechen auf eine transarterielle Chemoembolisation (TACE). BCLC-Stadium C ist ein fortgeschrittenes Stadium mit Gefäßinvasion oder Fernmetastasen, einem Child-Pugh-Score A oder B und einem ECOG 1 bis 2. Hier soll laut BCLC-Schema eine systemische Therapie mit Sorafenib angewandt werden. BCLC-Stadium D liegt vor bei Child-Pugh-Score C oder einem ECOG 3 und schlechter. Diese Patienten werden mit Best Supportive Care (BSC) unterstützt, profitieren jedoch nicht mehr von einer antitumorösen Therapie [Bruix und Sherman 2010; EASL-EORTC 2012].

Das BCLC-Schema hat sich inzwischen in der westlichen Welt als Staging-Methode der Wahl durchgesetzt. Vergleichende Studien beschreiben, dass das BCLC-Schema dem CLIP- und dem Okuda-Schema überlegen ist, vor allem in frühen Krankheitsstadien sowie zur Unterscheidung zwischen Intermediär- und Spätstadium [Grieco et al. 2005; Cillo et al. 2006; Marrero et al. 2005a]. Auch eine chinesische Studie über Hepatitis-B-assoziiertes HCC beurteilt das BCLC-System als am prognostisch wertvollsten [Zhao et al. 2015]. Gemäß einiger Studien sind jedoch andere Staging-Systeme im Vorteil zu sehen, vor allem für Patienten mit nicht-westlichen Ethnien und Krankheitsätiologien. So stellten Maida et al. [2014] in ihrem „review of literature“ 25 verschiedene Analysen zu den unterschiedlichen bevorzugten Staging-Systemen vor, die neben dem BCLC-Schema vor allem auch das CLIP-Schema empfehlen.

1.6. Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Die Therapie des HCC richtet sich nach dem Tumorstadium bei Erstdiagnose. Wird das Karzinom früh entdeckt, so sind kurative Therapieverfahren verfügbar. In späteren

Stadien erfolgen palliative Therapien. Für die Patienten in unserem Untersuchungszeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2012 galten die Leitlinien der AASLD von 2005 und 2010 sowie der EASL-EORTC von 2012. Aufgrund fehlender Überarbeitung der DGVS Leitlinie von 1999 und veralteter Empfehlungen hatte diese zum Untersuchungszeitpunkt keine klinische Relevanz.

Zu den kurativen Therapien gehören LTX, Resektion und RFA. Etablierte palliative Verfahren sind die TACE und die systemische Therapie mit Sorafenib (Handelsname Nexavar).

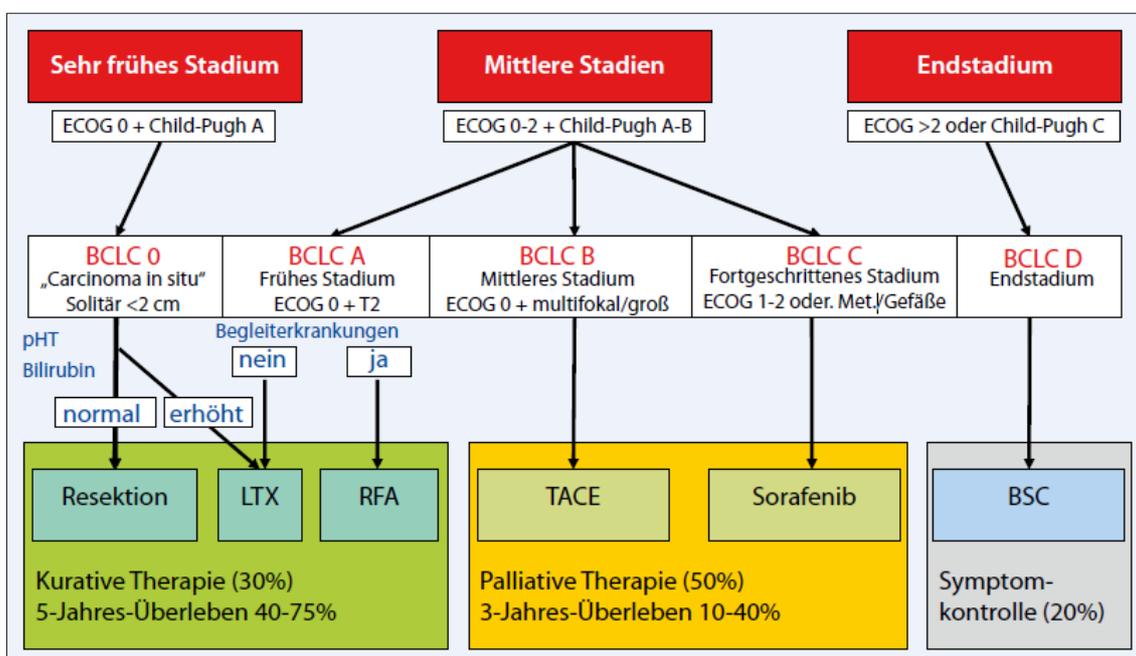


Abbildung 2. BCLC-Therapieschema
[Wege und Arnold 2012]

1.6.1. Lebertransplantation

Zu den kurativen Therapien des HCC gehört die LTX. Durch sie wird nicht nur der Tumorherd entfernt, sondern auch die zu Grunde liegende Erkrankung behandelt. Da die Anzahl an Spenderorganen jedoch begrenzt ist, müssen genaue Kriterien bei der Listung zur LTX eingehalten werden, die auch in den Leitlinien der EASL-EORTC und AASLD festgehalten sind [Bruix und Sherman 2010; EASL-EORTC 2012].

In Deutschland gelten aktuell die Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Transplantationsgesetz der Bundesärztekammer [auch im Folgenden: Deutsches Ärzteblatt 2016, Bekanntgabe der Herausgeber]. Eine Aufnahme auf die Warteliste für

eine LTX kann durchgeführt werden „*bei nicht rückbildungsfähiger, fortschreitender, das Leben des Patienten gefährdender Lebererkrankung, wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht und keine Kontraindikationen für eine Transplantation vorliegen*“. Die Dringlichkeit einer Transplantation wird nach dem MELD (Model of Endstage Liver Disease) -Score berechnet. Dabei wird zwischen labMELD und matchMELD unterschieden. Der labMELD berechnet sich aus dem Serumkreatinin, dem Serumbilirubin und der Prothrombinzeit (angegeben als International Normalized Ratio, INR). Die erreichten Punkte stellen die Wahrscheinlichkeit der 3-Monats-Mortalität dar. Der matchMELD kommt zum Einsatz, wenn „*die Dringlichkeit der Transplantation durch den labMELD nicht adäquat ausgedrückt*“ wird. Es handelt sich dabei um einen nach bestimmten Kriterien festgelegten MELD-Score, der den Patienten unabhängig von ihren Laborwerten zugewiesen wird. Zu den Patienten, für die ein matchMELD in Frage kommt, gehört allen voran das HCC. Dabei müssen die UNOS (United Network for Organ Sharing) T2-Kriterien gelten: Es dürfen keine extrahepatischen Metastasierungen oder makrovaskuläre Infiltrationen vorliegen sowie nur eine Läsion zwischen 2 cm und 5 cm Durchmesser oder zwei bis drei Läsionen zwischen 1 cm und 3 cm Durchmesser. Dies darf sich nur auf den Primärbefund beziehen. Nach Downstaging erfolgt keine zusätzliche Punktevergabe. Zusätzlich gilt, dass die Diagnosestellung entsprechend der o. g. S3-Leitlinien erfolgen muss. Der matchMELD wird bei Erreichen der Kriterien auf 22 Punkte (3-Monats-Mortalität von 15 %) festgelegt. Es erfolgt eine erneute Zertifizierung alle drei Monate mit Höherstufung des matchMELD entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von 10 %. Verändert sich der labMELD im Verlauf der Wartezeit und übersteigt dann den matchMELD, so gilt der höhere MELD-Score.

Im Untersuchungszeitraum von 2008 und 2012 galten jedoch die Mailand-Kriterien: Liegen bei einem Patienten maximal drei Tumoren je unter 3 cm Größe oder ein einzelner Tumor unter 5 cm Größe vor und gibt es keine makrovaskulären Gefäßinvasionen, so sind die Kriterien für eine LTX erfüllt [Mazzaferro et al. 1996]. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation innerhalb der Mailand-Kriterien gleichen laut Metaanalysen durch Mazzaferro et al. [2011] den 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit LTX ohne tumorösem Hintergrund.

1.6.2. Resektion

Laut EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines ist die Resektion die Erstlinientherapie für Patienten mit solitären Tumorherden und gut erhaltener Leberfunktion (normwertiges Bilirubin mit Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$ oder Portalvenendruck ≤ 10 mmHg). Die Tumorgroße sollte dabei innerhalb der Mailand-Kriterien liegen [EASL-EORTC 2012].

Auch wenn die Resektion als kurative Therapie nicht mit der LTX zu vergleichen ist, so haben Studien gezeigt, dass sie gerade aufgrund der geringen Anzahl an Spendern eine valide Option darstellt. Die BCLC Group stellte 1999 eine Studie vor, die erstmals das Überleben nach Resektion und Transplantation verglich. Dabei ergab sich, dass bei Betrachtung limitierender Faktoren für Resektion (portaler Venendruck < 10 mmHg, Bilirubin < 1 mg/dL) und unter Einbezug von langen Wartezeiten auf eine Transplantation (mit daraus resultierendem möglichen Abbrechen der Therapie) die Resektion eine ebenso gute Überlebensrate aufweisen kann wie die Transplantation (1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 85,0 %, 62,0 % und 51,0 % bei Resektion und 84,0 %, 69,0 % und 69,0 % bei LTX, statistisch ohne signifikanten Unterschied) [Llovet et al. 1999b]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Fan et al. [2011], die das 5-Jahres-Überleben sowie die Rezidivraten für Patienten mit Resektion und Lebendtransplantation eines rechten Leberlappens verglichen. Dabei zeigte sich, dass vor allem junge Patienten (< 65 Jahre) mit chronischen Lebererkrankungen, einem geringem MELD-Score (< 14) und R0 Resektion ein ähnliches 5-Jahres-Überleben haben wie Patienten nach Lebendspende. Auch eine Metaanalyse über 70 Studien von Proneth et al. [2014] belegt diese Daten. Unter Einbeziehung der Wartezeit auf der Transplantationsliste ergaben sich auch hier bei Patienten, die sowohl den Kriterien für Transplantation als auch für Resektion entsprachen, ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten in den beiden Therapien.

Dass die Resektion bei Patienten mit BCLC-Stadium A und B auch gegenüber RFA und TACE Überlebensvorteile hat, zeigen Metaanalysen von Kapitanov et al. [2015] und Duan et al. [2013]. Kapitanov et al. fanden in ihrer Metaanalyse ein statistisch relevantes längeres 1- und 3-Jahres-Überleben bei Patienten mit Resektion im Vergleich zu Patienten mit TACE, bei erhöhter peri-interventioneller Mortalität bei Resektion und statistisch nicht relevantem Unterschied im 5-Jahres-Überleben. Im Vergleich von Resektion und RFA schnitten Patienten mit Resektion im langfristigen Verlauf deutlich positiver ab, mit signifikant besseren Überlebensraten nach drei und fünf Jahren sowie

konstant signifikant besseren Raten im rezidiv-freien Überleben [Duan et al. 2013]. Daraus kann geschlossen werden, dass die Resektion trotz vermehrter peri-interventioneller Risiken für Patienten in frühen BCLC-Stadien nach der Transplantation die Therapiemethode der Wahl ist.

1.6.3. Ablationsverfahren

Ablationsverfahren wie die RFA oder die perkutane Ethanolinjektion (PEI) gelten als kurative Therapieoptionen. Bei der RFA wird eine Sonde sonographisch- oder CT-gesteuert perkutan in die Leber eingebracht und der Herd durch Hochfrequenzströme unter Hitzeentwicklung gezielt zerstört [Bruix und Sherman 2010]. Die RFA wird laut allen Leitlinien für Patienten in den Stadien BCLC 0 und A empfohlen, wenn eine chirurgische Intervention nicht möglich ist [Bruix und Sherman 2010; EASL-EORTC 2012; Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013].

Die PEI findet ebenfalls CT- oder ultraschallgesteuert statt. Hier wird durch Ethanolinjektion in den Tumorherd eine Proteindenaturierung mit daraus resultierender Zellnekrose herbeigeführt [Okada 1999; Bruix und Sherman 2010].

Die PEI galt lange Zeit als Standardtherapie für Patienten mit nicht-resektablen Tumoren kleinen Durchmessers und guter Leberfunktion [Shiina et al. 1990; Shiina et al. 2012; Bruix und Sherman 2010]. In der AASLD Leitlinie von 2005 wurde sie noch als gleichwertige Option zur RFA gezählt [Bruix und Sherman 2005], seit 2010 ist sie nicht mehr im BCLC-Schema enthalten, wird jedoch zunächst weiterhin als mögliche Therapieoption genannt [Bruix und Sherman 2010]. Entsprechende Empfehlungen finden sich auch in der Leitlinie der EASL-EORTC von 2012. Die deutsche S3-Leitlinie von 2013 spricht sich nun deutlich gegen die Verwendung der PEI aus: *„Die perkutane Ethanolinjektion (PEI/PAI) soll nicht zur Therapie von HCCs genutzt werden, die für eine Resektion oder Radiofrequenz-Ablation (RFA) geeignet sind“* [Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013].

Die RFA stellt sich in Studienergebnissen mit hoher Sicherheit in der Anwendung und hohen Erfolgsraten schon nach einmaliger Anwendung dar. Dabei sind vor allem die Erfolgsraten für kleine und mittlere Tumorherde ohne lokale Infiltration und mit einer zu Grunde liegenden Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A vielversprechend [Livraghi et al. 2000; Livraghi et al. 2003; Tateishi et al. 2005; Lencioni et al. 2005]. Metaanalysen

zu Vergleichen zwischen den beiden Therapien ergaben folgende Ergebnisse: Bis zu einer Tumorgöße von 2 cm gibt es nur wenig signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapien mit einem geringen Überlebensvorteil bei RFA. Ab einem Durchmesser von 2 cm zeigt die RFA eine deutlich bessere Wirksamkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Rezidivfreiheit [Orlando et al. 2009; Livraghi et al. 1999; Cho et al. 2009; Germani et al. 2010]. Die PEI spielt in entwickelten Ländern derzeit keine wegweisende Rolle mehr.

1.6.4. Transarterielle Chemoembolisation

Basierend auf Untersuchungen der BCLC Gruppe [Llovet et al. 2002; Llovet und Bruix 2003] ist die TACE zurzeit das Verfahren der ersten Wahl in der palliativen Therapie des HCC bei auf die Leber beschränkten Tumoren. Hier werden Chemotherapeutika-Emulsionen mit Lipidiol transarteriell direkt am Tumorherd abgegeben und anschließend die zuführenden Gefäße des Herdes embolisiert [EASL-EORTC 2012]. In den Leitlinien der AASLD [Bruix und Sherman 2010] wird die TACE als nicht-kurative Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht-resektablem Tumor ohne vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasierung empfohlen („*TACE is recommended as first line non-curative therapy for non-surgical patients with large/multifocal HCC who do not have vascular invasion or extrahepatic spread*“). Dies entspricht auch den Vorgaben der EASL-EORTC für Patienten im Stadium BCLC B [EASL-EORTC 2012].

Zur Effektivität der TACE gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben [Raoul et al. 2011]. Während einige Metaanalysen von einer Reduktion der 2-Jahres-Mortalität (bei guter Leberfunktion und ohne vaskuläre Invasion) sprechen [Llovet und Bruix 2003; Cammà et al. 2002], sind andere Analysen nicht so eindeutig [Olivieri et al. 2011 für die Cochrane Collaboration; Farinati et al. 2015].

1.6.5. Systemische Therapie

Seit 2010 neu in den Leitlinien ist der Multi-Kinase-Hemmer Sorafenib, die erste systemische Therapie für das HCC. Entsprechend der EASL-EORTC-Leitlinien wird Sorafenib bei Patienten mit BCLC-Stadium C und Child-Pugh-Stadium A eingesetzt. Auch ein Einsatz bei Progress nach lokoregionaler Therapie wird empfohlen [EASL-EORTC 2012].

Mit Hilfe großer multizentraler Phase-III-Studien, der SHARP-Studie (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) in Europa, Amerika und Australien sowie der sogenannten „Asia-Pacific Studie“ in China, Taiwan und Südkorea, konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, Child-Pugh-Stadium A und ohne vorherige systemische Therapie ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden. Diese doppelt blinden, placebo-kontrollierten Studien ergaben ein medianes Überleben bei Patienten in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie von 10,7 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten in der Placebo-Gruppe [Llovet et al. 2008]. Die „Asia-Pacific Studie“ belegte diese Ergebnisse mit medianen Überlebensdaten von 6,5 Monaten in der Sorafenib Gruppe zu 4,2 Monaten in der Placebo-Gruppe [Cheng et al. 2009]. Die Zulassung des Sorafenibs erfolgte im Jahr 2008, individuelle Heilversuche wurden am UKE ab 2007 durchgeführt.

Bisher gibt es keine weiteren zugelassenen Medikamente als systemische Therapie in der Erstlinientherapie des HCC. Zugelassen in der Zweitlinie ist Regorafenib, ebenfalls ein oraler Multi-Kinase-Hemmer [Tai et al. 2014]. In einer aktuellen randomisierten, doppelt-blinden Phase-III-Studie beschreiben Bruix et al. [2017] einen Überlebensvorteil unter der Therapie mit Regorafenib im Vergleich zur Placebo-Gruppe für Patienten, die einen Tumorprogress unter Sorafenib zeigten. Hier wurden Patienten mit Child-Pugh-Stadium A nach den Kriterien der geographischen Region, ECOG, Gefäßinvasion, extrahepatischer Manifestation und AFP-Level gematcht und mit einer Dosis von 160 mg Regorafenib einmal täglich bzw. einem Placebo therapiert. Es zeigten sich sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil (medianes Überleben von 10,6 Monaten zu 7,8 Monaten), als auch ein verlängerter Zeitraum bis zum Krankheitsprogress und eine verbesserte Kontrolle des Krankheitsverlaufs. Weitere Studien zu anderen Substanzen, z. B. Checkpoint-Inhibitoren, sind abzuwarten.

2. Zentrale Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist es, die stadienabhängige Therapie des HCC am UKE im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 hinsichtlich der Ersttherapien und der zugehörigen Überlebenszeiten zu untersuchen. Dabei soll ein Vergleich der leitliniengerechten Ersttherapien nach dem BCLC-Schema und davon abweichender initialer Therapien durchgeführt werden. Im Zentrum der Untersuchung steht die Frage, ob der Therapiealgorithmus nach dem BCLC-Schema die Therapierealität erfasst und eine strikte Einhaltung sinnvoll ist oder ob eine genauere Differenzierung, v. a. in den fortgeschrittenen Tumorstadien, mit Einzelfallentscheidungen, z. B. durch ein interdisziplinäres Tumorboard, eine häufige und bessere Alternative darstellt.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Diese Dissertation basiert auf einer retrospektiven Längsschnittstudie, die alle Patienten des UKE mit der Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ (ICD-Code (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) C22.0) im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2012 (fünf Jahre) erfasst. Die Dokumentation des Krankheitsverlaufs wurde retrospektiv betrachtet und in die Datenbank Liver.net übertragen. Dabei wurden multiple Aspekte, wie das Erstdiagnosedatum und die dazugehörige diagnostische Methode, das BCLC-Stadium, Behandlungsmethoden und -verlauf sowie epidemiologische Daten der Patienten erfasst.

Alle Patientendaten wurden aus der elektronischen Patientenakte des UKE (Soarian Clinicals®, Version 3.3 der Firma Siemens), archivierten Patientenakten in Papierform oder iXServe (ixmid Software Technologie GmbH), einem Programm zur Befundpräsentation im Krankenhausinformationssystem (KIS) des UKE, entnommen. Die Datenerfassung der einzelnen Patienten erfolgte in Abständen von drei Monaten, sofern kein wichtiges Ereignis, wie z. B. Therapieänderung oder Befundverschlechterung, im Intervall stattfand. Patienten, die mehr als drei Monate vor Ende des Untersuchungszeitraumes, d. h. vor Oktober 2012, nicht mehr am UKE vorstellig waren, wurden als Lost to Follow-up (Lost to FU) gewertet. Bei diesen Patienten wurden die behandelnden Hausärzte der Patienten per Fax-Anfrage kontaktiert, um weitere Informationen zum Behandlungsverlauf und Überleben zu erhalten.

Die Pseudonymisierung der Patientendaten erfolgte durch eine Pseudonymisierungssoftware über eine Access-Datenbank, in der jedem Patienten ein 6-stelliges Pseudonym aus den 26 Buchstaben des Alphabets zugeteilt wurde. Geburtsmonat und -jahr zur Berechnung des Alters des Patienten sind weiterhin abrufbar, als Tagesdatum wurde bei allen Patienten aus Datenschutzgründen der 15. des Geburtsmonats festgelegt.

Die Zusammenstellung der Pseudonyme erfolgte nach dem Zufallsprinzip und war sowohl technisch, räumlich als auch bezüglich der durchführenden Person getrennt von der Dateneingabe. Eine Schlüsselliste mit Pseudonym und den entsprechenden Patienteninformationen ist nur für autorisierte Nutzer einsehbar. Die Access-Datenbank

befindet sich auf dem UKE-internen KIS1-Netzwerk, auf welches ausschließlich mittels KIS1-Rechner mit persönlichem Benutzernamen und Passwort zugegriffen werden kann. Für einen Zugriff auf die Datenbank und anschließend auf die Schlüsselliste werden zur weiteren Verbesserung des Datenschutzes separate Benutzerkennungen und Passwörter benötigt.

Zur Datenerfassung und Pseudonymisierung liegen ein Ethikvotum sowie eine Genehmigung durch den Hamburgischen Beauftragten für Datenschutz vor, einsehbar unter folgenden Kennungen:

- Retrospektive Auswertung der Datenbank: OB-044/07.
- Datenerfassung und Pseudonymisierung: PV4081.

Zusätzlich basiert die Auswertung auf § 12 des Hamburgischen Krankenhausgesetzes.

