Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Lippert)

Wertigkeit der Tumormarker Chromogranin A und Alpha-Fetoprotein in der Erfolgsbeurteilung der interventionellen Therapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Philip Büschel
aus Regensburg

Magdeburg 2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Büschel, Philip:
Wertigkeit der Tumormarker Chromogranin A und Alpha-Fetoprotein in der Erfolgsbeurteilung der interventionellen Therapie des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms - 2013. - 79 Bl.: 16 Abb., 11 Tab., 1 Anl.

Kurzreferat

Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie wurden Chromogranin A (CgA) und AFP-Werte von insgesamt 33 Patienten mit inoperablem HCC, die eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine Brachytherapie (CTGB) Ihrer Tumoren erhielten, bestimmt und ausgewertet.

Die Tumormarker wurden in den vorliegenden Analysen in Zusammenhang mit Überlebenszahlen und bildgebenden Befunden gesetzt. Des Weiteren erfolgten multivariate Analysen zur Prüfung der Wertigkeit von Chromogranin A und AFP, um den Erfolg der Therapiemethoden zu beurteilen. Die Patienten wurden definitionsgemäß in die gängigen Krankheitsklassifikationen des HCC nach CLIP und BCLC eingeordnet, um einen Vergleich der Überlebensdaten mit größeren Studien möglich zu machen.

AFP konnte tendenziell als Therapieerfolgsmarker für die interventionelle Behandlung des HCC in den durchgeführten Untersuchungen dienen, während Chromogranin A lediglich eine schwache Korrelation zum Krankheitsprogress zeigt.

Die Überlebensdaten der Patienten waren in beiden Patientengruppen vergleichbar auch im Hinblick auf die beiden Behandlungsarten TACE und CTGB. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden. CgA zeigte sich dem AFP in den durchgeführten Untersuchungen unterlegen.

Schlüsselwörter

hepatozelluläres Karzinom - transarterielle Chemoembolisation - Brachytherapie - Chromogranin A - Alpha-Fetoprotein - CLIP - BCLC

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	**9**
1.1	Das hepatozelluläre Karzinom	9
1.1.1	Epidemiologie	9
1.1.2	Ätiologie	11
1.2	Diagnostik	13
1.2.1	Klinisches Bild	13
1.2.2	Tumormarker	14
1.2.2.1	Alpha-Fetoprotein	14
1.2.2.2	Chromogranin A	15
1.2.2.3	Weitere Tumormarker	17
1.2.3	Bildgebung	18
1.2.3.1	Sonographie und Kontrastmittelsonographie	18
1.2.3.2	Computertomographie (CT) und Magnetresonanz-tomographie (MRT)	19
1.2.3.3	Angiographie und ^{18}Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (^{18}FDG-PET)	20
1.2.4	Tumorbiopsie	20
1.3	Stadieneinteilung und Prognose des HCC	21
1.3.1	TNM-Klassifikation	21
1.3.2	UICC-Klassifikation	22
1.3.3	Child-Pugh-Klassifikation	23
1.3.4	Okuda-Klassifikation	24
1.3.5	Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) - Score	24
1.3.6	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) - Klassifikation	25
2	**Zielsetzung**	**28**
3	**Material und Methoden**	**29**
3.1	Studiendesign	29
3.2	Probanden	29
3.2.1	Rekrutierung	29
3.2.2	Einschlusskriterien	30
3.2.3	Ausschlußkriterien	30
3.3	Studienablauf	31
3.4	In der Studie angewandte Therapien	32
3.4.1	Transarterielle Chemoembolisation	32
3.4.2	Brachytherapie	34
3.5	Bestimmung der Tumormarker	35
3.5.1	Vorbereitung der Proben und angewendete Techniken	35
3.5.2	Messprinzip AFP	35
3.5.3	Messprinzip CgA	36
3.6	Statistik	36
4	**Ergebnis**	**38**
4.1	Zusammensetzung der Patienten und Gruppenverteilung	38