Die Datenerfassung entstand in Zusammenarbeit von vier Doktoranden (Britt Hinrichs, Adib Moharram-Zadeh, Jennifer Sauer, Kristin Schmidt), die nach Abschluss der Dateneingabe mit dem gleichen Datensatz jeweils unterschiedliche Dissertationsthemen bearbeiteten.

3.2. Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum wurden am UKE 607 Patienten mit der Diagnose HCC behandelt. Diese Patienten wurden anhand des Diagnoseschlüssels ICD-Code C22.0 erfasst und in die Datenbank Liver.net aufgenommen.

Für diese Dissertation wurden gesondert nur jene Patienten untersucht, die bestimmte Einschlusskriterien erfüllten. Das HCC musste erstmalig ab dem 01.01.2008 diagnostiziert worden sein (519 Patienten) und die Patienten durften keine vorherige Therapie an anderen Krankenhäusern bzw. bei anderen Ärzten erhalten haben (Neudiagnose und Ersttherapie am UKE). Bei Patienten, die eine Ersttherapie außerhalb des UKE erhalten hatten, lagen meist keine oder nur unvollständige Daten vor, sodass diese aus dem Kollektiv ab 2008 ausgeschlossen wurden. Dies betrifft 14 Patienten mit Ersttherapie an anderen deutschen Universitätskliniken bzw. einer Praxis. Ein Patient musste ausgeschlossen werden, da seine endgültige Diagnosestellung mittels Histologie erst im Januar 2013 stattfand und er somit aus dem Untersuchungszeitraum herausfiel. Dadurch reduzierte sich das Patientenkollektiv auf 504 Patienten.

3.3. Statistische Methoden

Nach Extraktion der Daten aus der Datenbank Liver.net in anonymisierter Form wurden diese mit dem Programm Microsoft Excel 2013® (Microsoft Corporation) bearbeitet. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics® (Version 22) der Firma IBM.

Für die deskriptiven Statistiken wurden die aus der Datenbank extrahierten Informationen in Tabellen zusammengefasst (z. B. Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen), und anschließend mittels Diagrammen dargestellt (z. B. Balkendiagramme, Tortendiagramme). Es erfolgte eine Berechnung von Überlebenszeiten mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers sowie von absoluten und relativen Häufigkeiten von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Therapie-Optionen oder Rezidivraten. Mit Hilfe von Medianen und dem Interquartilsabstand wurden die Follow-up-Zeiten bestimmt. Für die explorative Statistik zur Beurteilung der Ergebnisse wurden als Signifikanz-Test der Log-Rank-Test, der Breslow-Test und der Tarone-Ware-Test herangezogen.

3.4. Definitionen

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden folgende Standards festgelegt:

Die Nachbeobachtungszeit bzw. Follow-up-Zeit wurde als Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod, Lost to FU oder Ende des Beobachtungszeitraums definiert. Dabei entspricht ein Monat 30 Tagen.

Für die Berechnungen der Überlebenszeit mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers wurden nur Patienten eingeschlossen, die verstorben waren oder bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes überlebt hatten. Aufgrund der Ungewissheit über den Krankheitsverlauf wurden Patienten, die Lost to FU waren, aus dieser Berechnung ausgeschlossen. Es entstand ein Kollektiv mit 398 Patienten. In den BCLC-Stadien B bis D wurden zusätzlich Patienten zensiert, die im weiteren Therapieverlauf eine LTX erhielten, da das zu erwartende Überleben nach kurativer LTX die Auswertung der Überlebenszeiten nach erfolgter, primär leitliniengerechter Therapie (LT) zu stark beeinflusst. Dies betraf 9 Patienten im Stadium BCLC B, 3 Patienten im Stadium BCLC C und 1 Patient im Stadium BCLC D. Im BCLC-Stadium A wurden alle Patienten mit einer primären LTX und einer LTX im Verlauf aus demselben Grund für die

Auswertung nach dem Kaplan-Meier-Schätzer in einer Gruppe gesondert von der LT zusammengefasst.

Bei der Definition des Erstdiagnosedatums wurde entsprechend der Methodik der Diagnosestellung festgelegt, dass histologische Diagnosestellungen, die zeitnahe zur bildmorphologischen Diagnosestellung erfolgten, den rein bildmorphologischen Diagnosestellungen überlegen sind und so das Datum der Histologie als Erstdiagnosedatum gewählt wurde. Dies geschah auch in Anbetracht der Vermutung, dass Biopsien vor allem bei unsicheren Diagnosen nach primärer Bildgebung durchgeführt wurden.

Die Stadieneinteilung nach BCLC erfolgte nach den EASL-EORTC Leitlinien von 2012. Sollte es aufgrund von uneindeutiger Datenlage zu Unklarheiten bei der Definition des Stadiums gekommen sein, so galt das schlechtere BCLC-Stadium.

Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen keine Therapie erhielten, diese frühzeitig nicht fortsetzten oder bei denen die Therapie von ärztlicher Seite aus eingestellt und auf BSC umgestellt wurde, wurden im Verlauf als Patienten ohne Therapie zusammengefasst. Es erfolgte keine weitere Unterscheidung.

4. Ergebnisse

4.1. Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs

4.1.1. Basisdaten des Gesamtkollektivs

Diese retrospektive Längsstudie umfasst insgesamt 607 Patienten mit der Diagnose eines HCC. Dies schließt sowohl Patienten ein, die vor Beginn des Untersuchungszeitraums erstmals behandelt wurden und diese Behandlung im untersuchten Zeitraum fortsetzten, als auch Patienten, die ab 2008 am UKE neu diagnostiziert oder von anderen Ärzten zur Weiterbehandlung ans UKE überwiesen wurden. Von diesen Patienten waren 81,38 % Männer (494 Patienten) und 18,62 % Frauen (113 Patienten). Am Ende des Untersuchungszeitpunktes waren 46,95 % dieser Patienten verstorben (285 Patienten), 22,57 % galten als Lost to FU (137 Patienten) und 30,48 % waren noch am Leben (185 Patienten). Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 66,74 Jahren mit einem minimalen Alter von 23,16 Jahren und einem maximalen Alter von 92,36 Jahren bei Erstdiagnose.

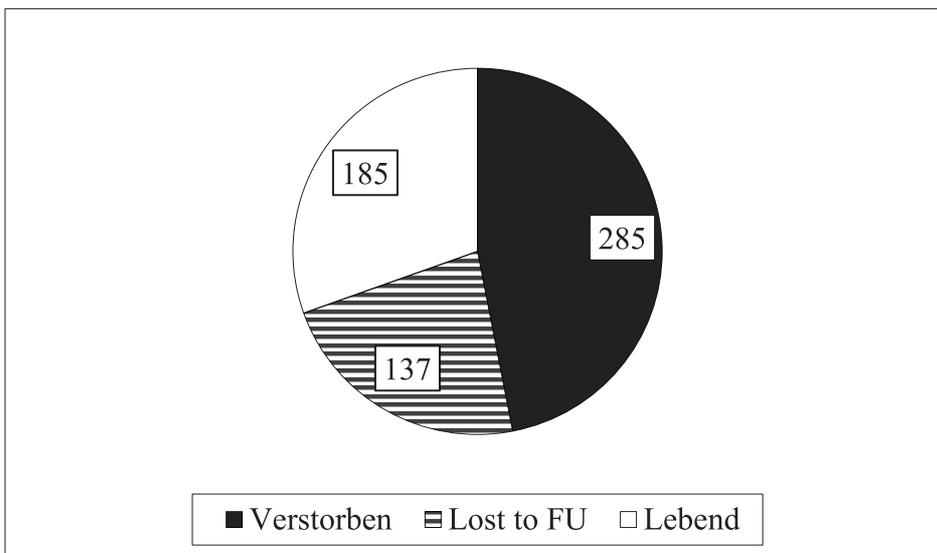


Abbildung 3. Patientenstatus im Gesamtkollektiv
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

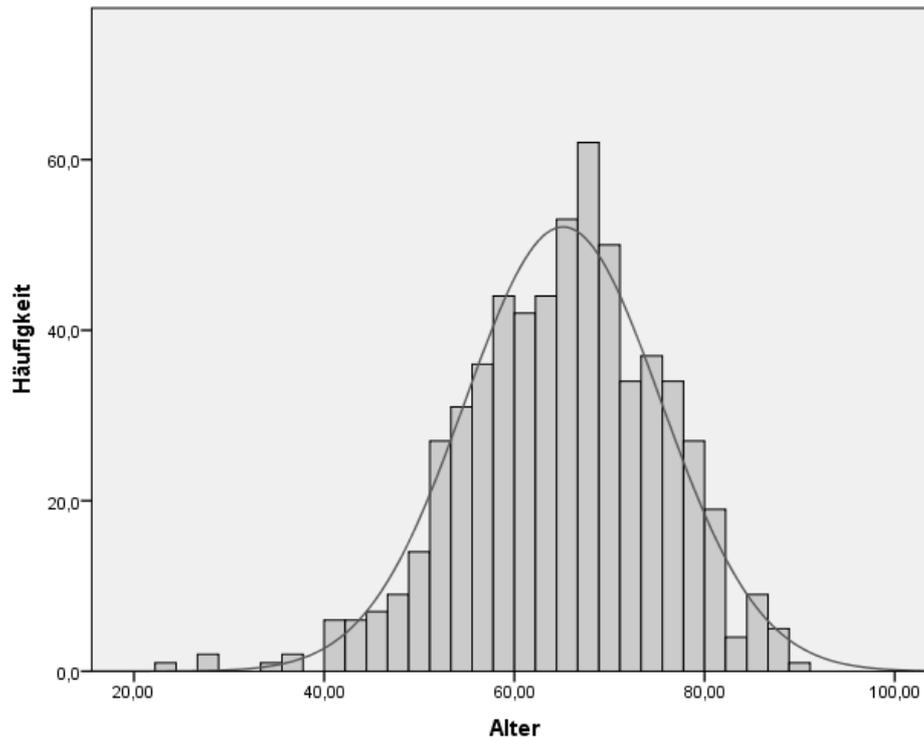


Abbildung 4. Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
Angabe in Jahren (n = 607)

4.1.2. Anlass und Methode der Diagnosestellung im Gesamtkollektiv

Zur Erfassung des Grundes der Diagnosestellung wurden die Patienten in vier Kategorien eingeteilt: Zufallsbefund, Symptome, Surveillance und ohne Angaben (not available, NA). 34,6 % der Patienten wurden aufgrund von Symptomen diagnostiziert (210 Patienten), 21,75 % über Surveillance-Programme (132 Patienten), 16,0 % über einen Zufallsbefund (97 Patienten) und bei 27,68 % war keine genaue Angabe möglich (NA; 168 Patienten). Die endgültige Diagnose wurde in 48,11 % mittels CT- oder MRT-Diagnostik (292 Patienten) und in 47,28 % mittels Histologie gestellt (287 Patienten). In 4,61 % der Fälle war keine genaue Feststellung der Methode der Diagnosestellung möglich (NA, 28 Patienten).

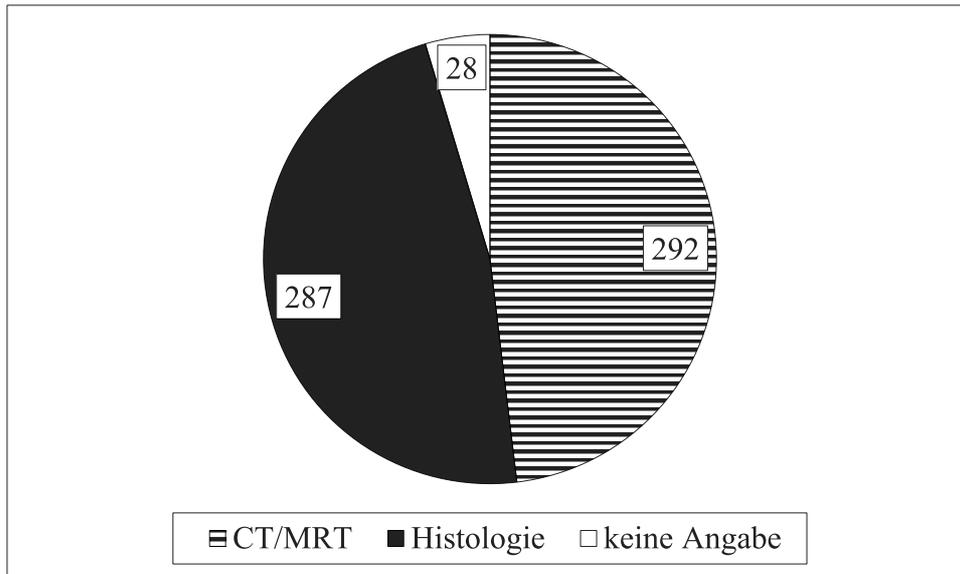


Abbildung 5. Art der Diagnosestellung
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

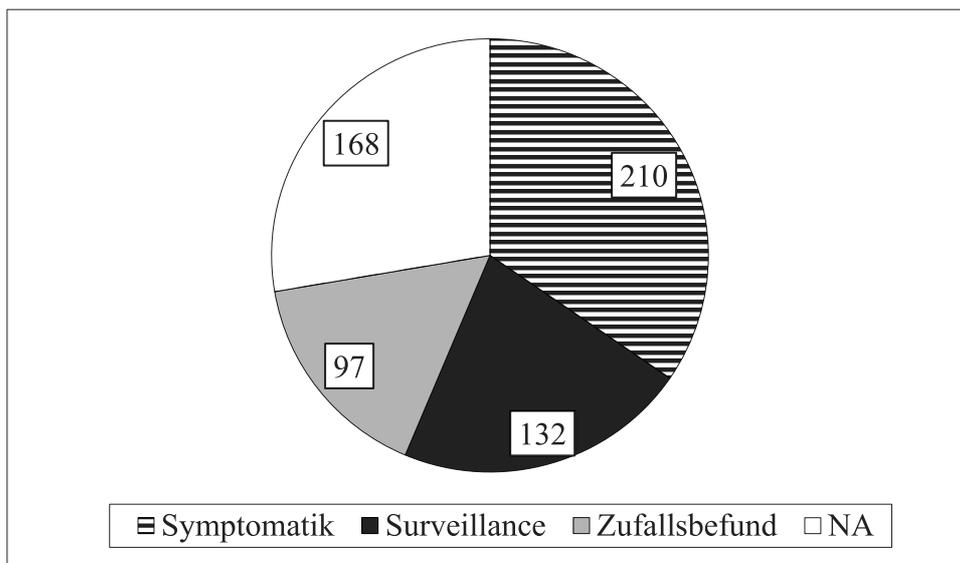


Abbildung 6. Gründe für die Diagnosestellung
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

4.1.3. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose im Gesamtkollektiv

Die Einteilung nach Krebsstadien erfolgte am UKE anhand des BCLC-Schemas. Insgesamt wurden 30,15 % der Patienten im Frühstadium A diagnostiziert (183 Patienten), 39,7 % im Intermediärstadium BCLC B (241 Patienten), 25,04 % im fortgeschrittenen Stadium BCLC C (152 Patienten) und 5,11 % im Endstadium BCLC D (31 Patienten).

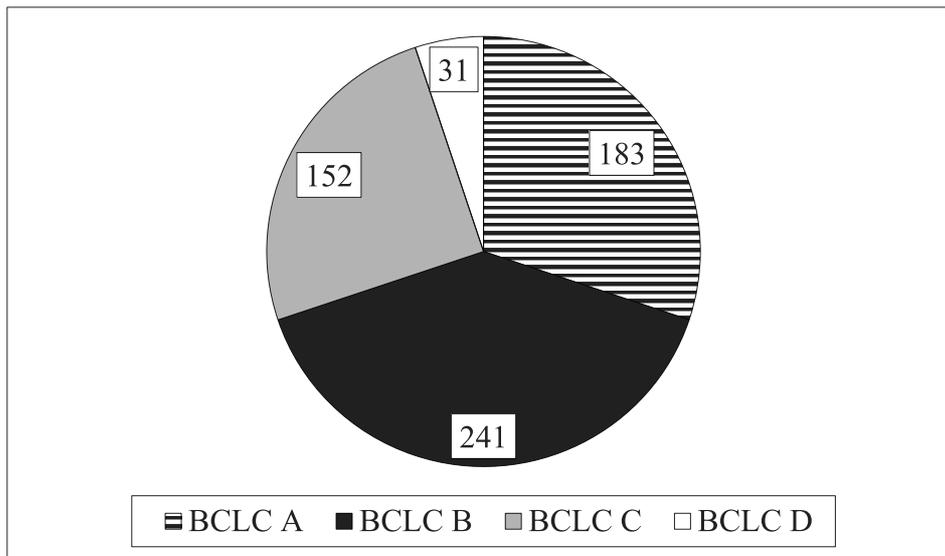


Abbildung 7. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose, Gesamtkollektiv
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

4.1.4. Follow-up-Zeiten des Gesamtkollektivs

Da nicht alle Patienten zum gleichen Zeitpunkt in die Studie eintraten, lagen die Follow-up-Zeiten im Bereich von 0,0 bis maximal 196,23 Monaten. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 11,67 Monaten. Patienten, die bezüglich ihrer Follow-up-Zeit zum untersten Viertel gehörten, hatten eine Follow-up-Zeit von höchstens 3,6 Monaten (Quartil 1, Q1). 25,0 % der Patienten hatten eine Follow-up-Zeit von mehr als 27,58 Monaten (Quartil 3, Q3). Der maximale Abstand zwischen Patienten, die hinsichtlich der Länge des Follow-up-Zeitraumes zu den mittleren 50,0 % zählten, betrug 23,98 Monate (Interquartal Range, IQR).

Tabelle 3. Follow-up-Zeiten im Gesamtkollektiv
Angaben in Monaten (n = 607)

Stadium	Minimale Follow-up-Zeit	Maximale Follow-up-Zeit	Mediane Follow-up-Zeit	Q1	Q3	IQR
Gesamt	0	196,23	11,67	3,60	27,58	23,98
BCLC A	0	196,23	18,30	8,47	40,95	32,48
BCLC B	0	104,10	14,6	4,83	28,46	23,63
BCLC C	0	152,90	4,87	1,53	10,94	9,42
BCLC D	0	63,47	0,80	0,30	1,73	1,43

Unabhängig von der Therapie hatten Patienten im BCLC-Stadium A einen medianen Follow-up-Zeitraum von 18,3 Monaten (wobei maximal 196,23 Monate erreicht wurden), im Stadium BCLC B von 14,6 Monaten (maximal erreicht wurden 104,1 Monate), bei BCLC-Stadium C von 4,87 Monaten (maximal erreicht wurden 152,9 Monate) und bei BCLC-Stadium D von 0,8 Monaten (maximal erreicht wurden 63,47 Monate).

Patienten im BCLC-Stadium A hatten im Q1 einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 8,47 Monaten und im Q3 einen Follow-up-Zeitraum von mehr als 40,95 Monaten. Der IQR betrug 32,48 Monate. Im BCLC-Stadium B hatten Patienten im Q1 einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 4,83 Monaten und im Q3 von mehr als 28,46 Monaten. Der IQR betrug 23,63 Monate. Im BCLC-Stadium C hatten Patienten im Q1 einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 1,53 Monaten und im Q3 von mindestens 10,94 Monaten, der IQR betrug 9,42 Monate. Im BCLC-Stadium D hatten Patienten einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 0,3 Monaten im Q1 und mindestens 1,73 Monaten im Q3. Der IQR betrug 1,43 Monate.

4.1.5. Ätiologien und Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv

Bei Betrachtung der Ätiologien hatten 79,74 % der Patienten im Grundkollektiv eine Leberzirrhose (484 Patienten). Als Ursache war am häufigsten ein Alkoholabusus zu verzeichnen gewesen (44,81 %, 272 Patienten), gefolgt von Infektionen mit HCV (25,37 %, 154 Patienten) und HBV (15,98 %, 97 Patienten). In einer Vielzahl von Fällen konnte jedoch keine genaue Ursache bestimmt werden (25,37 %, 154 Patienten). Weitere ätiologische Faktoren waren NASH mit 6,92 % (42 Patienten), kryptogene Zirrhose (5,6 %, 34 Patienten), medikamentös-toxische Zirrhose (5,27 %, 32 Patienten), Hämochromatose (3,62 %, 22 Patienten), AIH (2,31 %, 14 Patienten), PBC (1,48 %, 9 Patienten), Fibrose (0,99 %, 6 Patienten), α -1-Antitrypsin-Mangel (0,33 %, 2 Patienten) sowie PSC, Morbus Wilson und Morbus Byler mit je 0,16 % (je ein Patient).

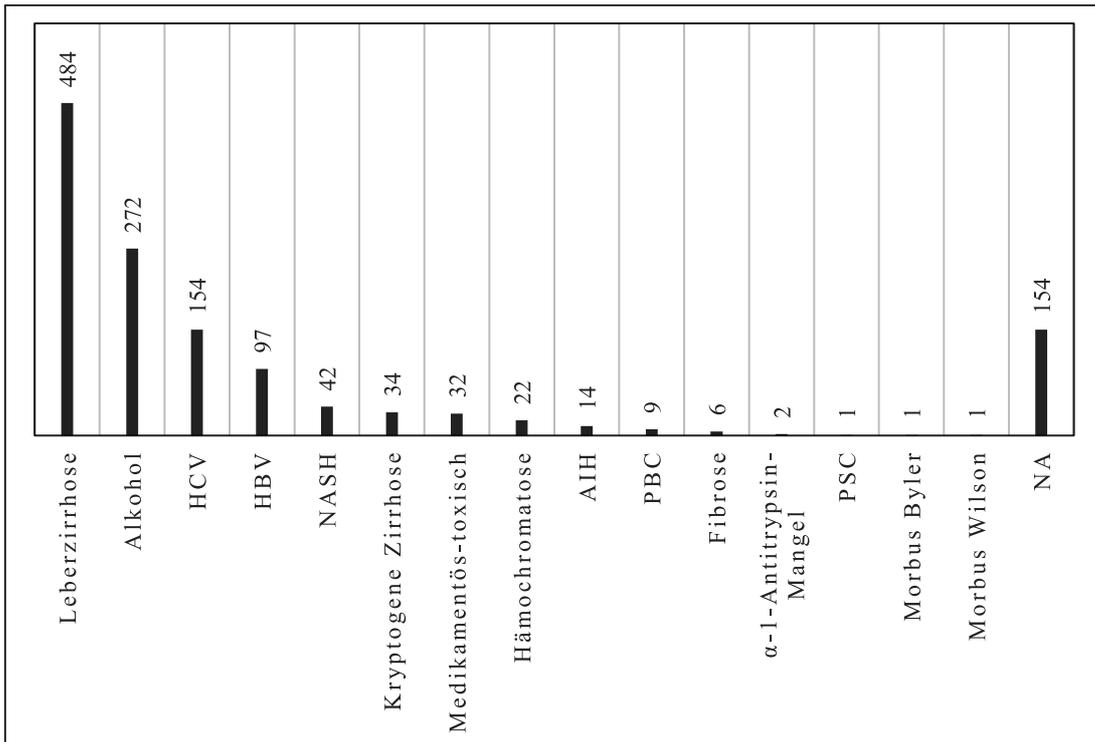


Abbildung 8. Ätiologien des HCC im Gesamtkollektiv
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

Im Rahmen der Leberzirrhose wurde auch das Child-Pugh-Stadium festgehalten. 64,62 % der Patienten hatten ein Child-Pugh-Stadium A (321 Patienten), 24,11 % ein Child-Pugh-Stadium B (121 Patienten) und 8,5 % ein Child-Pugh-Stadium C (42 Patienten). Bei 2,77 % (17 Patienten) waren keine ausreichenden Angaben vorhanden.

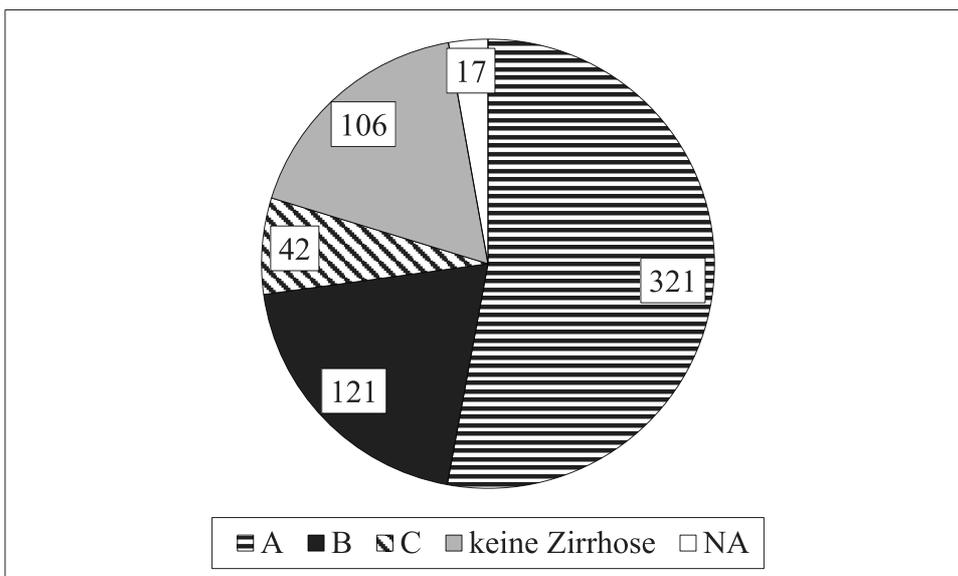


Abbildung 9. Child-Pugh-Stadien bei Erstdiagnose
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

Wichtige Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv waren: arterieller Hypertonus (48,93 %, 297 Patienten), insulinpflichtiger Diabetes mellitus (21,58 %, 131 Patienten), koronare Herzkrankheit (KHK) oder Myokardinfarkt (19,77 %, 120 Patienten), nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (14,66 %, 89 Patienten), extrahepatische Malignome (11,7 %, 71 Patienten), Niereninsuffizienz (11,37 %, 69 Patienten), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, 9,39 %, 57 Patienten) und CED (0,16 %, 1 Patient).

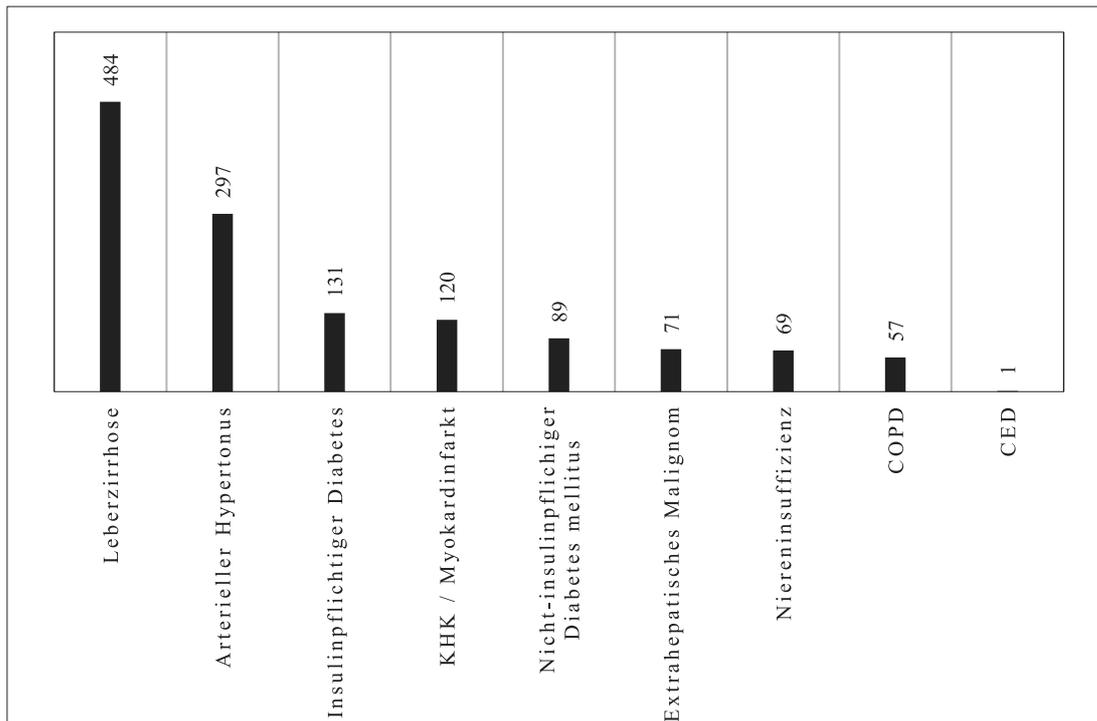


Abbildung 10. Begleiterkrankungen des Gesamtkollektivs
Angaben in Patientenzahlen (n = 607)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 45,47 % der Patienten im ECOG-Stadium 0 (276 Patienten), 27,68 % der Patienten im ECOG-Stadium 1 (168 Patienten), 12,85 % im ECOG-Stadium 2 (78 Patienten), 2,31 % im ECOG-Stadium 3 (14 Patienten) und 0,82 % im ECOG-Stadium 4 (5 Patienten). Bei 10,87 % der Patienten war das ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht dokumentiert (66 Patienten).

4.2. Therapieverläufe am UKE in den BCLC-Stadien ab 2008

4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv ab 2008

In dieser Dissertation sollen gesondert jene Patienten untersucht werden, die ab dem 01.01.2008 erstmals am UKE mit der Diagnose HCC vorstellig wurden. Patienten, die zwar eine Erstdiagnose im zu untersuchenden Zeitraum hatten, aber bereits an anderen

Zentren eine Therapie erhielten, wurden aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen, um explizit die vom UKE gewählten Ersttherapien zu untersuchen. Dieses Kollektiv wird im Folgenden als Kollektiv ab 2008 gekennzeichnet.

Im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 wurden insgesamt 504 Patienten erfasst, die diesen Kriterien entsprachen. Davon waren 81,75 % Männer (412 Patienten) und 18,25 % Frauen (92 Patienten). Es verstarben 45,83 % der Patienten (231 Patienten), 21,03 % galten als Lost to FU (106 Patienten) und 33,13 % waren am Ende des Untersuchungszeitraumes am Leben (167 Patienten). Das mediane Alter bei Erstdiagnose war 67,15 Jahre, das minimale Alter 23,16 Jahre, das maximale Alter 92,36 Jahre.

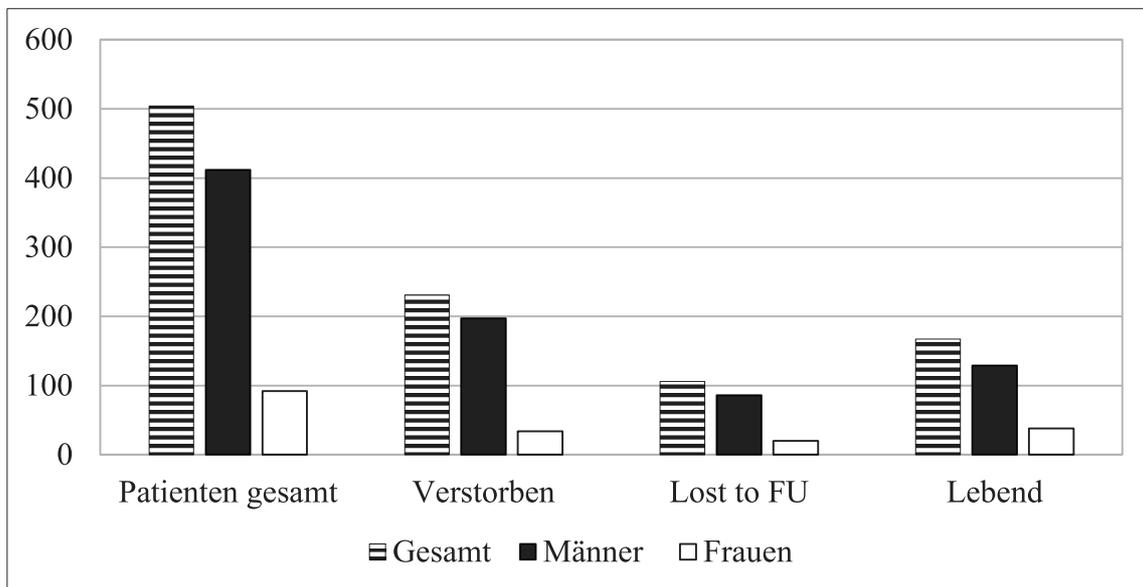


Abbildung 11. Patientenstatus im Kollektiv ab 2008
Angaben in Patientenzahlen (n = 504)

Die Diagnosestellung erfolgte hier in 38,69 % der Fälle aufgrund von Symptomen (195 Patienten), in 22,82 % über ein Surveillance-Programm (115 Patienten), in 17,26 % als Zufallsbefund (87 Patienten) und bei 21,23 % der Patienten konnten keine Rückschlüsse auf die Diagnosestellung geschlossen werden (NA, 107 Patienten).

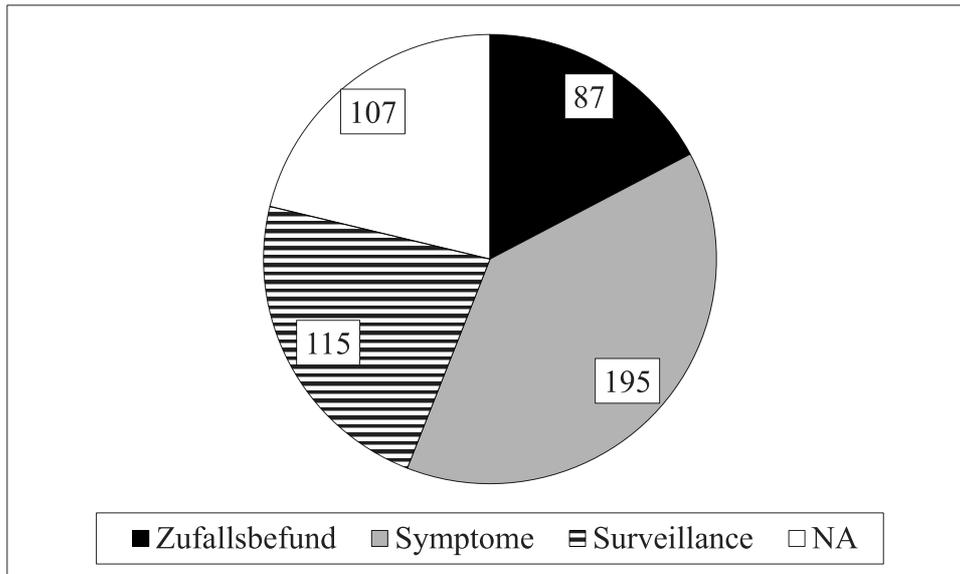


Abbildung 12. Gründe für die Diagnosestellung ab 2008
Angaben in Patientenzahlen (n = 504)

Von den Patienten des Kollektivs ab 2008 konnten 29,96 % dem Frühstadium BCLC A zugeteilt werden (151 Patienten), 39,48 % dem Intermediärstadium B (199 Patienten), 25,0 % dem fortgeschrittenen Stadium C (126 Patienten) und 5,56 % dem Endstadium BCLC D (28 Patienten).

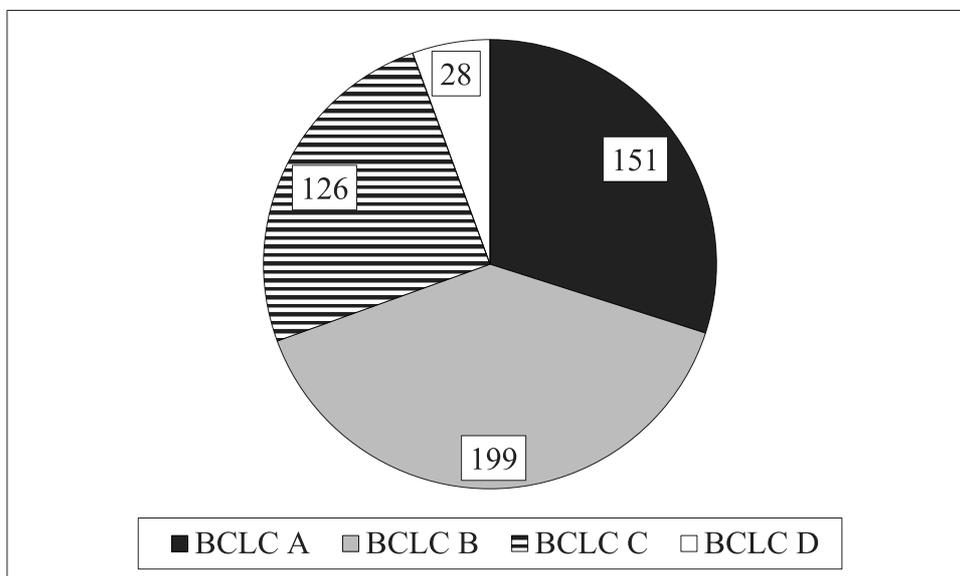


Abbildung 13. BCLC-Stadien bei Erstdiagnose ab 2008
Angaben in Patientenzahlen (n = 504)

Insgesamt erhielten 1,98 % eine primäre LTX ohne vorheriges Bridging (10 Patienten), 17,06 % der Patienten eine Resektion (86 Patienten), 1,79 % eine RFA (9 Patienten), kein

Patient eine PEI, 38,1 % eine TACE (192 Patienten), 11,9 % eine systemische Therapie (60 Patienten, davon 58 Patienten mit Sorafenib-Therapie und 2 Patienten mit individuellem Heilversuch), 0,4 % eine Kombinationstherapie aus TACE und systemischer Therapie (2 Patienten) und 15,87 % keine Therapie oder BSC (80 Patienten). 12,9 % der Patienten erhielten eine LTX im Verlauf (65 Patienten), wovon 11 Patienten eine primäre Resektion erhielten (16,92 %), 5 Patienten eine primäre RFA (7,69 %), ein Patient eine primäre PEI (1,54 %), 46 Patienten eine primäre TACE (70,77 %), und je 1 Patient eine primäre Kombinationstherapie aus TACE und systemischer Therapie und eine rein systemische Therapie (1,54 %).

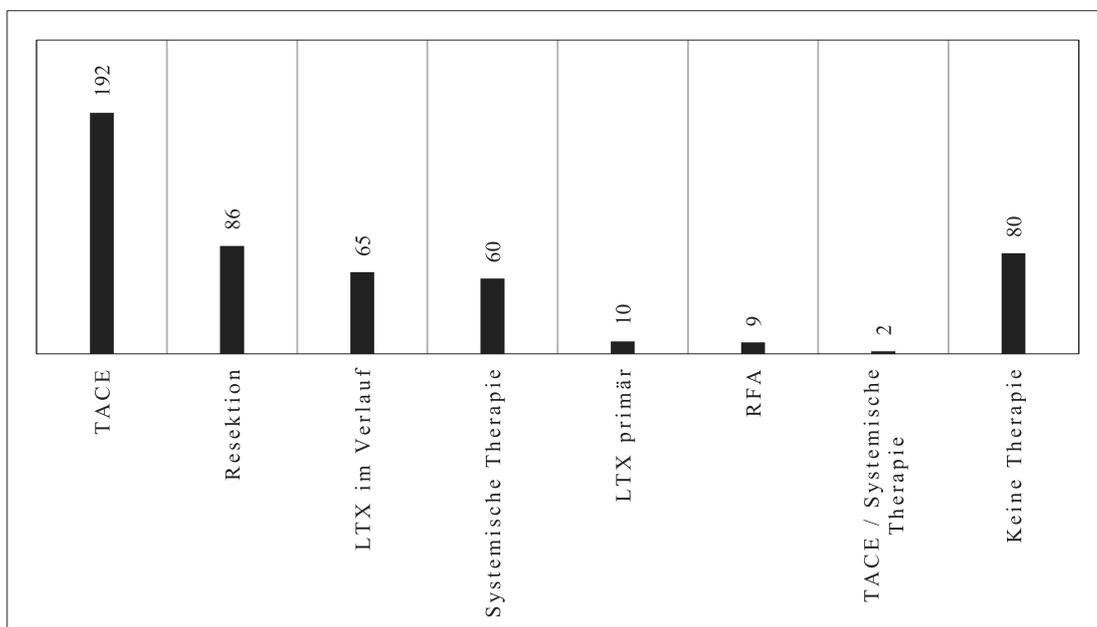


Abbildung 14. Übersicht der Ersttherapien ab 2008
Angaben in Patientenzahlen, n = 504

Betrachtet man die Aufteilung der Therapien im Kollektiv ab 2008 nach kurativer und palliativer Therapie, so erhielten 33,73 % (170 Patienten) eine kurative Therapie (LTX, Resektion, RFA und LTX im Verlauf), 50,4 % eine palliative Therapie (TACE und systemische Therapie, 254 Patienten) und 15,87 % keine Therapie oder BSC (80 Patienten).

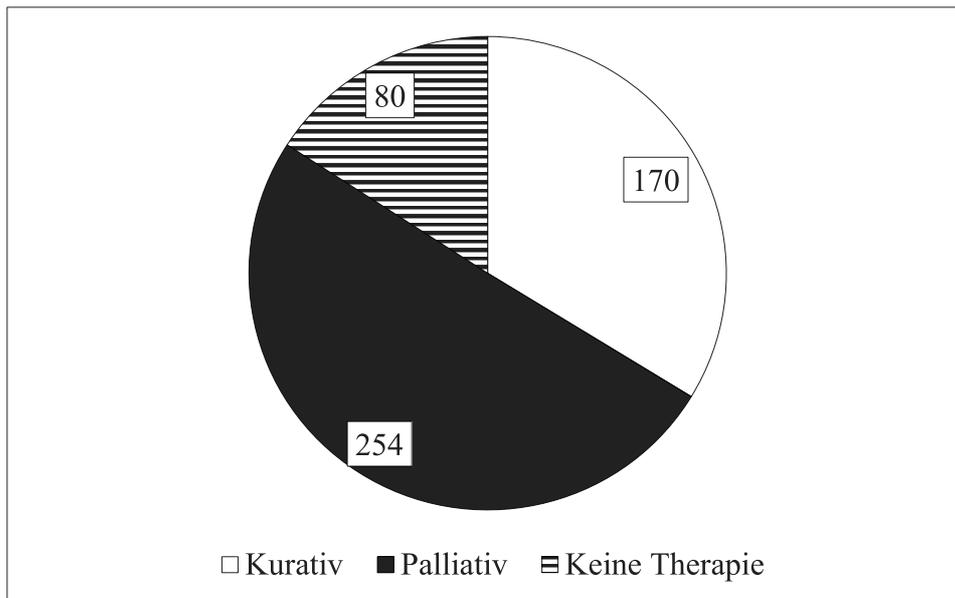


Abbildung 15. Kurative und palliative Ersttherapien ab 2008
Angaben in Patientenzahlen (n = 504)

Bei der Aufschlüsselung des Patientenkollektivs ab 2008 zeigt sich, dass von den Patienten im Stadium BCLC A 27,15 % eine Resektion erhielten (41 Patienten), 25,83 % eine TACE (39 Patienten), 5,3 % eine LTX (8 Patienten), 5,3 % eine RFA (8 Patienten), 1,32 % eine systemische Therapie (2 Patienten) und 2,65 % keine Therapie (4 Patienten). Kein Patient erhielt eine PEI. 32,45 % der Patienten erhielten im Therapieverlauf eine LTX und wurden gesondert erfasst. Die Ersttherapien vor LTX waren bei 73,47 % der Patienten eine TACE (36 Patienten), bei 18,37 % eine Resektion (9 Patienten), bei 4,08 % eine RFA (2 Patienten) und bei je 2,04 % eine PEI bzw. eine kombinierte TACE und systemische Therapie (je 1 Patient).

Patienten mit BCLC B erhielten zu 60,80 % eine TACE (121 Patienten), zu 17,59 % eine Resektion (35 Patienten), 6,03 % erhielten eine systemische Therapie (12 Patienten, davon 1 Patient mit individuellem Heilversuch), 1,01 % eine Kombination aus TACE und systemischer Therapie (2 Patienten), 0,5 % eine Transplantation (1 Patient) und 8,04 % keine Therapie (16 Patienten). Kein Patient erhielt eine RFA oder PEI. 6,05 % der Patienten erhielten im Verlauf eine Transplantation (12 Patienten). Von diesen Patienten erhielten 58,33 % eine primäre TACE (7 Patienten), 25,0 % eine primäre RFA (3 Patienten) und je 8,33 % eine primäre Resektion bzw. systemische Therapie (1 Patient).

Bei Stadium BCLC C bekamen 34,13 % der Patienten eine systemische Therapie (43 Patienten), 24,60 % eine TACE (31 Patienten), 7,94 % eine Resektion (10 Patienten) und

30,95 % keine Therapie (39 Patienten). Kein Patient erhielt eine RFA, PEI oder Kombinationstherapie. 3 Patienten erhielten eine LTX im Verlauf (2,38 %). Davon erhielten 2 Patienten primär eine TACE (66,66 %) und 1 Patient primär eine Resektion (33,33 %).

Patienten mit BCLC D wurden in 10,71 % der Fälle mit systemischer Therapie behandelt (3 Patienten, davon 1 Patient mit individuellem Heilversuch), in je 3,57 % der Fälle (je 1 Patient) mit LTX, RFA und TACE und 75,0 % erhielten keine Therapie (21 Patienten). Kein Patient erhielt eine PEI oder eine Kombination von Therapien. Ein Patient erhielt eine LTX im Verlauf nach primärer TACE (3,57 %).

Tabelle 4. BCLC-Stadien und Therapien ab 2008
Angaben in Patientenzahlen (n = 504)

Therapien	Gesamt	BCLC A		BCLC B		BCLC C		BCLC D	
			In %		In %		In %		In %
Resektion	86	41	47,7	35	40,7	10	11,6	0	–
Primäre LTX	10	8	80,0	1	10,0	0	–	1	10,0
LTX im Verlauf	65	49	75,4	12	18,5	3	4,6	1	1,5
RFA	9	8	88,9	0	–	0	–	1	11,1
PEI	0	0	–	0	–	0	–	0	–
TACE	192	39	20,3	121	63,0	31	16,2	1	0,5
Systemische Therapie	60	2	3,3	12	20,0	43	71,7	3	5,0
TACE; Sys	2	0	–	2	100	0	–	0	–
Keine Therapie	80	4	5,0	16	20,0	39	48,8	21	26,2
Gesamt	504	151	30,0	199	39,5	126	25,0	28	5,5

Im Behandlungsverlauf traten bei insgesamt 35 Patienten Rezidive des HCC auf. Davon traten 24 (68,57 %) nach primärer Resektion auf, 9 nach LTX (25,71 %, primäre LTX und LTX im Verlauf) und 2 Rezidive nach primärer TACE mit anschließender Resektion (5,72 %).

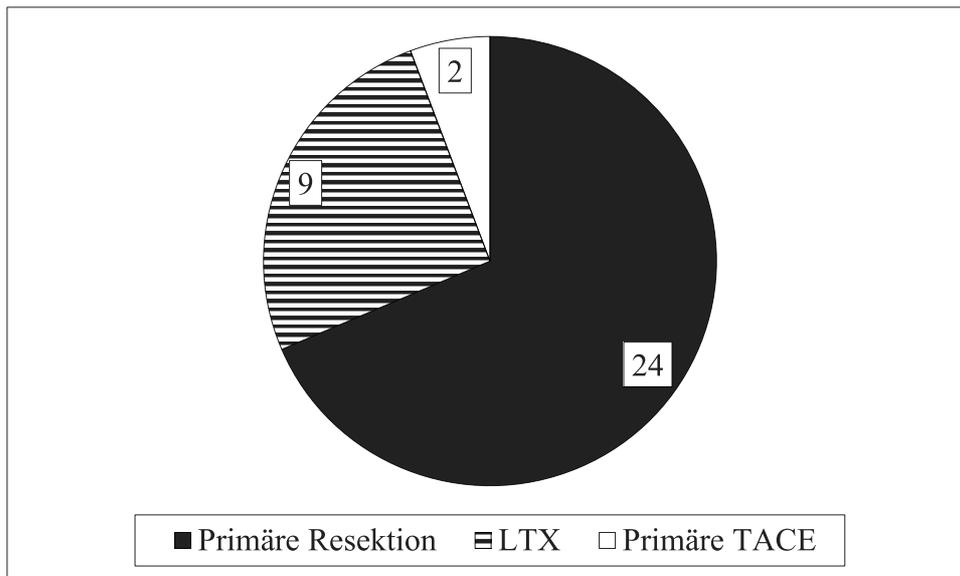


Abbildung 16. Rezidive im Behandlungsverlauf
Angabe in Patientenzahlen (n = 39)

Der mediane Follow-up-Zeitraum aller Patienten betrug 9,05 Monate bei einem Maximum von 60,87 Monaten. Im BCLC-Stadium A lag der mediane Follow-up-Zeitraum bei 16,5 Monaten (maximal wurden 60,87 Monate erreicht), im BCLC-Stadium B lag der Median bei 11,67 Monaten (maximal wurden 59,27 Monate erreicht), im BCLC-Stadium C war der Median bei 3,73 Monaten (maximal wurden 40,7 Monate erreicht) und im BCLC-Stadium D bei 0,57 Monaten (maximal wurden 56,5 Monate erreicht).

Patienten, die bezüglich ihres Follow-up-Zeitraumes zum untersten Viertel gehörten, hatten eine Follow-up-Zeit von höchstens 3,23 Monaten (Q1). Ein Viertel der Patienten hatten eine Follow-up-Zeit von mehr als 24,28 Monaten (Q3). Der maximale Abstand zwischen Patienten, die hinsichtlich der Länge des Follow-up-Zeitraumes zu den mittleren 50 % zählten, betrug 21,06 Monate (IQR).

Patienten im BCLC-Stadium A hatten im Q1 einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 7,22 Monaten und im Q3 einen Follow-up-Zeitraum von mehr als 34,95 Monaten. Der IQR betrug 27,73 Monate. Im BCLC-Stadium B hatten Patienten im Q1 einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 4,68 Monaten und im Q3 von mehr als 23,85 Monaten, der IQR betrug 19,17 Monate. Im BCLC-Stadium C hatten Patienten einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 1,37 Monaten im Q1 und von mindestens 8,83 Monaten im Q3, der IQR betrug 7,46 Monate. Im BCLC-Stadium D hatten Patienten im Q1 einen Follow-

up-Zeitraum von höchstens 0,23 Monaten und im Q3 von mindestens 1,48 Monaten. Der IQR betrug 1,24 Monate.

Tabelle 5. Follow-up-Zeiten nach BCLC-Stadien ab 2008
Angaben in Monaten (n = 504)

Stadium	Minimale Follow-up-Zeit	Maximale Follow-up-Zeit	Mediane Follow-up-Zeit	Q1	Q3	IQR
Gesamt	0	60,87	9,05	3,23	24,28	21,06
BCLC A	0	60,87	16,50	7,22	34,95	27,73
BCLC B	0	59,27	11,67	4,68	23,85	19,17
BCLC C	0	40,70	3,73	1,37	8,83	7,46
BCLC D	0	56,50	0,57	0,23	1,48	1,24

Das mediane Überleben aller Patienten nach Kaplan-Meier war 17,13 Monate (95,0 % Konfidenzintervall (KI): 13,18 Monate – 21,09 Monate). Die 1, 3, und 6-Monats-Überlebensraten lagen bei 94,2 %, 83,7 % und 71,0 % und die Raten nach 12, 24 und 36 Monaten bei 58,8 %, 40,2 % und 32,0 %.

Für das BCLC-Stadium A ergab sich nach Kaplan-Meier ein medianes Überleben von 52,97 Monaten (keine Berechnung des KI durch SPSS möglich) mit Überlebensraten nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten von 100,0 %, 95,2 %, 88,8 %, 82,7 %, 65,7 % und 58,2 %. Im Stadium BCLC B lag das mediane Überleben nach Kaplan-Meier bei 18,47 Monaten (95,0 % KI: 13,2 Monate – 23,73 Monate) und die Überlebensraten nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten bei 98,1 %, 94,3 %, 78,6 %, 62,2 %, 39,1 % und 28,6 %. Im Stadium BCLC C war das mediane Überleben nach Kaplan-Meier 5,0 Monate (95,0 % KI: 3,43 Monate – 6,56 Monate) und die Überlebensraten nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lagen bei 89,0 %, 61,2 %, 41,8 %, 26,2 %, 10,4 % und 2,6 %. Für das Stadium BCLC D ergab sich ein medianes Überleben nach Kaplan-Meier von 0,93 Monaten (95,0 % KI: 0,0 Monate – 12,82 Monate). Die Überlebensraten nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten waren 42,4 %, 18,2 %, 18,2 %, 12,1 % und 6,1 %. Die Unterschiede zwischen den Überlebensraten der einzelnen BCLC-Stadien erwiesen sich als signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$).

Tabelle 6. Medianes Überleben nach BCLC-Stadien ab 2008
Angaben in Monaten (n = 398)

	Gesamt	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D
Mediane Überlebenszeit	17,13	52,97	18,47	5,00	0,93

Tabelle 7. Überlebensraten nach Kaplan-Meier ab 2008
Angaben in % (n = 398)

	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
Gesamt	94,2	83,7	71,0	58,8	40,2	32,0
BCLC A	100	95,2	88,8	82,7	65,7	58,2
BCLC B	98,1	94,3	78,6	62,2	39,1	28,6
BCLC C	89,0	61,2	41,8	26,2	10,4	2,6
BCLC D	42,4	18,2	18,2	12,1	6,1	-

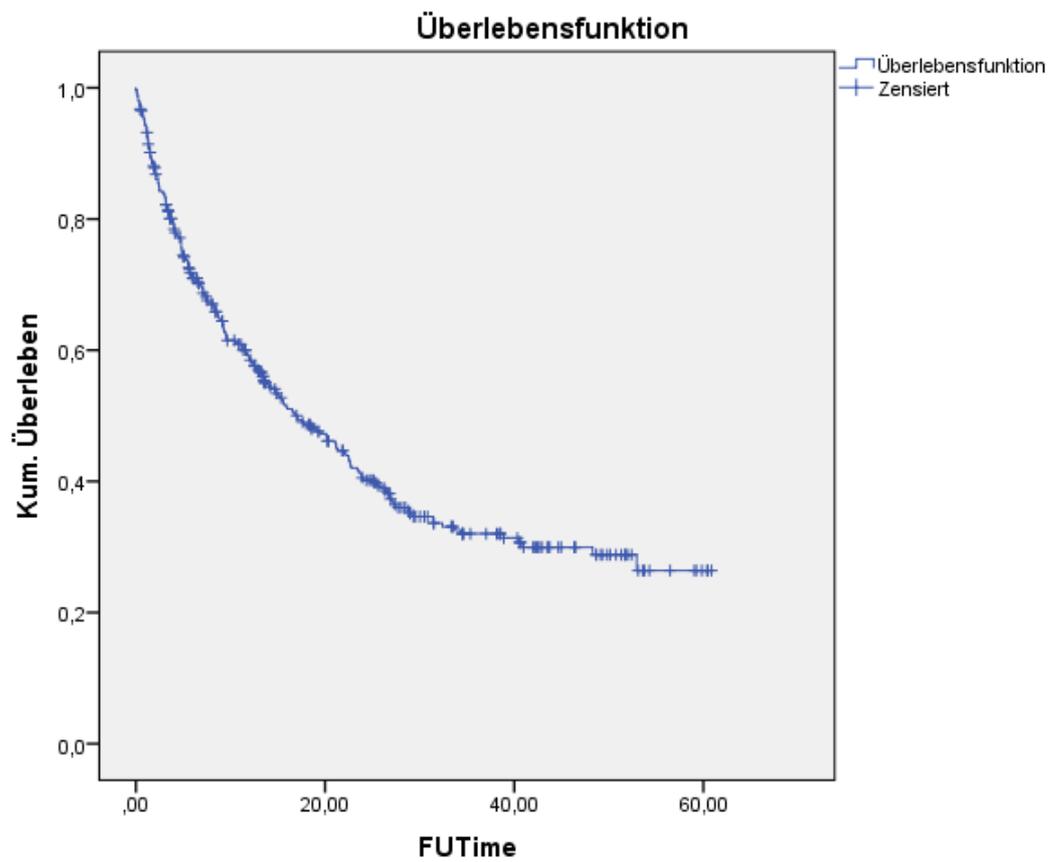


Abbildung 17. Überlebensfunktion aller Patienten ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 398)

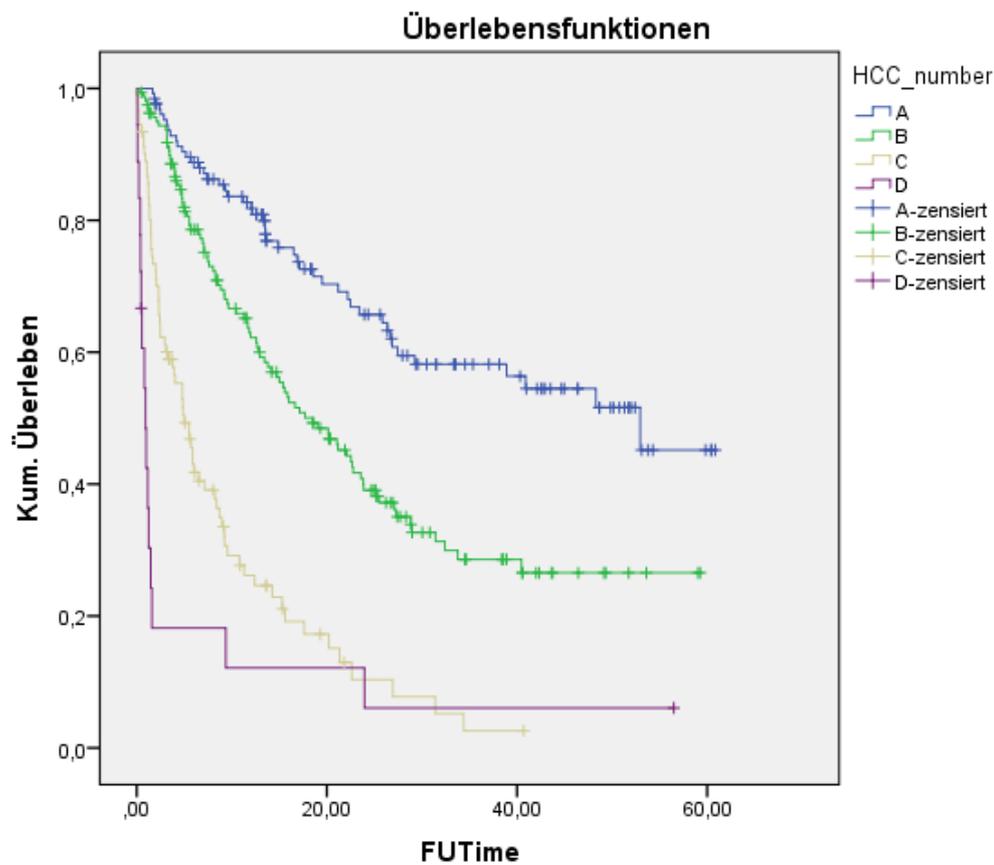


Abbildung 18. Überlebensfunktionen nach BCLC-Stadien
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 398)

4.2.2. Leitlinienbezogene Therapie im Patientenkollektiv ab 2008

Insgesamt wurden 57,74 % der Patienten (291 Patienten) leitliniengerecht therapiert, bei 42,26 % wurde eine nicht-leitliniengemäße Therapie (NLT) durchgeführt (213 Patienten). 14,88 % der Patienten erhielten eine LTX, sowohl primär (10 Patienten) als auch im Verlauf (65 Patienten). Um einer Verfälschung der Überlebensdaten durch die LTX zu vermeiden, wurden für die folgende Berechnung der Follow-up- und Überlebensdaten in dieser Gegenüberstellung von LT und NLT im Kollektiv ab 2008 alle Patienten mit LTX zensiert.

Tabelle 8. Follow-up-Zeiten nach Therapieschema ab 2008
Angaben in Monaten (n = 429)

	LT	NLT
Medianes Follow-up	7,45	6,0
Minimale Follow-up-Zeit	0	0
Maximale Follow-up-Zeit	60,43	51,73
Q1	3,07	1,68
Q3	18,38	15,48
IQR	15,31	13,8

Die mediane Follow-up-Zeit bei LT betrug 7,45 Monate (maximal erreicht wurden 60,43 Monate) und bei NLT 6,0 Monate (maximal erreicht wurden 51,73 Monate).

Tabelle 9. Medianes Überleben nach Therapieschema ab 2008
Angaben in Monaten (n = 332)

	LT	NLT
Mediane Überlebenszeit	15,0	9,53

Das mediane Überleben nach Kaplan-Meier für Patienten mit LT betrug 15,0 Monate (95,0 % KI: 9,07 Monate – 20,94 Monate), für Patienten mit NLT 9,53 Monate (95,0 % KI: 6,26 Monate – 12,81 Monate). Der Unterschied war statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,037$).

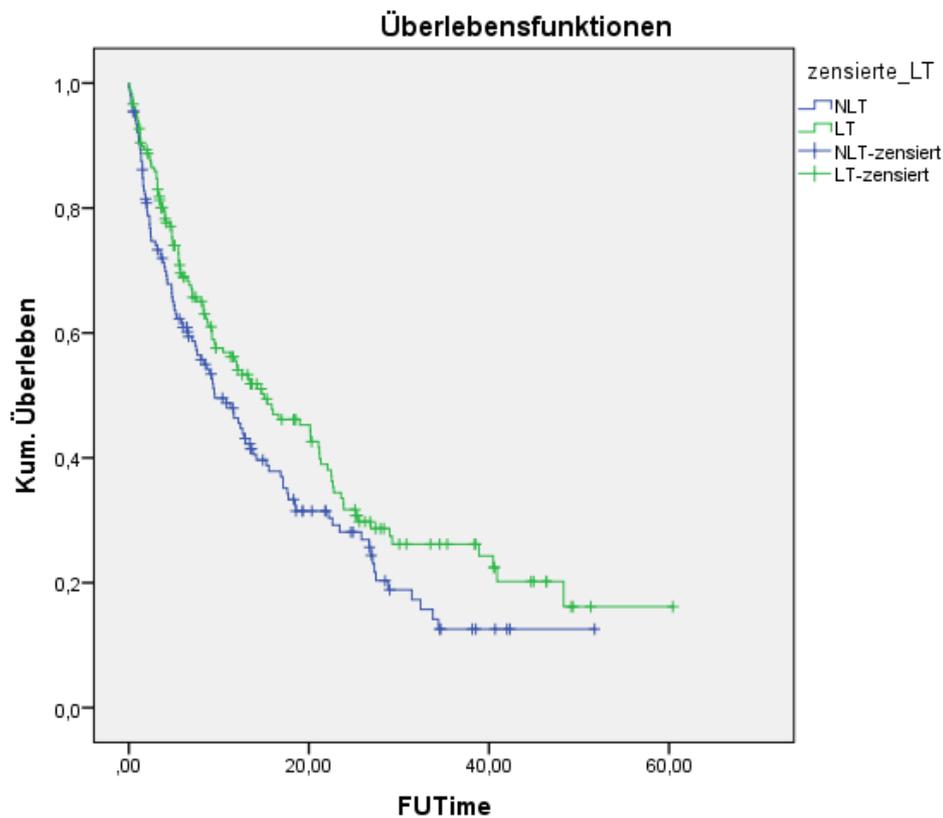


Abbildung 19. Überlebensfunktionen nach Therapieschema ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 332)

4.2.2.1. BCLC A

Bei 151 Patienten (29,96 %) wurde das HCC im BCLC-Stadium A diagnostiziert. Davon wurden 37,75 % der Patienten mittels LTX behandelt (8 Patienten mit primärer LTX und 49 Patienten mit LTX im Verlauf), 32,45 % wurden leitliniengerecht mittels weiterer kurativer Therapien behandelt (41 Patienten mittels Resektion, 8 Patienten mittels RFA) und 29,8 % nicht-leitliniengerecht mittels palliativer Therapien (39 Patienten mittels TACE, 2 Patienten mittels systemischer Therapie und 4 Patienten ohne Therapie).

Tabelle 10. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium A ab 2008
Angaben in Monaten (n = 151)

	Gesamt	LTX gesamt	LT ohne LTX	NLT
Mediane Follow-up-Zeit	16,5	33,50	13,53	7,37
Minimale Follow-up-Zeit	0	2,50	0,10	0
Maximale Follow-up-Zeit	60,87	60,87	60,43	38,13
Q1	7,22	16,50	7,43	4,27
Q3	34,95	50,13	29,27	15,40
IQR	27,73	33,63	21,83	11,13

Die mediane Follow-up-Zeit aller Patienten mit BCLC A lag bei 16,5 Monaten (maximal erreicht wurden 60,87 Monate). Bei Patienten mit LTX (primär und im Verlauf) lag die mediane Follow-up-Zeit bei 33,5 Monaten (maximal erreicht wurden 60,87 Monate). Bei LT lag die mediane Follow-up-Zeit bei 13,53 Monaten (maximal erreicht wurden 60,43 Monate) und bei NLT bei 7,37 Monaten (maximal erreicht wurden 38,13 Monate).

Bei Betrachtung der IQR wurden für alle Patienten im BCLC-Stadium A im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 7,22 Monaten erreicht und im Q3 Follow-up-Zeiträume von mindestens 34,95 Monaten. Der IQR betrug 27,73 Monate. Bei Patienten mit LTX wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 16,50 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 50,13 Monaten. Der IQR betrug 33,63 Monate. Bei LT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 7,43 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 29,27 Monaten. Der IQR betrug hier 21,83 Monate. Bei NTL wurden höchstens 4,27 Monate im Q1 und mindestens 15,4 Monaten im Q3 erreicht. Der IQR lag hier bei 11,13 Monaten.

Tabelle 11. Medianes Überleben im BCLC-Stadium A ab 2008
Angaben in Monaten (n = 128)

	LTX gesamt	LT ohne LTX	NLT
Mediane Überlebenszeit	Berechnung nicht möglich	40,9	13,5

Das mediane Überleben aller Patienten im Stadium BCLC A war 52,97 Monate. Bei Patienten mit LTX war die Berechnung des medianen Überlebens nach Kaplan-Meier nicht möglich bei sehr geringer Anzahl von Todesfällen. Der Mittelwert lag bei 51,72 Monaten. Das mediane Überleben für Patienten mit LT lag bei 40,9 Monaten (95,0 % KI:

31,58 Monate – 50,22 Monate). War die Therapie nicht leitliniengerecht, so lag die mediane Überlebenszeit bei 13,5 Monaten (95,0 % KI: 2,01 Monate – 24,99 Monate).

Die Überlebensraten für Patienten mit LTX lagen nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten bei 100,0 %, 100,0 %, 98,0 %, 96,0 %, 84,5 % und 82,0 %. Nach 60 Monaten wurde, bei sehr geringer Fallzahl, eine Überlebensrate von 70,2 % erreicht. Die Überlebensraten bei LT nach 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lagen bei 100,0 %, 94,7 %, 89,4 %, 89,4 %, 73,4 % und 62,5 %. Bei NLT zeigten sich entsprechende Überlebensraten von 100,0 %, 88,9 %, 74,6 %, 55,2 %, 24,8 % und 9,9 % (letzter bei sehr geringer Patientenzahl).

Der Unterschied zwischen den drei Therapieoptionen war statistisch signifikant (Log-Rank-Test: $p < 0,001$). Auch im direkten Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen LT und NLT (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) sowie zwischen LTX und NLT (Log-Rank-Test: $p < 0,001$) und LTX und LT (Log-Rank-Test: $p = 0,009$).

Tabelle 12. Überlebensraten im BCLC-Stadium A ab 2008
Angaben in % (n = 128)

Therapie	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate
LTX	100	100	98,0	96,0	84,5	82,0
LT	100	94,7	89,4	89,4	73,4	62,5
NLT	100	88,9	74,6	55,2	24,8	9,9

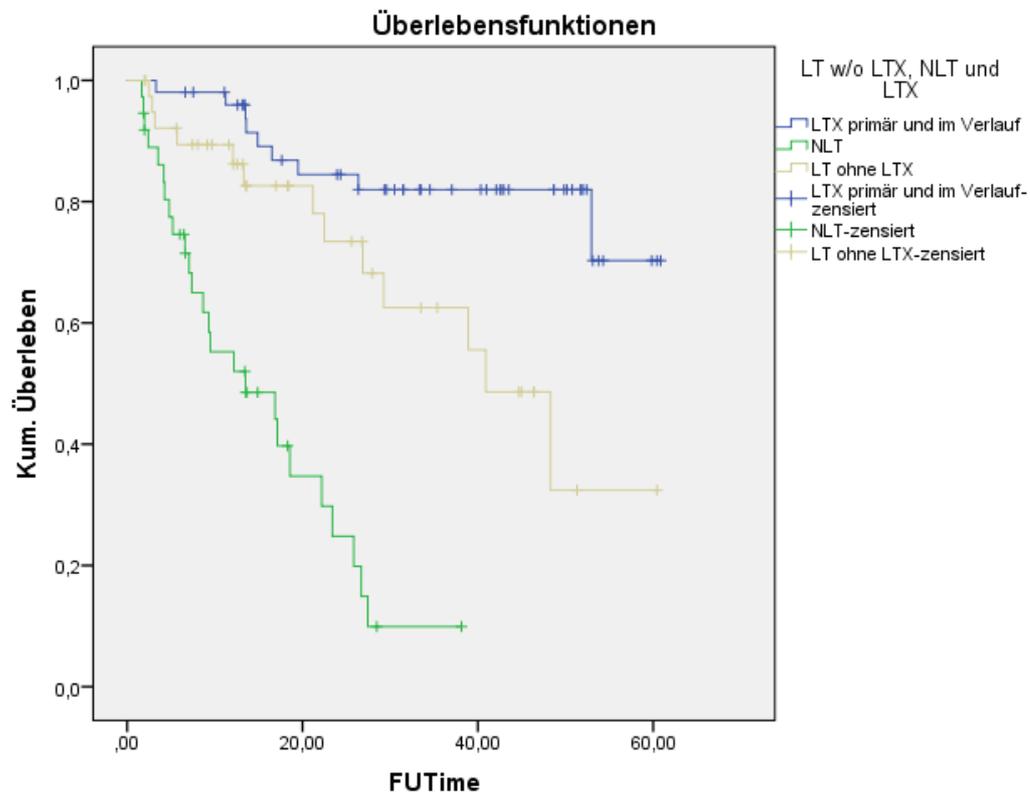


Abbildung 20. Überlebensfunktionen bei BCLC A ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 128)

4.2.2.2. BCLC B

Bei der Erstdiagnose des HCC waren 39,48 % der Patienten (199 Patienten) im BCLC-Stadium B. Davon wurden 60,8 % (121 Patienten) entsprechend der Leitlinien therapiert (TACE) und 39,2 % (78 Patienten) nicht leitliniengerecht. 24,12 % (48 Patienten) wurden mittels kurativer NLT behandelt (35 Patienten mittels Resektion, 1 Patient mittels primärer LTX, 12 Patienten mittels LTX im Verlauf) und 15,58 % (30 Patienten) mittels palliativer NLT (12 Patienten mittels systemischer Therapie, 2 Patienten mittels Kombinationstherapie aus TACE und systemischer Therapie und 16 Patienten ohne Therapie).

Tabelle 13. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium B ab 2008
Angaben in Monaten (n = 199)

	Gesamt	LT	NLT	Kurative NLT	Palliative NLT
Mediane Follow-up-Zeit	11,67	8,53	15,77	20,78	9,97
Minimale Follow-up-Zeit	0	0	0	0	0
Maximale Follow-up-Zeit	59,27	49,33	59,27	59,03	59,27
Q1	4,68	4,03	5,30	12,39	3,68
Q3	23,85	21,07	28,56	31,68	23,58
IQR	19,17	17,03	23,26	19,28	19,90

Die gesamte mediane Follow-up-Zeit lag hier bei 11,67 Monaten (maximal erreicht wurden 59,27 Monate). Die mediane Follow-up-Zeit bei LT lag bei 8,53 Monaten (maximal erreicht wurden 49,33 Monaten) und bei NLT bei 15,77 Monaten (maximal erreicht wurden 59,27 Monate). Bei kurativer NLT lag der Median bei 20,78 Monaten (maximal erreicht wurden 59,03 Monate) und bei palliativer NLT bei 9,97 Monaten (maximal erreicht wurden 59,27 Monate).

Die Patienten im BCLC-Stadium B hatten insgesamt im untersten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 4,68 Monaten und im dritten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von mindestens 23,85 Monaten, der IQR betrug 19,17 Monate. Bei LT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 4,03 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 21,07 Monaten. Der IQR bei LT betrug 17,03 Monate. Bei NLT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 5,3 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 28,56 Monaten. Der IQR betrug hier 23,26 Monate. Bei kurativer NLT lag der Follow-up-Zeitraum im Q1 bei höchstens 12,39 Monaten und im Q3 bei mindestens 31,68 Monaten, der IQR war 19,28 Monate. Bei palliativer NLT wurden im Q1 höchstens 3,68 Monate Follow-up-Zeit erreicht und im Q3 mindestens 23,58 Monate, der IQR betrug 19,9 Monate.

Tabelle 14. Medianes Überleben im BCLC-Stadium B ab 2008
Angaben in Monaten (n = 152)

	LT	NLT	Kurative NLT	Palliative NLT
Mediane Überlebenszeit	15,4	17,7	32,4	11,63

Das mediane Überleben aller Patienten mit BCLC-Stadium B lag bei 18,47 Monaten ohne Zensierung (95,0 % KI: 13,2 Monate – 23,73 Monate) und 15,87 Monaten bei zensierter LTX (95,0 % KI: 11,46 Monate – 20,27 Monate). Patienten mit LTX im Verlauf wurden für die folgenden Berechnungen zensiert: Bei LT lag das mediane Überleben bei 15,4 Monaten (95,0 % KI: 10,66 Monate – 20,14 Monate), bei NLT insgesamt bei 17,7 Monaten (95,0 % KI: 2,57 Monate – 32,83 Monate), bei kurativer NLT bei 32,4 Monaten (95,0 % KI: 25,03 Monate – 39,77 Monate) und bei palliativer NLT bei 11,63 Monaten (95,0 % KI: 4,98 Monate – 18,29 Monate).

Die Überlebensraten nach Kaplan-Meier nach 1, 3, 6, 12, und 24 Monaten waren bei LT bei 100,0 %, 94,7 %, 75,8 %, 55,8 %, 27,7 % und 22,2 %. Bei NLT lagen sie entsprechend bei 94,5 %, 92,7 %, 79,7 %, 66,0 % und 46,9 %. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Log-Rank-Test $p = 0,191$).

Bei Aufschlüsselung der NLT nach kurativen und palliativen Therapieoptionen ergaben sich bei kurativer NLT Überlebensraten nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten von 100,0 %, 96,6 %, 89,7 %, 82,5 % und 63,9 %. Bei palliativer NLT waren die Überlebensraten entsprechend 88,5 %, 88,5 %, 68,4 %, 46,1 %, und 25,6 %. Die Unterschiede in den Überlebensraten waren im Vergleich der LT zur kurativen NLT signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,007$). Der Unterschied der Überlebensraten zwischen LT und palliativer NLT war nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,196$).

Tabelle 15. Überlebensraten im BCLC-Stadium B ab 2008
Angaben in % (n = 152)

Therapie	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate
LT	100	94,7	75,8	55,8	27,7
NLT	94,5	92,7	79,7	66,0	46,9
NLT kurativ	100	96,6	89,7	82,5	63,9
NLT palliativ	88,5	88,5	68,4	46,1	25,6

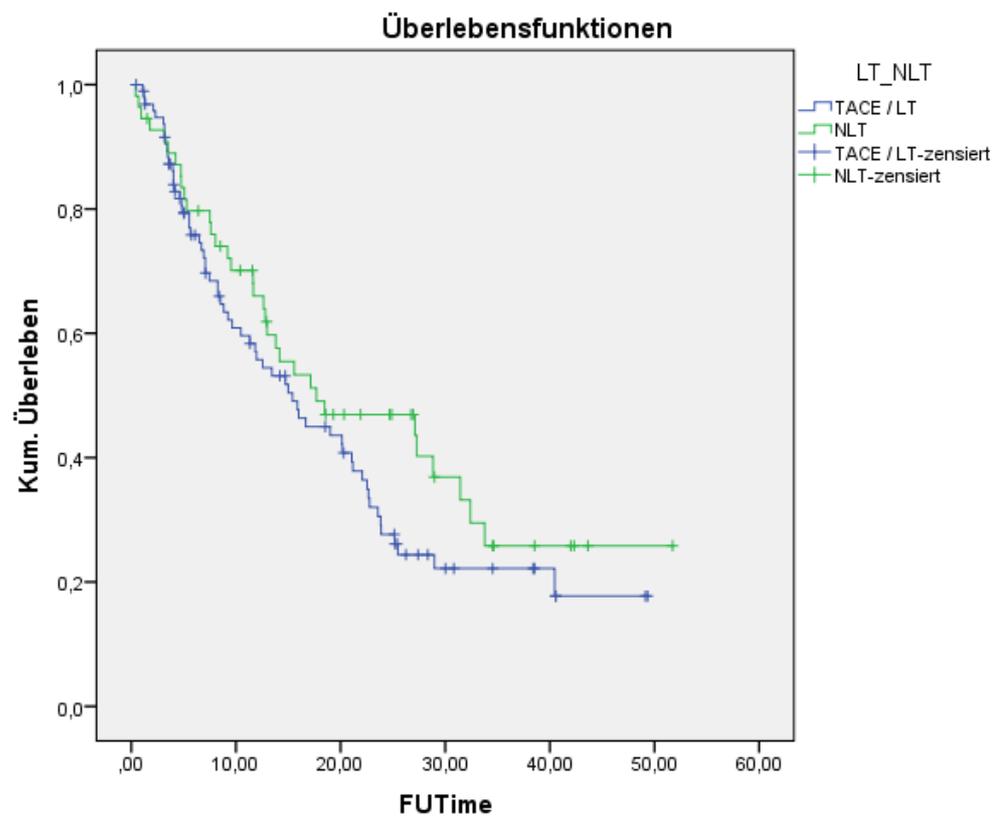


Abbildung 21. Überlebensfunktionen bei BCLC B ab 2008
SPSS; Zeitangabe in Monaten (n = 152)

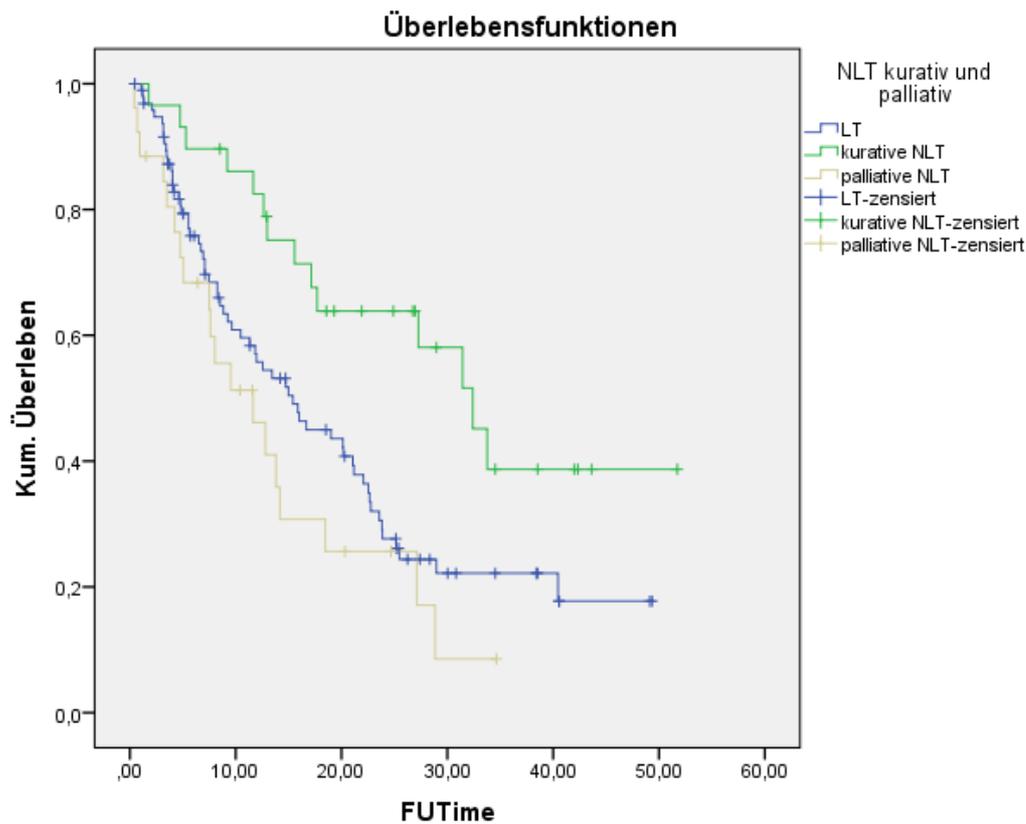


Abbildung 22. Überlebensfunktionen bei kurativen und palliativen Therapieschemata, BCLC B ab 2008
SPSS; Zeitangabe in Monaten (n = 152)

4.2.2.3. BCLC C

Patienten im BCLC-Stadium C stellen mit 25,0 % (126 Patienten) die drittgrößte Gruppe dar. 34,13 % erhielten eine LT (43 Patienten) und 65,87 % erhielten eine NLT (83 Patienten). 10,32 % (13 Patienten) wurden mittels kurativer NLT behandelt (10 Patienten mit Resektion, 3 Patienten mit LTX im Verlauf) und 55,56 % (70 Patienten) mittels palliativer NLT (31 Patienten bekamen eine TACE, 39 Patienten keine Therapie).

Tabelle 16. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium C ab 2008
Angaben in Monaten (n = 126)

	Gesamt	LT	NLT	Kurative NLT	Palliative NLT
Mediane Follow-up-Zeit	3,73	5,07	2,33	5,93	2,18
Minimale Follow-up-Zeit	0	0,43	0	0	0
Maximale Follow-up-Zeit	40,70	27,73	40,70	40,70	34,40
Q1	1,37	3,12	1,13	1,83	1,15
Q3	8,83	9,38	6,83	26,02	6,13
IQR	7,46	6,27	5,7	24,18	4,98

Die mediane Follow-up-Zeit aller Patienten mit BCLC C war 3,73 Monate (maximal wurden 40,7 Monate erreicht), bei LT waren es 5,07 Monate (maximal wurden 27,73 Monate erreicht) und bei NLT insgesamt 2,33 Monate (maximal wurden 40,7 Monate erreicht). Bei kurativer NLT lag der Median bei 5,93 Monaten (maximal erreicht wurden 40,7 Monate) und bei palliativer NLT lag der Median bei 2,18 Monaten (maximal erreicht wurden 34,3 Monate).

Die Patienten im BCLC-Stadium C hatten insgesamt im untersten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 1,37 Monaten und im dritten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von mindestens 8,83 Monaten, der IQR betrug 7,46 Monate. Im Q1 wurden bei LT Follow-up-Zeiträume von höchstens 3,12 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 9,38 Monaten. Der IQR betrug 6,27 Monate. Bei NLT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 1,13 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 6,83 Monaten. Hier betrug der IQR 5,7 Monate. Bei kurativer NLT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 1,83 Monaten erreicht und im Q3 von mindestens 26,02 Monaten, der IQR lag bei 24,18 Monaten. Bei palliativer NLT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 1,15 Monaten erreicht und im Q3 von mindestens 6,13 Monaten, der IQR lag hier bei 4,98 Monaten.

Tabelle 17. Medianes Überleben im BCLC-Stadium C ab 2008
Angaben in Monaten (n = 88)

	LT	NLT	Kurative NLT	Palliative NLT
Mediane Überlebenszeit	5,87	2,97	15,3	2,43

Das mediane Überleben nach Kaplan-Meier lag bei allen Patienten (ohne Zensierung) bei 5,0 Monaten (95,0 % KI: 3,43 Monate – 6,56 Monate) und mit Zensierung der Patienten mit LTX im Verlauf bei 4,83 Monaten (95,0 % KI: 3,18 Monate – 6,49 Monate). Patienten mit LTX im Verlauf wurden auch für die folgenden Berechnungen zensiert: Bei LT lag das mediane Überleben bei 5,87 Monaten (95,0 % KI: 1,67 Monate – 10,06 Monate), bei NLT insgesamt bei 2,97 Monaten (95,0 % KI: 0,99 Monate – 4,94 Monate), bei kurativer NLT bei 15,3 Monaten (95,0 % KI: 0,0 Monate – 38,81 Monate) und bei palliativer NLT bei 2,43 Monaten (95,0 % KI: 1,38 Monate – 3,49 Monate).

Die Überlebensraten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten lagen bei LT bei 96,6 %, 82,8 %, 48,4 % und 26,4 % und bei NLT nach 1, 3, 6 und 12 Monaten bei 84,6 %, 48,4 %, 35,2 % und 23,7 %. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,283$).

Bei kurativer NLT waren die Überlebensraten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten bei 83,3 %, 83,3 %, 62,5 % und 62,5 % und bei palliativer NLT nach 1, 3, 6 und 12 Monaten bei 84,8 %, 44,3 %, 32,0 % und 19,0 %. Die Unterschiede in den Überlebensraten waren im Vergleich der LT zur kurativen NLT nicht signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,149$). Der Unterschied zwischen den Überlebensraten der LT und der palliativen NLT war teilweise signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,130$, Breslow-Test: $p = 0,009$, Tarone-Ware-Test $p = 0,025$).

Tabelle 18. Überlebensraten im BCLC-Stadium C ab 2008
Angaben in % (n = 88)

Therapie	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
LT	96,6	82,8	48,4	26,4
NLT	84,6	48,4	35,2	23,7
NLT kurativ	83,3	83,3	62,5	62,5
NLT palliativ	84,8	44,3	32,0	19,0

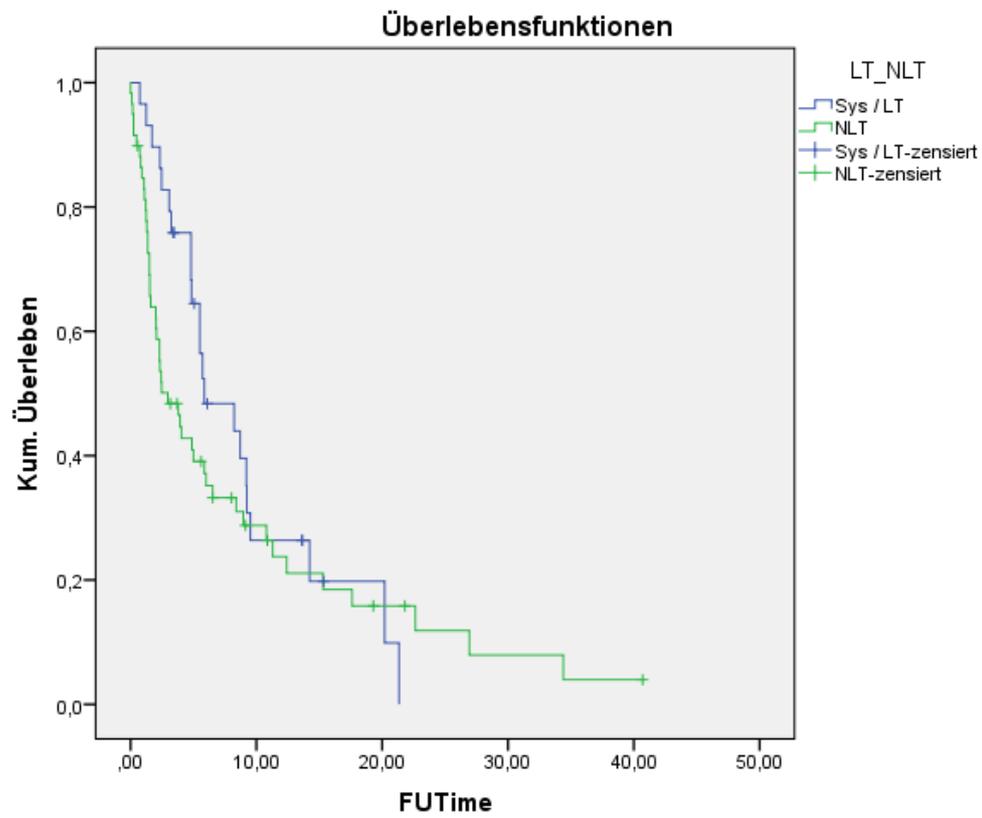


Abbildung 23. Überlebensfunktionen bei BCLC C ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 88)

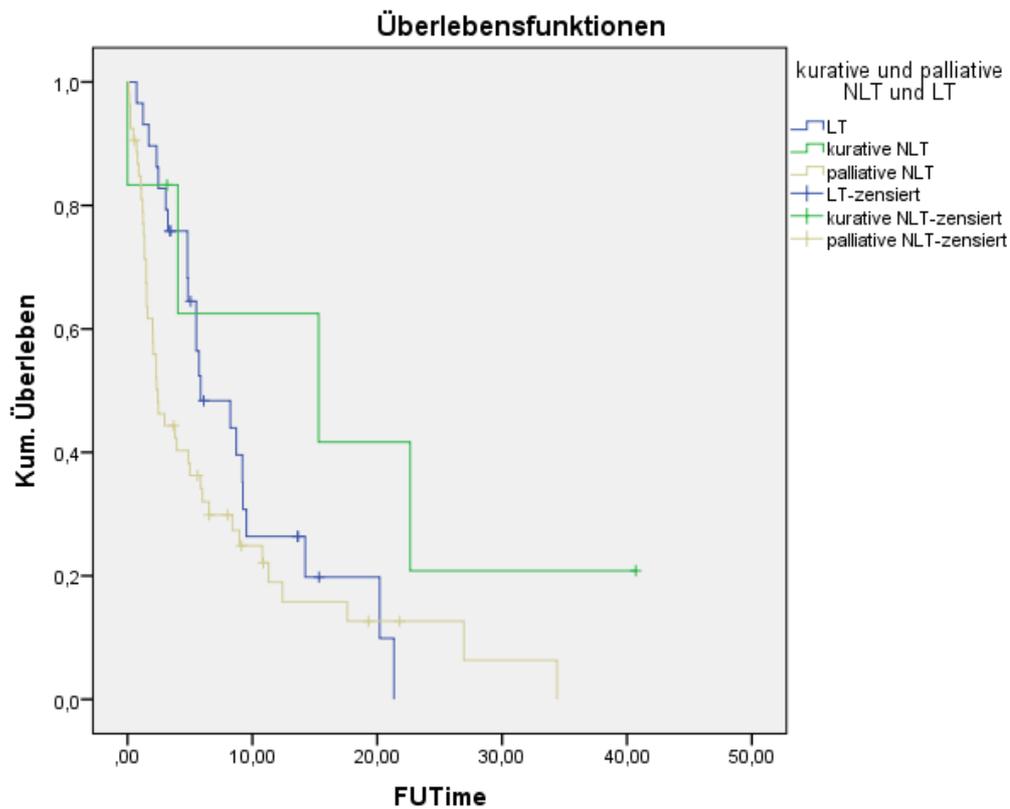


Abbildung 24. Überlebensfunktionen bei kurativen und palliativen Therapieschemata, BCLC C ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 88)

4.2.2.4. BCLC D

Im Stadium BCLC D wurden 5,56 % aller Patienten des Kollektivs ab 2008 erstmalig diagnostiziert (28 Patienten). 75,0 % (21 Patienten) bekamen eine LT (BSC) und 25,0 % (7 Patienten) eine NLT. Insgesamt 10,71 % (3 Patienten) bekamen eine kurative NLT (je 1 Patient mit primärer LTX, LTX im Verlauf und RFA) und 14,29 % eine palliative NLT (1 Patient mit TACE und 3 Patienten mit systemischer Therapie).

Tabelle 19. Follow-up-Zeiten im BCLC-Stadium D ab 2008
Angaben in Monaten (n = 28)

	Gesamt	LT	NLT
Mediane Follow-up-Zeit	0,57	0,40	9,37
Minimale Follow-up-Zeit	0	0	0,47
Maximale Follow-up-Zeit	56,50	1,87	56,50
Q1	0,23	0,23	1,10
Q3	1,48	1,00	18,93
IQR	1,24	0,77	17,83

Die mediane Follow-up-Zeit aller Patienten mit BCLC-Stadium D lag bei 0,57 Monaten (maximal erreicht wurden 56,5 Monate), bei LT lag sie bei 0,4 Monaten (maximal erreicht wurden 1,87 Monate), bei NLT insgesamt bei 9,37 Monaten (maximal erreicht wurden 56,5 Monate).

Die Patienten im BCLC-Stadium D hatten insgesamt im untersten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von höchstens 0,23 Monaten und im dritten Quartil einen Follow-up-Zeitraum von mindestens 1,48 Monaten, der IQR betrug 1,24 Monate. Bei LT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 0,23 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 1 Monat, der IQR betrug 0,77 Monate. Bei NLT wurden im Q1 Follow-up-Zeiträume von höchstens 1,1 Monaten erreicht, im Q3 von mindestens 18,93 Monaten. Der IQR betrug hier 17,83 Monate.

Tabelle 20. Medianes Überleben im BCLC-Stadium D ab 2008
Angaben in Monaten (n = 17)

	LT	NLT
Mediane Überlebenszeit	0,53	9,37

Das mediane Überleben nach Kaplan-Meier lag insgesamt bei 0,93 Monaten (95,0 % KI: 0,35 Monate – 1,52 Monate), sowohl mit als auch ohne Zensierung des Patienten mit LTX im Verlauf. Für die folgenden Berechnungen wurde jener Patient zensiert: Bei LT lag das mediane Überleben bei 0,53 Monaten (95,0 % KI: 0,06 Monate – 1 Monat) und bei NLT insgesamt bei 9,37 Monaten (95,0 % KI: 0,0 Monate – 21,8 Monate). Eine weitere statistische Auswertung ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll.

Tabelle 21. Überlebensraten im BCLC-Stadium D ab 2008
Angaben in % (n = 17)

Therapie	1 Monat	3 Monate
LT	23,1	–
NLT	100	66,7

Die Überlebensrate bei LT war nach einem Monat bei 23,1 %. Bei NLT war sie insgesamt nach 1 Monat bei 100 % und nach 3 Monaten bei 66,7 % bei sehr geringer Fallzahl. Die Unterschiede waren signifikant (Log-Rank-Test: $p = 0,003$).

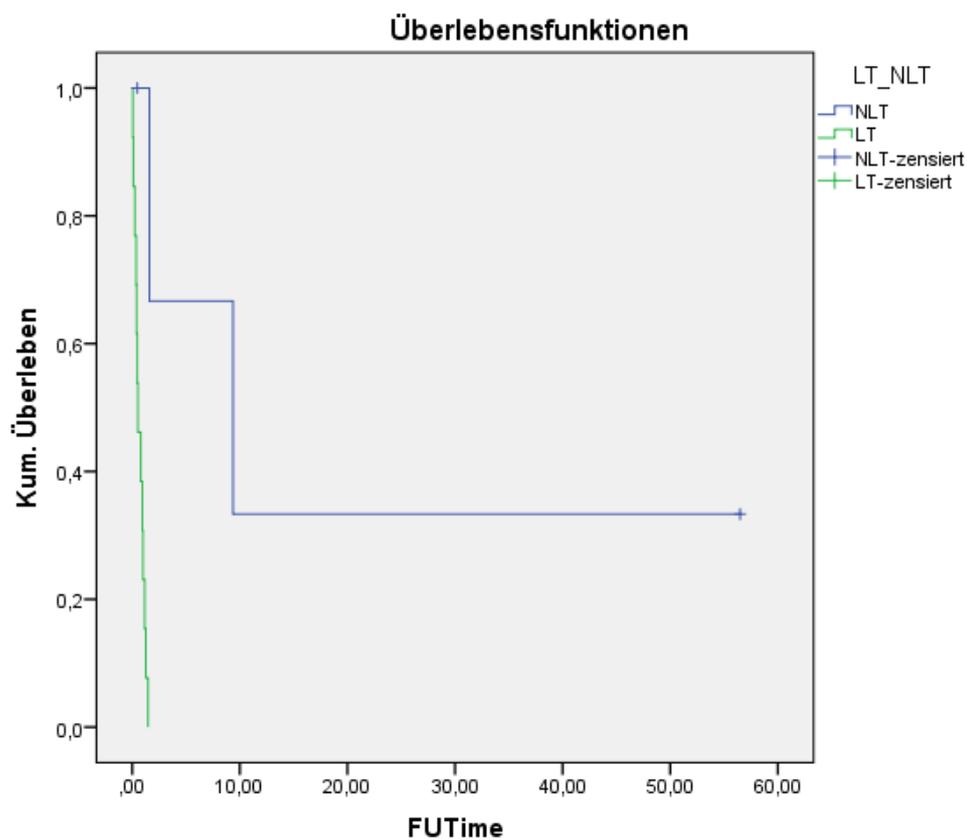


Abbildung 25. Überlebensfunktionen bei BCLC D ab 2008
SPSS, Zeitangabe in Monaten (n = 17)

5. Diskussion

5.1. Wertung der Ergebnisse im Patientenkollektiv ab 2008

In unserem Patientenkollektiv mit Erstdiagnose ab dem 01.01.2008 erhielten 57,74 % der Patienten eine LT (291 Patienten). Im Stadium BCLC A waren es 70,2 % (106 Patienten) mit LT, im BCLC-Stadium B 60,8 % (121 Patienten), im BCLC-Stadium C 34,13 % (43 Patienten) und im BCLC-Stadium D 75,0 % (21 Patienten). Im BCLC-Stadium A ergaben sich signifikant bessere Überlebensraten nach LT, v. a. im mittelfristigen Überlebensbereich. In den BCLC-Stadien B und C waren die Unterschiede zwischen LT und NLT statistisch nicht relevant und im BCLC-Stadium D zeigte die NLT signifikant bessere Überlebensdaten bei jedoch geringer Fallzahl.

5.1.1. BCLC A

Das BCLC-Stadium A enthält Patienten im Frühstadium des HCC. Hierzu gehören Patienten mit einem einzelnen Tumorherd mit maximalem Durchmesser von 5 cm oder bis zu drei Herden mit maximalem Durchmesser von je 3 cm, Child-Pugh-Stadium A oder B und ECOG 0. In dieser Studie wurden Patienten mit BCLC-Stadium 0 und BCLC-Stadium A zusammengefasst, wobei das BCLC-Stadium 0 dem sehr frühen Stadium mit maximal einem Herd bis 2 cm Durchmesser, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 entspricht. LTX, Resektion und RFA gelten in diesen Stadien als LT und sind potentiell kurativ [EASL-EORTC 2012; Bruix und Sherman 2010; Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013]. Die PEI spielt derzeit keine Rolle mehr in der Therapie des HCC. Gründe hierfür sind bessere Überlebensraten und längere Rezidivfreiheit nach Therapie mittels RFA im Vergleich zur PEI, v. a. bei Tumoren ab 2 cm Durchmesser [Orlando et al. 2009; Livraghi et al. 1999; Cho et al. 2009; Germani et al. 2010]. In unserem Kollektiv ab 2008 erhielt nur noch ein Patient im Jahr 2009 als Überbrückung vor LTX eine PEI.

37,75 % der Patienten im BCLC-Stadium A unseres Kollektivs erhielten eine LTX (57 Patienten) und 32,45 % der Patienten erhielten eine Resektion oder RFA (49 Patienten). Damit erhielten insgesamt 70,2 % der Patienten eine Therapie entsprechend des BCLC-Therapiealgorithmus.

Die Leitlinien der EASL-EORTC beschreiben bei kurativer Therapie im BCLC-Stadium A ein medianes Überleben von 60 Monaten. Ein direkter Vergleich mit den

Überlebensdaten unseres Kollektivs ist aufgrund der von uns eingeführten Gruppeneinteilung in LT ohne LTX, Patienten mit LTX und NLT erschwert. Das mediane Überleben aller Patienten mit BCLC A liegt mit 52,97 Monaten dem jedoch sehr nahe. Bei Z. n. LTX war ein Berechnen des medianen Überlebens aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen im Untersuchungszeitraum nicht sinnvoll, der Mittelwert lag bei 51,72 Monaten. Bei LT ohne LTX lag das mediane Überleben bei 40,9 Monaten, bei NLT lag es bei 13,5 Monaten. Vergleicht man die drei Gruppen hinsichtlich ihrer jeweiligen medianen Lebenszeit, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

Die LTX-Gruppe erreichte eine Überlebensrate von 96,0 % nach 1 Jahr, 82,0 % nach 3 Jahren und 70,2 % nach 5 Jahren (sehr geringe Fallzahl), wobei zu beachten ist, dass der maximal erreichbare Follow-up-Zeitraum 5 Jahre betrug. Die 5-Jahres-Überlebensrate stimmt damit mit den in der Literatur angegebenen Überlebensraten nach LTX bei HCC überein [Yopp et al. 2017; EASL-EORTC 2012]. Zudem präsentiert sich sowohl gegenüber der NLT als auch gegenüber den zwei anderen kurativen Therapieoptionen unseres Kollektivs ein deutlicher Überlebensvorteil (signifikanter Unterschied gegenüber der LT ohne LTX, $p < 0,01$, und höchst signifikanter Unterschied zur NLT, $p < 0,001$).

Patienten mit LTX können bei Einhaltung der Mailand-Kriterien [Mazzaferro et al. 1996] ein 5-Jahres-Überleben erreichen, das jenem von Patienten mit LTX ohne HCC gleicht [Mazzaferro et al. 2011; OPTN 2018; ELTR 2018]. Beschrieben werden hierbei Rezidivraten von 10,0 % – 20,0 % [Fernandez-Sevilla et al. 2017]. Werden die Transplantationskriterien ausgeweitet, z. B. auf die San-Francisco-Kriterien [Yao et al. 2001], so ist das mediane Überleben gegenüber Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien verringert, erreicht aber dennoch Überlebensraten nach 5 Jahren, die an die Überlebensdaten nach Transplantation innerhalb der Mailand-Kriterien heranreichen. Hier sind jedoch teilweise höhere Rezidivraten zu verzeichnen [Yao et al. 2007; Yopp et al. 2017].

Auch mit der Resektion lassen sich bei optimalen Operationsbedingungen sehr gute Ergebnisse erzielen. Llovet et al. [1999b] beschreiben bei Patienten mit frühem BCLC-Stadium und geringen Risikofaktoren für eine Resektion (portalsystemische Druckdifferenz < 10 mmHg und Bilirubin < 1 mg/dL) und unter Einbezug der Drop-out-Raten auf der Warteliste zur Transplantation Überlebensraten ohne statistisch

signifikanten Unterschied zwischen Resektion und Transplantation. Auch Untersuchungen von Fan et al. [2011] zeigen vor allem bei jungen Patienten mit solitären Tumoren vergleichbare Überlebensraten zwischen Resektion und Transplantation. Diese Daten werden unterstützt von Proneth et al. [2014], die aufgrund guter Überlebensraten bei resezierbarem HCC die Resektion als erste Therapieoption vor der Transplantation empfehlen. In unserem Kollektiv zeigten sich bei LT (ohne LTX) Überlebensraten von 89,4 % nach 1 Jahr und 62,5 % nach 3 Jahren mit signifikantem Unterschied im Vergleich zur LTX-Gruppe ($p < 0,01$) und zur NLT ($p < 0,001$, 1- und 3-Jahres-Überlebensraten von 55,2 % und 9,9 %).

Neben dem Überleben sind auch die rezidivfreie Zeit und die Anzahl der Rezidive zu beachten. Die Rezidivrate nach Resektion liegt zwischen 60,0 % und 80,0 % [Chapman et al. 2015; Zheng et al. 2017] und damit deutlich höher als nach LTX. In unserem Kollektiv lag die Rezidivrate nach primärer Resektion bei 27,9 % und nach LTX bei 12,0 %, mit ebenfalls deutlich höherer Rezidivrate nach Resektion als nach Transplantation. Zudem therapiert die LTX die zumeist zugrunde liegende Leberzirrhose. Die aktuelle S3-Leitlinie zum HCC empfiehlt daher für alle Patienten, auf die die Mailand-Kriterien zutreffen, eine LTX und nur für den Fall, dass diese nicht möglich sein sollte, eine Resektion oder RFA [Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013].

Die RFA als dritte kurative Therapieoption wird seltener eingesetzt, größtenteils bei Patienten mit kleinen bis mittleren Tumorherden und Child-Pugh-Stadium A [Germani et al. 2010; Tateishi et al. 2005; Lencioni et al. 2005]. Im Vergleich zwischen Resektion und RFA zeigt sich zudem, dass die Resektion zu besseren rezidivfreien Überlebensraten führt [Duan et al. 2013; Wang et al. 2012]. Auch in unserem Patientenkollektiv wurde die Resektion gegenüber der RFA als Therapieoption bevorzugt. Das Verhältnis von Resektion zu RFA beträgt hier 9,6 : 1.

Gründe für Abweichungen des medianen Überlebens unseres Kollektivs von den Angaben der Leitlinien ergeben sich aus der Ausprägung des Tumorstadiums. Größe und Anzahl der Tumorherde sowie portale Hypertension, Bilirubinerhöhung und der Child-Pugh-Score spielen prognostisch eine wichtige Rolle [Bruix und Sherman 2011; EASL-EORTC 2012]. Nicht alle Patienten, die am UKE behandelt wurden, gehörten zu den

optimalen Kandidaten für die jeweiligen Therapieoptionen. Für diese Auswertung wurde allein das BCLC-Stadium betrachtet und die o. g. Risikofaktoren nicht getrennt ausgewertet. Eine differenzierte Einteilung in Subgruppen des BCLC-Schemas wäre hierfür nötig gewesen. Diese Inhomogenität innerhalb der Patientengruppe mit BCLC-Stadium A erklärt die abweichenden Daten und unterstützt die Forderung nach einer differenzierteren, einzelfallbasierten Therapieentscheidung.

Neben den Patienten mit LT fanden sich in unserem Kollektiv auch 45 Patienten (29,8 %) mit palliativer NLT (TACE und systemische Therapie). Gründe für eine Entscheidung zu diesen Therapieoptionen sind vielfältig. Mögliche Ursachen sind Lokalisation oder Größe des Tumors, das benötigte Ausmaß des zu resezierenden Areals in Zusammenhang mit der Lebersyntheseleitung oder das Ausmaß der portalen Hypertension [D'Avola et al. 2011]. War der Tumorherd aufgrund der anatomischen Lage in der Leber nicht resektabel oder durch RFA nicht erreichbar, so kann eine TACE als Ersttherapie zum Downstaging eingesetzt worden sein, um eine kurative Therapiesituation herzustellen [Majno et al. 1997]. Zudem wird die TACE als überbrückende Therapie während der Wartezeit auf eine Transplantation angewendet [Belghiti et al. 2008]. In unserem Kollektiv erfolgte die Datenerhebung zur LTX-Listung nur lückenhaft, sodass die hohe Anzahl an angewendeten TACE innerhalb der NLT durchaus einige Patienten enthalten kann, die zur Transplantation gelistet wurden und nicht innerhalb des Untersuchungszeitraumes transplantiert wurden oder aufgrund von Todesfällen und Lost-to-FU-Situationen keine Transplantation mehr erhielten. Auch ein Ablehnen der Therapie von Seiten des Patienten, das Fortführen der Therapie in einem anderen Haus (und damit erlangen des Lost-to-FU-Status) oder der Wunsch nach einer weniger invasiven Therapie sind mögliche Ursachen für eine NLT.

5.1.2. BCLC B

Das Intermediärstadium BCLC B enthält alle Patienten mit multinodulärem Tumorstadium und einem ECOG-Performance-Status 0. Hier gilt die TACE als palliative LT [EASL-EORTC 2012; Bruix und Sherman 2010].

In unserem Kollektiv erhielten 60,8 % der Patienten mit BCLC-Stadium B eine LT (121 Patienten) und 39,2 % der Patienten eine NLT (78 Patienten). Insgesamt 24,1 % erhielten eine kurative NLT und 15,58 % eine palliative NLT.

Die EASL-EORTC-Leitlinien von 2012 beschreiben für Patienten mit BCLC-Stadium B ein medianes Überleben von 20 Monaten mit Schwankungen zwischen 14 und 45 Monaten. Das mediane Überleben aller Patienten im BCLC-Stadium B unseres Kollektivs lag bei 18,47 Monaten (95,0 % KI: 13,2 Monate – 23,73 Monate) und bei LT bei 15,4 Monaten (95,0 % KI: 10,66 Monate – 20,14 Monate). Damit war sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe mit LT das mediane Überleben geringer als angegeben, jedoch immer noch innerhalb der Schwankungsbreite. Dies liegt am ehesten an der Zusammensetzung des Kollektivs. Ähnlich wie beim Patientenkollektiv mit BCLC-Stadium A erfolgte keine Abgleichung der Patienten innerhalb des BCLC-Stadiums B, sodass zur weiteren Validierung eine genauere Subanalyse zu empfehlen wäre. Angaben zu Faktoren, die das Überleben bei Therapie mit TACE beeinflussen, variieren in der Literatur. Die wichtigsten Parameter laut Metaanalysen sind dabei das Child-Pugh-Stadium, AFP-Werte, Albumin-Werte, Bilirubin-Werte, ECOG-Performance-Status, Ösophagusvarizen, Aszites, Tumorgröße und -anzahl, Gefäßinvasionen, Alter und Geschlecht [Farinati et al. 2015; Raoul et al. 2011; Yin et al. 2014].

Der Unterschied zwischen dem medianen Überleben bei LT und bei NLT (17,7 Monate, 95,0 % KI: 2,57 Monate – 32,83 Monate) war aufgrund der starken Streuung in den Überlebensdaten nicht signifikant ($p > 0,05$). Es erfolgte eine getrennte Betrachtung von kurativer und palliativer NLT. Bei kurativer NLT (35 Patienten mit Resektion, 1 Patient mit primärer LTX, Patienten mit LTX im Verlauf wurden zensiert) ergab sich ein medianes Überleben von 32,4 Monaten (95,0 % KI: 25,03 Monate – 39,77 Monate), bei palliativer Therapie (systemische Therapie und BSC) von 11,63 Monaten (95,0 % KI: 4,98 Monate – 18,29 Monate). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Überleben bei kurativer NLT gegenüber der leitliniengerechten TACE ($p < 0,01$) mit deutlich besseren Überlebensraten für kurative Therapien (in diesem Fall 97,22 % Resektion). Der Unterschied in den Überlebensraten zwischen LT und palliativer NLT war nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die signifikant besseren Überlebensraten bei kurativer NLT sind v. a. in Anbetracht der Studienlage zur Therapie mit TACE relevant. In einer Metaanalyse beschrieben Raoul et al. [2011], dass nur ein geringer Teil der Studien zur Wirksamkeit der TACE einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil aufzeigen konnten. Zudem wurden die Studien

vor Einführung des BCLC-Staging-Systems durchgeführt, sodass das Patientenkollektiv mit dem heutigen BCLC-Stadium B Kollektiv nicht direkt vergleichbar ist. Es wurden größtenteils Patienten mit guter Leberfunktion und ohne vaskuläre Invasion untersucht, was nur einem frühen BCLC-Stadium B entsprechen würde. Olivieri et al. [2011] von der Cochrane Collaboration sahen in ihrer Metaanalyse sogar keinen Überlebensvorteil durch eine TACE. Auch eine neue Studie durch Farinati et al. [2015] sieht die TACE nicht als beste Therapie für Patienten im BCLC-Stadium B. Gerade Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh-Score A) profitieren von aggressiveren und möglicherweise kurativen Therapieoptionen. Dies wird bestätigt durch Analysen von Kapitanov et al. [2015], Roayaie et al. [2015], Yin et al. [2014] und Vitale et al. [2015], die alle den Einsatz von Resektion auch im intermediären und sogar fortgeschrittenen BCLC-Stadium fordern. Besonders die Untersuchungen der BRIDGE-Studie von Roayaie et al. [2015] sind erwähnenswert. Hier wurde in verschiedenen Zentren mit hepatobiliärem Schwerpunkt untersucht, ob eine LT des HCC nach dem BCLC-Schema stattgefunden hatte. Dabei wurde festgestellt, dass in den meisten Zentren gerade Patienten mit intermediärem HCC nicht leitliniengerecht therapiert wurden, sondern vermehrt reseziert wurden. Patienten, die nicht den Mailand-Kriterien entsprachen, hatten ein besseres medianes Überleben nach Resektion als vergleichbare Patienten mit lokoregionalen Therapien. Auch im Rahmen unserer Untersuchung erhielten insgesamt 17,59 % der Patienten mit BCLC-Stadium B eine Resektion (44,87 % der gesamten NLT, 97,22 % bei Auswertung mit Zensierung der LTX im Verlauf) und das mediane Überleben verdoppelte sich von 15,4 Monaten in der LT-Gruppe auf 32,4 Monate bei kurativer NLT.

Der nicht signifikante Unterschied zwischen den Überlebensraten bei LT und bei palliativer NLT ist ebenfalls interessant, v. a. weil 53,33 % der Patienten mit palliativer NLT keine Therapie bekamen. Dies kann ebenfalls als Hinweis auf eine geringe Effektivität der TACE gesehen werden. Allerdings ist eine Auswertung bei einem palliativen NLT-Patientenkollektiv mit nur 30 Patienten im Gegensatz zu 121 Patienten mit LT nur bedingt aussagekräftig.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Wirksamkeit der TACE und zur Anwendbarkeit des Therapieschemas für Patienten mit BCLC-Stadium B wurde auch die Möglichkeit einer neuen Subklassifikation des Intermediärstadiums untersucht. Bolondi et al. [2012] stellten dabei vier Unterklassen (B1–B4) vor, die entsprechend des Child-Pugh-Scores,

der Up-to-Seven Kriterien, des ECOG-Performance-Status und des Vorhandenseins einer Portalvenenthrombose eingeteilt wurden. Diese Einteilungen wurden unterstützt von Ha et al. [2014]. Yamakado et al. [2014] entwarfen ihrerseits ähnliche Unterklassen, denen, ähnlich dem BCLC-Staging-System, Therapieoptionen (z. B. Transplantation, Resektion, systemische Therapie) zugeteilt wurden. In Anbetracht der Literatur und auch unserer Ergebnisse, welche die TACE nicht mehr als einzige, ideale Therapie für das BCLC-Stadium B darstellen, werden weitere Untersuchungen bezüglich der Subklassifikation und der bestmöglichen Therapie für die Patienten benötigt. Zudem sollte, auch in Anbetracht der Vielzahl von therapiebeeinflussenden Parametern, eine patientenindividuelle Therapieentscheidung im Vordergrund der Behandlung stehen. Unsere Daten zeigen, dass Patienten, die im BCLC-Stadium B nach interdisziplinärer Entscheidung für eine Resektion oder Ablation geeignet sind, diese bei deutlich besseren Überlebensraten auch erhalten sollten.

5.1.3. BCLC C

Das BCLC-Stadium C umfasst Patienten mit Child-Pugh-Score A oder B, ECOG-Performance-Status 1 bis 2, portaler Invasion durch den Tumor oder Metastasenbildung. Entsprechend der EASL-EORTC- [2012] und AASLD-Leitlinien [Bruix und Sherman 2010] gilt die systemische Therapie mit Sorafenib als LT. In unserem Kollektiv erhielten 34,13 % der Patienten eine systemische Therapie (43 Patienten) und 65,87 % eine NLT (83 Patienten).

Das mediane Überleben aller Patienten im BCLC-Stadium C unseres Kollektivs lag bei 5,0 Monaten (95,0 % KI: 3,43 Monate – 6,56 Monate). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Überleben zwischen LT (5,87 Monate, 95,0 % KI: 1,67 Monate – 10,06 Monate) und NLT (2,97 Monate, 95,0 % KI: 0,99 Monate – 4,94 Monate, $p > 0,05$).

Laut EASL-EORTC-Leitlinie [2012] liegt das mediane Überleben im BCLC-Stadium C durchschnittlich bei 11 Monaten mit einer Spannweite von 6 bis 14 Monaten. Diese Werte beruhen auf den Phase-III-Studien SHARP [Llovet et al. 2008] und Asia-Pacific [Cheng et al. 2009], in denen die Wirksamkeit von Sorafenib getestet wurde. Dabei untersuchte die SHARP-Studie vor allem Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh-Score A) und gutem Allgemeinzustand (medianes Überleben 10,7 Monate) und die Asia-Pacific

Studie Patienten mit Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score A, aber fortgeschrittenerem BCLC-Stadium C bzgl. Tumorausbreitung, ECOG-Performance-Status und AFP-Werten (medianes Überleben 6,5 Monate). Ähnlich wie in den anderen Tumorstadien gelten das Child-Pugh-Stadium, der Allgemeinzustand des Patienten nach dem ECOG-Performance-Status, die Tumorgöße und -ausbreitung (vaskuläre Invasion und Metastasen), AFP-Werte, Bilirubin-, Albumin- und Kreatinin-Spiegel als prädiktive Faktoren für das Überleben der Patienten im BCLC-Stadium C [Iavarone et al. 2011; Pinter et al. 2011; Lee et al. 2015]. Da auch in diesem Kollektiv keine Unterscheidung innerhalb des BCLC-Stadiums getroffen wurde und sowohl Patienten mit Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score A als auch B mit Sorafenib therapiert wurden, ist davon auszugehen, dass das Outcome unserer Patienten dadurch beeinflusst wurde und kein medianes Überleben entsprechend der SHARP-Studie zu erwarten war [Abou-Alfa et al. 2011; Pinter et al. 2011; Hollebecque et al. 2011; Ogasawara et al. 2015].

Bei Aufteilung der NLT ergaben sich für die kurativen Therapieoptionen ein medianes Überleben von 15,3 Monaten (95,0 % KI: 0,0 Monate – 38,81 Monate) und bei palliativen Optionen ein medianes Überleben von 2,43 Monaten (95,0 % KI: 1,38 Monate – 3,49 Monate). Der Unterschied in den Überlebensraten zwischen LT und kurativer NLT war nicht signifikant ($p > 0,05$). Dies ist im Wesentlichen auf das kleine Patientenkollektiv mit kurativer Therapie im Vergleich zur LT und die große Streuung der Überlebensdaten in dieser Gruppe zurückzuführen.

Beim Vergleich der Überlebensraten zwischen LT und palliativer Therapie ergaben sich in den Testverfahren unterschiedliche p-Werte. Der Log-Rank-Test, der alle Werte der Überlebenstabelle in seiner Berechnung gleich gewichtet, war nicht signifikant ($p > 0,05$). Der Breslow- und der Tarone-Ware-Test, welche die frühen Werte in der Überlebenstabelle stärker gewichten [Ziegler et al. 2007], gaben dagegen einen signifikanten Unterschied der Überlebensraten an (Breslow-Test: $p < 0,01$, Tarone-Ware Test: $p < 0,05$). Dies deutet auf einen Überlebensvorteil durch Sorafenib im frühen Verlauf hin. Zudem gibt es multifaktorielle Einflüsse auf das Überleben unter palliativer (oder auch kurativer) NLT. Hierzu gehören Pfortaderthrombosen, vaskuläre Invasion, erschwerte Regeneration nach invasiven Therapien und frühes Neuauftreten von Metastasen [Raoul et al. 2011; EASL-EORTC 2012; Zhao et al. 2013]. Gründe für die Entscheidung gegen eine LT und für eine NLT oder für BSC liegen zumeist im

Allgemeinzustand des Patienten. Bei weit fortgeschrittenem HCC, einem schlechten ECOG-Performance-Status und zu erwartenden Nebenwirkungen der Medikation kann eine Abwägung der Vorteile einer Therapie gegenüber zu erwartenden Nachteilen zu einer Entscheidung gegen eine Therapie führen. Die recht geringe Rate an LT in unserem Kollektiv spricht dafür, dass viele Patienten aufgrund von Kontraindikationen nicht mit Sorafenib therapiert werden konnten.

5.1.4. BCLC D

Im Endstadium BCLC D, definiert durch ein Child-Pugh-Score C oder einen ECOG-Performance-Status 3 bis 4, ist laut EASL-EORTC- [2012] und AASLD-Leitlinien [Bruix und Sherman 2010] keine Therapie mehr vorgesehen. Es erfolgt die bestmögliche Versorgung der Symptome des HCC (BSC). 75,0 % der Patienten unseres Kollektivs mit BCLC-Stadium D (21 Patienten) erhielten keine Therapie und 25,0 % (7 Patienten) eine NLT. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl ist die Auswertung nur begrenzt aussagekräftig.

Das mediane Überleben nach Kaplan-Meier im BCLC-Stadium D lag insgesamt bei 0,93 Monaten (95,0 % KI: 0,35 Monate – 1,52 Monate). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben bei LT (medianes Überleben 0,53 Monate, 95,0 % KI: 0,06 Monate– 1 Monat) und bei NLT (medianes Überleben 9,37 Monate, 95,0 % KI: 0,0 Monate – 21,8 Monate, $p < 0,05$).

Die EASL-EORTC-Leitlinien von 2012 geben ein medianes Überleben bei LT von weniger als 3 Monaten an, wobei eine genauere Prognose durch unterschiedliche Ausprägungen des BCLC-Stadiums schwierig ist. Prognostisch negative Faktoren sind laut einer Analyse von Giannini et al. [2015] der Italian Liver Cancer Group ein männliches Geschlecht, Aszites und ein multifokales HCC. In unserem Kollektiv ist aufgrund der fehlenden Unterteilung nach Risikofaktoren und der geringen Anzahl an Patienten keine Generalisierung der Ergebnisse möglich.

Der signifikante Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit palliativer NLT und LT erklärt sich am ehesten durch die Einschlusskriterien des BCLC-Stadiums D. Trotz Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score C ist es möglich, dass einige Patienten bei ansonsten gutem Allgemeinzustand von möglichen Therapieoptionen profitieren [D'Avola et al. 2011]. Der ausdrückliche Patientenwunsch nach einer Therapie kann als möglicher Grund

für eine systemische Therapie angesehen werden, auch wenn deren Effekte als gering angesehen werden [D'Avola et al. 2011; Pinter et al. 2011]. Diese Fälle weisen darauf hin, dass auch im Endstadium BCLC D eine genaue Betrachtung der Risikofaktoren und eine Abwägung der Vor- und Nachteile einer Therapie sinnvoll ist und gegebenenfalls zu einer Verlängerung des Überlebens führen kann.

Die beiden kurativen NLT stellen Einzelfälle dar. Der Patient, der eine primäre LTX bekam, sollte aufgrund seiner fortgeschrittenen Leberzirrhose (Child-Pugh-Score C) bei HCV-Infektion transplantiert werden. Das HCC wurde bei einer Früherkennungsuntersuchung entdeckt, als der Patient schon auf der Warteliste für eine LTX stand. Der Patient mit RFA als Ersttherapie hatte eine Child-Pugh-Score C Leberzirrhose bei ansonsten adäquatem Allgemeinzustand, sodass eine radikale Therapie gewählt wurde. Eine allgemeingültige Aussage bezüglich kurativer NLT im BCLC-Stadium D ist demnach nicht möglich.

5.2. Zusammenfassende Beurteilung

Von den 504 Patienten, deren Erstdiagnose nach dem 01.01.2008 gestellt wurde und deren Ersttherapie am UKE stattfand, bekamen insgesamt 57,74 % (291 Patienten) eine LT. Diese doch relativ niedrige Anzahl zeigt, dass das BCLC-Schema nicht uneingeschränkt anwendbar ist und weitere Untersuchungen zu Therapien und Stadieneinteilung dringend benötigt werden.

Im BCLC-Stadium A wurden 70,2 % der Patienten leitliniengerecht behandelt (106 Patienten). Dies erwies sich in den Analysen der Überlebensraten nach Kaplan-Meier als statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich zu der (in diesem Fall rein palliativen) NLT. Jedoch sind nicht alle Therapieoptionen der LT gleichzusetzen. Die LTX besitzt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Resektion und der RFA, sodass sie als primäre Therapieoption für alle transplantablen Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien angesehen werden sollte. Unsere Daten stehen damit im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie [Leitlinienprogramm Onkologie – S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013] sowie den EASL-EORTC- [2012] und AASLD-Leitlinien [2010].

Im BCLC-Stadium B bekamen 60,8 % der Patienten eine LT (121 Patienten). Der Vergleich der Überlebensraten mit kurativen NLT ergab einen signifikanten Unterschied

zu Gunsten der kurativen Therapieoptionen (Resektion) und spricht für deren Einsatz auch im Intermediärstadium des HCC. Diese Ergebnisse spiegeln sich in aktuellen Forschungsergebnissen und Forderungen zur Erweiterung der Therapieoptionen im BCLC-Stadium B wieder. [Raoul et al. 2011; Farinati et al. 2015; Roayaie et al. 2015]. Insgesamt erscheinen einzelfallbasierte Therapieentscheidungen sinnvoll sowie weitere, differenziertere Unterteilungen des BCLC-Stadiums B und daran angepasste Therapieschemata, wie vorgeschlagen durch Bolondi et al. [2012], Ha et al. [2014] und Yamakado et al. [2014].

Im BCLC-Stadium C wurden nur 34,13 % der Patienten (43 Patienten) entsprechend der Leitlinien therapiert. Der Vergleich zur kurativen NLT war bei sehr geringer Patientenzahl nicht signifikant. Die LT zeigte gegenüber der palliativen NLT signifikante Vorteile im Überleben, was für den erfolgreichen Einsatz von Sorafenib spricht. Interessant ist dabei die Tatsache, dass sowohl Patienten mit Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score A als auch mit Child-Pugh-Score B mit Sorafenib therapiert wurden. Eine weitere Untersuchung dieser Subgruppen wäre auch in Anbetracht aktueller Forschung zur Effektivität und Sicherheit von Sorafenib in unterschiedlichen Stadien der Leberzirrhose [Ogasawara et al. 2015; Abou-Alfa et al. 2011; Hollebecque et al. 2011] zu empfehlen.

Im BCLC-Stadium D erhielten 75,0 % der Patienten eine leitliniengerechte Therapie (21 Patienten). Der Unterschied in den Überlebensraten zugunsten der palliativen NLT war signifikant. Aufgrund der geringen Patientenzahl waren allerdings keine allgemeingültigen Aussagen möglich. Eine individuelle Betrachtung des Patienten und die Abwägung eines passenden Therapieschemas wird jedoch auch im BCLC-Stadium D empfohlen.

5.3. Beurteilung der eigenen Datenauswahl

Diese Dissertation basiert auf einer retrospektiven Längsschnittstudie. Ihre größte Stärke liegt in ihrer großen Patientenzahl. Insgesamt wurden 607 Patienten erfasst, von denen 504 Patienten dem Kriterium der Erstdiagnose ab dem 01.01.2008 am UKE entsprachen. Die Lost-to-FU-Quote lag bei 21,03 % (106 Patienten). Es bestanden keine Anhaltspunkte für ein vermehrtes Ausscheiden aus spezifischen Gründen, sodass von einer zufälligen Verteilung ausgegangen werden konnte. Daher wurden diese Patienten

für die statistische Auswertung zensiert, es kam zu einem Auswertungskollektiv von 398 Patienten. Gründe für ein mögliches Lost to FU wären z. B. ein Abbruch der Therapie oder die Fortführung der Therapie in einem anderen Krankenhaus. Alle in den aktuellen Leitlinien beschriebenen Therapien für das HCC fanden in unserem Kollektiv eine Anwendung.

Bei der Unterteilung des Kollektivs in Untergruppen entsprechend der BCLC-Stadien entstanden teilweise Probleme bei der statistischen Auswertung und Generalisierung aufgrund kleiner Patientenzahlen. Die Auswertung im BCLC-Stadium D ist mit 28 Patienten insgesamt und 17 Patienten im Auswertungskollektiv nur beschränkt aussagekräftig.

Einige Fehlerquellen waren unvermeidlich und müssen daher bei der Auswertung berücksichtigt werden. Es besteht zunächst ein Methoden-Bias aufgrund fehlender Informationen in den Patientenakten. Rückwirkend werden oft Informationen über die Patienten benötigt, die zum Zeitpunkt der Therapie und der Datenerhebung nicht von Relevanz waren. Auch war bei einigen Patienten kein Zugriff auf die gesamte Krankenakte möglich, da diese nur in unvollständiger Papierform vorlag. Durch diese fehlenden Daten kann es zudem zu einem Misklassifikations-Bias gekommen sein, bei dem Patienten z. B. in das falsche Tumorstadium eingeteilt wurden. Auch Probleme mit Observer-Bias sind bei der Erfassung retrospektiver Daten trotz einheitlicher Absprache nicht auszuschließen. Durch die Art der Studienaufstellung, bei der der Eintritt in die Studie innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes möglich war, kam es zu sehr unterschiedlichen Follow-up-Zeiten. Eine Fortführung des Projekts mit Erfassung der noch hinzugekommenen Daten ist derzeit in Arbeit.

Im Rahmen der 71. Jahrestagung der DGVS wurden Teile dieser Dissertation erstmals im Rahmen eines Kurzvortrages vorgestellt und anschließend in der Zeitschrift für Gastroenterologie als Kongressbeitrag veröffentlicht [Werner et al. 2016]. Aufgrund von sehr guten Überlebensdaten von Patienten mit LTX (primär und im Verlauf) kam es nach Vorstellung der ersten Ergebnisse zu einer Veränderung der Aufstellung der Patientengruppen und zu einer Zensierung für die Auswertung der Überlebensdaten. Im BCLC-Stadium A führten wir die Aufteilung in die Gruppen LT ohne LTX, LTX und NLT ein, in den BCLC-Stadien B bis D blieb es bei den Gruppen LT und NLT, es wurden

jedoch alle Patienten mit LTX im Verlauf für die Berechnung der Überlebensdaten nach dem Kaplan-Meier-Schätzer zensiert. Hierdurch entstanden Überlebensdaten, welche von den ursprünglich präsentierten Daten abweichen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Doktorarbeit war es, die stadienabhängige Therapie des HCC am UKE im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 hinsichtlich der Ersttherapien und der zugehörigen Überlebenszeiten zu untersuchen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Einhaltung der gültigen Therapierichtlinien der AASLD, Stand 2010, und der EASL-EORTC-Leitlinien von 2012 gelegt.

Unsere Daten geben einen guten Überblick über die praktische Anwendung des BCLC-Schemas in einem deutschen Krankenhaus der tertiären Versorgung. Es wurden 607 Patienten mit der Diagnose eines HCC erfasst, von denen 504 Patienten im Untersuchungszeitraum erstmalig am UKE diagnostiziert wurden. Follow-up-Daten waren für 398 Patienten verfügbar. 57,74 % der Patienten erhielten eine LT. Diese erwies sich in den BCLC-Stadien A und C als vorteilhaft mit signifikant besseren Überlebensdaten im Vergleich zur palliativen NLT. Zudem zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil nach LTX im Vergleich zur LT im BCLC-Stadium A. Im BCLC-Stadium B konnte kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der NLT beobachtet werden, im Gegenteil war der Überlebensvorteil nach kurativer NLT im Vergleich zur LT signifikant. Im BCLC-Stadium D stellte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben nach LT bzw. NLT dar, dies ist jedoch aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs nicht aussagekräftig.

In Anbetracht unserer Daten und der aktuellen Studienlage empfehlen wir im BCLC-Stadium A die LTX als Primärtherapie, gefolgt von Resektion und RFA, sollte eine Transplantation nicht möglich sein. Im BCLC-Stadium B sollten differenzierte, einzelfallbasierte Therapieentscheidungen nach interdisziplinärer Prüfung der Möglichkeit kurativer Therapieverfahren erfolgen. Weitere Untersuchungen zur Anwendung der TACE als Standardtherapie im BCLC-Stadium B sowie mögliche Unterteilungen des Tumorstadiums sind zu überdenken. Im BCLC-Stadium C sehen wir einen signifikanten Überlebensvorteil der Sorafenibtherapie gegenüber palliativen Therapieoptionen im frühen Verlauf.

7. Summary

This doctoral thesis investigates the treatment and management of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) at the University Hospital Hamburg-Eppendorf (UKE) from 01.01.2008 until 31.12.2012 with regards to the first treatment and the duration of survival. The main focus was on the comparison of the outcome of treatments given at each staging point in relation to the recommended therapies by the AASLD and EASL EORTC guidelines [2010 and 2012 respectively].

The UKE is a German tertiary referral center. During the time of investigation, the staging system of choice was the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification. We collected data from 607 patients diagnosed with HCC, of which 504 were first diagnosed at the UKE. Sufficient follow-up data was available for 398 patients. 57.74 % of the patients were treated according to the current AASLD and EASL-EORTC guidelines. Our findings suggest a statistically significant favorable median survival in patients with BCLC stage A and C treated according to these guidelines. Furthermore, patients with BCLC stage A, who underwent liver transplantation, had a statistically significant favorable outcome compared to resection or RFA. Patients with BCLC B had no significantly longer survival when treated according to the guidelines in comparison to patients who were treated with different therapies. In this sub-cohort, a statistically significant improved median survival was observed when comparing invasive, curative treatments to treatment according to the guidelines. For patients with BCLC D no significant difference was found for treatment according to the guidelines compared to other treatments. Note that the number of patients treated in this cohort is too small to draw reliable conclusions.

These results suggest liver transplantation as the most favorable primary treatment for patients with BCLC stage A, followed by resection or RFA if transplantation is not possible. For patients with BCLC B we recommend patient-oriented, individualized treatment decisions including evaluation for curative options. Furthermore, investigations regarding TACE as primary treatment as well as possible subdivisions of this tumorstage should be considered. Patients with BCLC stage C were found to have a favorable outcome when taking Sorafenib.

8. Abkürzungsverzeichnis

AASLD.....	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP.....	α -Fetoprotein
AIH.....	Autoimmunhepatitis
AKT.....	Protein Kinase B
ALT.....	Alanin-Aminotransferase
BCLC.....	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI.....	Body-Mass-Index
BSC.....	Best Supportive Care
CCA.....	Cholangiokarzinom
CE.....	Contrast Enhanced
CED.....	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CLIP.....	Cancer of the Liver Italian Program
COPD.....	chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
CT.....	Computertomographie
DGVS.....	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
EASL-EORTC.....	European Association for the Study of the Liver – European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
ELTR.....	European Liver Transplant Registry
ERK.....	extracellular signal-regulated kinases
et al.....	et alii (und andere)
FU.....	Follow-up
HBe-Antigen.....	Hepatitis B e-Antigen
HBV.....	Hepatitis-B-Virus
HCC.....	hepatozelluläres Karzinom
HCV.....	Hepatitis-C-Virus
HIV.....	humanes Immundefizienz-Virus
i. S.....	im Serum
IARC.....	International Agency for Research on Cancer

ICD Code	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGF	insulin-like growth factors
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range
KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
Kum.	Kummulativ
Lost to FU	Lost to Follow-up
LT	leitliniengerechte Therapie
LTX	Lebertransplantation
MAP	mitogen-activated protein
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
n	Größe der Grundgesamtheit
NA	Not Available
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NLT	nicht-leitliniengerechte Therapie
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
p	p-Wert/Signifikanzwert
PAI	percutaneous acetic acid injection
PBC	primär biliäre Cholangitis
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
Q1	Quartil 1
Q3	Quartil 3
RFA	Radiofrequenzablation
RKI	Robert-Koch-Institut

SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
SPSS	Superior Performing Software Systems
Sys	systemische Therapie
TACE.....	transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Node Metastasis
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UNOS	United Network for Organ Sharing
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO.....	World Health Organization
w/o	without

9. Literaturverzeichnis

- Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figier A, De Greve J, Lathia C, Voliotis D, Anderson S, Moscovici M, Ricci S. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointestinal Cancer Research*. 2011; 4: 40-44.
- Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 1384-1391.
- Belghiti J, Carr BI, MD, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. Treatment before Liver Transplantation for HCC. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15, 4: 993-1000.
- Benvegnù L, Fattovic G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, Alberti A. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Cancer*. 1994; 74: 2442–2448.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Löf L, Danielsson Å, Hultcrantz R, Lindgren S, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Granath F, Broomé U. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2002; 36: 321-327.
- Borena W, Strohmeier S, Lukanova A, Bjørge T, Lindkvis B, Hallmans G, Edlinger M, Stocks T, Nagel G, Manjer J, Engelanf A, Selmer R, Häggström C, Tretil S, Concin H, Jonsson H, Stattin P, Ulmer H. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 58,700 adults. *International Journal of Cancer*. 2012; 131: 193-200.
- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Seminars of Liver Disease*. 2012; 32: 348-359.
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42, 5: 1208-1236.

- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD practice guideline. *Hepatology*. 2010; 07: 1-35.
- Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. AASLD practice guideline. *Hepatology*. 2011; 53, 3: 1020-1022.
- Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, Ayuso C. Clinical Decision Making and Research in Hepatocellular Carcinoma: Pivotal Role of Imaging Techniques. *Hepatology*. 2011; 54, 6: 2238-2244.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song TQ, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66.
- Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M. Transarterial Chemoembolisation for unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology*. 2002; 224: 47-54.
- Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher P und Sauerbruch T. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999; 37: 353-365.
- Chang MH, Chen CJ, Lai ES, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shao WY, Chen DS. Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336, 26: 1855-1859.

- Chapman WC, Klintmalm G, Hemming A, Vachharajani N, Majella Doyle MB, DeMatteo R, Zaydfudim V, Chung H, Cavaness K, Goldstein R, Zendajas I, Melstrom LG, Nagorney D, Jarnagin W. Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America: Can Hepatic Resection Still Be Justified? *Journal of the American College of Surgeons*. 2015; 220, 4: 628-637.
- Chen JG, Parkin DM, Chen Q-G, Lu J-H, Shen Q-J, Zhang B-C, Zhu Y-R. Screening for liver cancer: results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *Journal of Medical Screening*. 2003; 10: 204-209.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH for the REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Journal of the American Medical Association*. 2006; 295: 65–73.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Shukui Q, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009; 10: 25-34.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*. Child CG (Hrg.) Saunders, Philadelphia 1964: 50-58.
- Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic Review of Randomized Trials for Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Ablation Therapies. *Hepatology*. 2009; 49, 2: 453-459.
- Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, Oh JK, Park S, Kim YJ, Shin HR, Yoo KY, Park SK. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2010; 128: 176-184.

- Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, Neri D, Boccagni P, Srsen N, D'Amico F, Ciarleglio FA, Bridda A, D'Amico DF. Prospective Validation of the Barcelona Liver Cancer Staging system. *Journal of Hepatology*. 2006; 44: 723-731.
- Czaja AJ. Hepatocellular Carcinoma and Other Malignancies in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2013; 58, 6: 1459-1476.
- Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. α -Fetoprotein and Ultrasonography Screening for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127: 5108-5112.
- D'Avola D, Iñarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Benitp A, Alegre F, Mauleón E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Relation to Treatment across BCLC Stages. *Annals of Surgical Oncology*. 2011; 18: 1964-1971.
- Deutsches Ärzteblatt – Bekanntgabe der Herausgeber. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. 2016; [Online im Internet.] URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2016042122.pdf [Stand: 24.01.2018, 16:30].
- DOI: 10.3238/arztebl.2016.rili_baek_OrgaWIOvLeberTx20161
- Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency Ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan-criteria: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013; 11, 190: 1-9.
- Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, Gellatti U, Portera G, Boffetta P, Nardi G. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case- control study in Italy. *Bresica HCC study*. *Hepatology*. 1997; 26, 3: 579-584.

- Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 155: 323-331.
- El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 1118-1127.
- El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1264-1273.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 126: 460-468.
- ELTR – European Liver Transplant Registry. Patient Survival vs Number of LT Per Patient. N=120,116 (1988-2015). [Online im Internet.] URL: <http://www.eltr.org/Mortality-and-retransplantation.html> [Stand: 14.02.2018, 10:05]
- Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *International Journal of Cancer*. 2011; 128: 2436-2443.
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 908-943.
- Fairbanks KD, Tavill AS. Liver Disease in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: A review. *American Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 103: 2136-2141.
- Fan ST, Poon RTP, Yeung C, Lam M, Lo CM, Yuen WK, Ng KKC, Liu CL, Chan SC. Outcome after partial hepatectomy for hepatocellular cancer within Milan criteria. *British Journal for Surgery*. 2011; 98: 1292-1300.

- Farinati F, Vanin V, Giacomini A, Pozzan, Cillo U, Vitale A, Di Nolfo AM, Del Poggio P, Benvegnù L, Rapaccini G, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Trevisano F. BCLC B stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolisation: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver International*. 2015; 35: 223-231.
- Fattovic G, Stroffolili T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Riskfactors. *Gastroenterology*. 2004; 127: 35-50.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010; 127: 2893-2917.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014; 136: E359-E386.
- Fernandez-Sevilla E, Allard MA, Selten J, Golse N, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Adam R. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Is There a Place for Resection? *Liver Transplantation*; 2017; 23, 4: 440-447.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of Hepatic Nodules 20 mm or Smaller in Cirrhosis: Prospective Validation of the Noninvasive Diagnostic Criteria for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2008; 47, 1: 97-104.
- Forner A, Llovet JM., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2012; 379: 1245-1255.
- Forner A, Bruix J. The Size of the Problem: Clinical Algorithms. *Digestive Diseases*. 2013; 31: 95-103.

- Gallo C, Capuano G, Daniele B, Gaeta GB, Perrone F, Pignata S. Cancer of Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998; 28, 3: 751-755.
- Germani G, Pleguezueo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical Outcomes of Radiofrequency Ablation, Percutaneous Alcohol and Acetic Acid Injection for Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2010; 52: 380-388.
- Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù I, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Chiaramonte M, Trevisani F. Prognosis of untreated Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2015; 61: 184-190.
- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini L, Gasbarrini G. 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: 411–418.
- Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annual Review of Public Health*. 2008; 29: 187-203.
- Ha Y, Shim JH, Kim SO, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29: 787-793.
- Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular carcinoma? *Journal of Hepatology*. 1997; 27: 512-516.
- Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002; 36: 1206–1213.

- Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin. Herold, Köln 2014: S. 546. (2014a)
- Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin. Herold, Köln 2014: S. 535-536. (2014b)
- Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, Dharancy S, Boleslawski E, Truant S, Pruvot FR, Hebbar M, Ernst O, Mathurin P. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 34: 1193-1201.
- Iavarone M, Cabbibo G, Piscagli F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Cammà C, Colobo M on behalf of the SOFIA (SOraFenib Italian Assessment) study group. Field-Practice Study of Sorafenib Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Italy. *Hepatology*. 2011; 54, 6: 2055-2063.
- Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cirrhosis and its Impact on Outcomes. *Hepatology*. 1997; 26, 5: 1138-1142.
- Kapitanov T, Neumann UP, Schmeding M. Hepatocellular Carcinoma in Livercirrhosis: Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolisation – A Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015. Article ID 696120, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/696120>. [Aus dem Internet.] URL: <https://www.hindawi.com/journals/grp/2015/696120/> [Stand: 16.02.2018, 15:06]
- Kew, MC. Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2014; 3: 31-40.
- Lee IC, Chen YT, Caho Y, Huo TI, Li CP, Su CW, Lin HC, Lee FY, Huang YH. Determinants of Survival After Sorafenib Failure in Patients with BCLC – C Hepatocellular Carcinoma in Real-World Practice. *Medicine*. 2015; 94, 14: 1-10.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032/053OL. [Online im Internet.] URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf [Stand: 24.01.2018, 17:30]

- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Della Pina C, Lera J, Bartolozzi C. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2005; 234: 961-967.
- Liu Y, Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Management. *Environmental Health Perspectives*. 2010; 118, 6: 818-824.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Radio-frequency Ablation versus Ethanol Injection. *Radiology*. 1999; 210: 655-661.
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS. Hepatocellular Carcinoma: Radio-Frequency Ablation of medium and Large Lesions. *Radiology*. 2000; 214: 761-768.
- Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gezelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study. *Radiology*. 2003; 226: 441-451.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Diseases*. 1999; 19: 329-338. (1999a)
- Llovet JM, Bruix J. Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolisation improves Survival. *Hepatology*. 2003; 37, 2: 429-442.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat Analysis of Surgical Treatment for Early Hepatocellular Carcinoma: Resection versus Transplantation. *Hepatology*. 1999; 30, 6: 1434-1440. (1999b)
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Bruix J. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2002; 356, 18: 1734-1739.

- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona Approach: Diagnosis, Staging and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*. 2004; 10, 2: 115-120.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 378-390.
- Maida M, Orlando E, Cammà C, Cabibbo G. Staging Systems of Hepatocellular Carcinoma: A Review of Literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20, 15: 4141-4150.
- Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azuay D. Influence of Preoperative Transarterial Lipiodol Chemoembolisation on Resection and Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Patients with Cirrhosis. *Annals of Surgery*. 1997; 226, 6: 688-703.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005; 41: 707-16. (2005a)
- Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, Tobacco and obesity are synergistic risk factors of hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2005; 42: 218-224. (2005b)
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334, 11: 693-699.
- Mazzaferro V, Bhoorie S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis of 15 Years of Experience. *Liver Transplantation*. 2011; 17: 44-57.
- Morgan TK, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127: 87-96.

- Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42S: 206-210.
- Ogasawara A, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Saito T, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, Kanai F, Yokosuka O. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. *Investigational New Drugs*. 2015; 33, 3: 729-739.
- Okada S. Local Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Liver Disease*. 1999; 19, 3: 323-328.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982; 5: 649-655. Übersetzt nach: URL: http://flexikon.doccheck.com/de/Performance_Status, [Stand: 07.02.2018, 11:21]
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to Treatment. Study of 850 Patients. *Cancer*. 1985; 56, 4: 918-928.
- OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. Liver Kaplan-Meier Graft Survival Rates For Transplants Performed: 2008 – 2015. Based on OPTN data as of February 9, 2018. [Online im Internet.] URL: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#> [Stand: 14.02.2018, 09:58]
- Olivieri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial(Chemo)Embolisation for unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2011; 3: Art. No.: CD004787. DOI: 10.1002/14651858.CD004787.pub2.
- 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. *American Journal of Gastroenterology*. 2009; 104: 514-524.

- Ozturk M, Bressac B, Puisieux A, Kew M, Volkmann M, Bozcall S, Mura JB, de la Monte S, Carlson R, Blum H, Wands J, Takahashi H, von Weizsacker F, Galun E, Kar S, Carr BI, Schroder CH, Erken E, Varinli S, Rustgi VK, Prat J, Toda G, Koch HK, Liang XH, Tang ZY, Shouval D, Lee HS. P53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet*. 1991; 338: 1356-1359.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 2006; 118: 3030-3044.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics 2002*. CA: Cancer Journal for Clinicians. 2005; 55: 74-108.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*. 2006; 45: 529-538.
- Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, Schulze-Bergkamen H, Litwin T, Reuner U, Hefter H, Schemmer P, Członkowska A, Schirmacher P, Stremmel W, Cassiman D, Weiss KH. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver International*. 2015; 35: 1615-1622.
- Pinter M, Sieghart W, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, Weissmann A, Kornek G, Matejka J, Stauber R, Buder R, Grünberger B, Schöniger-Hekele M, Müller C, Peck-Radosavljevic. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 34: 949-959.
- Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of Conducting a Randomized Control Trial for Liver Cancer Screening: Is a Randomized Controlled Trial for Liver Cancer Screening Feasible or Still Needed? *Hepatology*. 2011; 54, 6: 1998-2004.

- Proneth A, Zeman F, Schlit HJ, Schnitzbauer AA. Is Resection or Transplantation the ideal Treatment in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis if both Are Possible? A Systematic Review and Metaanalysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2014; 21: 3096-3107.
- Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *Life Sciences*. 2013; 92: 3-9.
- Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2009; 50, 6: 1142-1154.
- Raoul JL, Sangro B, Forer A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving Strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolisation. *Cancer Treatment Reviews*. 2011; 37: 212-220.
- Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, Schwartz M, Han G, Izzo F, Chen M, Blanc JF, Johnson P, Kudo M, Roberts LR, Sherman M. The Role of Hepatic Resection in the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Hepatology*. 2015; 62, 2: 440-51.
- Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2013; 9. Ausgabe.
- Roberts EA, Schilsky ML. A Practice Guideline on Wilsons Disease. *Hepatology*. 2003; 37, 6: 1475-1492.
- Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, Massironi S, Della Corte C, Ronchi G, Rumi MG, Biondetti P, Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010; 59: 638-644.
- Sawatzki M, Semela D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. *Tumordiagnostik und Therapie*. 2012; 33: 10-13.

- Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T for the AASLD. Screening for Hepatocellular Carcinoma: The Rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases Recommendations. *Hepatology*. 2012; 56, 3: 793-796.
- Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Terano A. Percutaneous Ethanol Injection Therapy for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 1990; 154: 947-951.
- Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, Koike K. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver International*. 2012; 32, 9: 1434-1442.
- Siegel AB, Zhu AX. Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*. 2009; 115, 24: 5651-5661.
- Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JAC, 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: 1592-1596.
- Simonetti RS, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Digestive Diseases and Sciences*. 1991; 36: 962-972.
- Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RF. Meta-analysis: the impact of oral-antiviral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 38: 98-106.
- Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risks for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treatment Reviews*. 2007; 33: 437-447.
- Stoot JHMB, Coelen RJS, De Jong MC, Dejong CHC. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB*. 2010; 12: 509-522.

- Tai WT, Chu PY, Shiau CW, Chen YL, Li YS, Hung MH, Chen LJ, Chen PL, Su JC, Lin PY, Yu HC, Chen KF. STAT3 Mediates Regorafenib-Induced Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014; 20, 22: 5768-5776.
- Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*. 2005; 103, 6: 1201-1208.
- Thattil R, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic patients with Wilson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19, 13: 2110-2113.
- Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, de Knegt RJ, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HLA. Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Hepatitis C Cirrhosis and Diabetes mellitus. *Hepatology* 2008; 47, 6: 1856-1862.
- Vitale A, Burra P, Frigo AC, Trevisani F, Farinati F, Spolverato G, Volk M, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabbibo G, Felder M, Gasbarrini A, Sacco R, Foschi FG, Missale G, Morisco F, Baroni GS, Virdone R, Cillo U. Survival benefit of liver resection for patients with hepatocellular carcinoma across different Barcelona Clinic Liver Cancer stages: A multicentre study. *Journal of Hepatology*. 2015; 62: 617-624.
- Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival Comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early / early stage hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: 412-418.
- Wege H, Arnold D. Systemtherapie des Leberzellkarzinoms. *Der Onkologe*. 2012; 7: 602-610.
- Werner T, Hinrichs B, Moharram-Zadeh A, Sauer J, Schmidt K, Schulze K, Ittrich H, Adam G, Sterneck M, Achilles EG, Nashan B, Lohse AW, Wege H. Ätiologie, Diagnostik und Therapie von Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC) am Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) von 2008 bis 2012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016; 54 – KV 300.

- White D, Kanwal F, El-Serag HB. Association between Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Carcinoma based on a systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10: 1342-1359.
- Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2010; 29: 4989-5005.
- Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg). *TNM. Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH, Weinheim 2010: S. 104-106.
- Wu HC, Santella R. The Role of Aflatoxins in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatitis Monthly*. 2012; 12, 10 HCC: e7238.
- Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, Maeda H, Matsuo K, Nishida N, Aramaki T, Anai H, Koura S, Oikawa S, Watanabe K, Yasumoto T, Furuichi K, Yamaguchi M. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolisation. *Japanese Journal of Radiology*. 2014; 32: 260-265.
- Yang WS, Va P, Bray F, Gao S, Gao J, Li HL, Xiang YB. The Role of Pre-Existing Diabetes Mellitus on Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Prognosis: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE*. Published 21.12.2011. [Online im Internet.] URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027326> [Stand: 16.02.2018, 14:29]
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma; Expansion of the Tumor Size Limits does not Adversely Impact Survival. *Hepatology*. 2001; 33, 6: 1394-1403.
- Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Validation of the UCSF-Expanded Criteria Based on Preoperative Imaging. *American Journal of Transplantation*. 2007; 7: 2587-2596.

- Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison M, Heneghan MA. Evaluation of Risk Factors and the Development of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: Implications for Follow-up and Screening. *Hepatology*. 2008; 48, 3: 863-870.
- Yin L, Li H, Li AJ, Lau WY, Pan ZY, Lai ECH, Wu MC, Zhou WP. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolisation for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: A RCT. *Journal of Hepatology*. 2014; 61: 82-88.
- Yopp A, Marrero JA, Singal AG. Expansion of Criteria for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma: Better Patient Selection or a Slippery Slope? *Annals of Surgical Oncology*. 2017; 24:1758–1760.
- Zenouzi R, Weismüller TJ, Hübener P, Kornelius Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lenzen H, Manns MP, Lohse AW, Schramm C. Low Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 12: 1733-1738.
- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2004; 130: 417–422.
- Zhao Y, Cai G, Zhou L, Liu L, Qi X, Bai M, Li Y, Fan D, Han G. Transarterial Chemoembolization in hepatocellular carcinoma with vascular invasion or extrahepatic metastasis: A systematic review. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013; 9, 4: 357-364.
- Zhao JJ, Yan T, Zhao H, Zhou JG, Huang Z, Zhang YF, Li Y, Li ZY, Bi XY, Cai JQ. Evaluation of Eight Different Clinical Staging Systems Associated with Overall Survival of Chinese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Chinese Medical Journal*. 2015; 128: 316-321.

Zheng J, Kuk D, Gönen M, Balachandran VP, Kingham TP, Allen PJ, D'Angelica MI, Jarnagin WR, DeMatteo RP. Actual 10-Year Survivors After Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2017; 24: 1358-1366.

Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rank-Test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007; 132: e39-e41.

10. Danksagung

Für ihre Hilfe bei der Entstehung dieser Disseration möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Henning Wege, stellvertretender Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, und Herrn Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse, Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik herzlich bedanken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch meinen Betreuern Dr. med. Tobias Werner und Dr. med. Kornelius Schulze, die mich bei der Umsetzung und Bearbeitung der Thematik tatkräftig unterstützten, sowie meinen Mitdoktoranden Adib Moharram-Zadeh, Jennifer Sauer und Kristin Schmidt.

Des Weiteren danke ich herzlich für die inhaltliche und moralische Unterstützung durch Catharina Escales, Gisela Fanselow-Hinrichs, Martin Hinrichs, Nils Hinrichs, Tim Hinrichs, Yanling Ouyang, Filmon Semere, Barbara Schunicht und Van Dai Vo Chieu.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen zensiert.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg, den 06.04.2018

Britt Anni Eva Hinrichs