4.2	Patientencharakteristika	38
4.2.1	Charakteristika aller Probanden	39
4.2.2	Charakteristika nach Therapiegruppen	39
4.2.3	Tabellarische Übersicht zu 4.2.1 und 4.2.2	40
4.3	Wertigkeit von CgA in der Erfolgskontrolle von TACE und CTGB	41
4.3.1	CgA-Werte der Patientengruppen	41
4.3.2	Korrelation zwischen CgA-Wert und Tumorprogress	43
4.4	Wertigkeit von AFP in der Erfolgskontrolle von TACE und CTGB	45
4.4.1	AFP- Werte der Patientengruppen	45
4.4.2	Korrelation zwischen AFP-Wert und Tumorprogress	48
4.5	Überlebenszahlen der Patienten	49
4.5.1	Überlebensrate aller Patienten	49
4.5.2	Überlebensrate nach Therapiearten	51
4.5.2.1	TACE	51
4.5.2.2	CTGB	52
4.5.2.3	Vergleich	53
4.5.3	Überleben in Relation zu BCLC- und CLIP-Klassifikation	53
4.5.3.1	BCLC	53
4.5.3.2	CLIP	54
5	**Diskussion**	**57**
5.1	HCC als weltweites Krankheitsbild	57
5.2	Einordnung des Patientenguts und Untersuchungsthematik	57
5.3	Diagnostik und Therapie des HCC	58
5.4	Therapieart TACE und CTGB	59
5.5	Wertigkeit von AFP als Erfolgsmarker bei den lokoregionären Therapien TACE und CTGB	60
5.6	Wertigkeit von CgA als Erfolgsmarker bei den lokoregionären Therapien TACE und CTGB	61
5.7	Überleben	62
6	**Zusammenfassung**	**63**
7	**Literaturverzeichnis**	**65**
8	**Danksagung**	**74**
9	**Erklärung**	**75**
10	**Darstellung des Bildungsweges**	**76**
11	**Anhangverzeichnis**	**77**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Risikofaktoren zur Entwicklung eines HCC	12
Abbildung 2	Das BCLC-Staging-System	26
Abbildung 3	schematische Darstellung des Behandlungsablaufs und der Blutentnahmen	32
Abbildung 4	CgA-Werte aller Patienten über den Beobachtungszeitraum	42
Abbildung 5	CgA-Werte der TACE-Patienten über den Beobachtungszeitraum	42
Abbildung 6	CgA-Werte der CTGB-Patienten über den Beobachtungszeitraum	43
Abbildung 7	Multivariate Analyse zum Verlauf CgA nach Krankheitsentwicklung	45
Abbildung 8	AFP-Werte aller Patienten über den Beobachtungszeitraum	46
Abbildung 9	AFP-Werte der TACE-Patienten über den Beobachtungszeitraum	46
Abbildung 10	AFP-Werte der CTGB-Patienten über den Beobachtungszeitraum	47
Abbildung 11	Multivariate Analyse zum Verlauf AFP nach Krankheitsentwicklung	49
Abbildung 12	Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HCC	50
Abbildung 13	Gesamtüberleben nach Therapiebeginn	51
Abbildung 14	Gesamtüberleben ab Therapiebeginn getrennt nach Behandlungsart	52
Abbildung 15	Gesamtüberleben in der BCLC-Klassifikation B und C	54
Abbildung 16	Gesamtüberleben in der CLIP-Klassifikation	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Neuerkrankungen HCC weltweit, absolute Zahlen	11
Tabelle 2	Tumormarker für das HCC	17
Tabelle 3	TNM-Klassifikation des HCC	22
Tabelle 4	UICC-Stadien des HCC	23
Tabelle 5	Klassifikation der Leberzirrhose nach Child-Pugh	23
Tabelle 6	Okuda-Klassifikation	24
Tabelle 7	Berechnung des CLIP-Score	25
Tabelle 8	ECOG-Klassifikation des Performance Status	26
Tabelle 9	Patientenrekrutierung	38
Tabelle 10	Patientencharakteristik	40
Tabelle 11	Überleben in den CLIP-Stadien	55

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	Alpha-Fetoprotein
AL	Afterloading
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CC	Cholangiokarzinom, auch cholangiozelluläres Karzinom
CgA	Chromogranin A
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CTGB	Computertomography guided brachytherapy
ELISA	Enzyme-linked Immunoassay
F	French
HBV	Hepatitis - B - Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis - C - Virus
HDV	Hepatitis - D - Virus
HR	Hazard Ratio
kD	Kilo Dalton
LZ	Leberzirrhose
n.b.	nicht berechenbar
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
PD	Progressive Disease
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PR	Partial Response
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stable Disease
TACE	Transarterial chemoembolization
U/l	Units pro Liter
U/min	Umdrehungen pro Minute

1.Einleitung

1.1 Das hepatozelluläre Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört neben dem Cholangiokarzinom (CC) und seltener vorkommenden Zystadenokarzinom, Angiosarkom und Hepatoblastom - ein seltener maligner Tumor bei Kindern - zu den primären Lebertumoren. Diese repräsentieren die fünfthäufigste Tumorkategorie bei Männern (522.000/Jahr) und die siebthäufigste bei Frauen (226.000/Jahr) weltweit (Ferlay et al. 2010). Die geschätzte Anzahl aller karzinombedingter Todesfälle liegt zwischen 500.000 und 1.000.000 pro Jahr, hieraus resultieren etwa 600.000 HCC-assoziierte Todesfälle pro Jahr (Parkin 2000, Parkin et al. 2005).

1.1.1 Epidemiologie

Das HCC ist mit ca. 90% der häufigste primäre Lebertumor mit weltweit steigender Inzidenz, die (s. Tabelle 1) weltweit erheblichen regionalen Unterschieden unterliegt. In Westeuropa werden bis zu 10 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner angenommen, jedoch mit steigender Tendenz. In Nordamerika und Skandinavien werden mit <5/100.000 Einwohner die wenigsten Erkrankungen registriert (Gomaa et al. 2008, Blum 2005).
In ostasiatischen Ländern sind die Erkrankungszahlen weit höher, bis zu 99/100.000 Einwohner in der Mongolei (Jazag et al. 2012).
Im sub-saharischen Afrika besteht ebenfalls eine hohe Inzidenz mit 30-40/100.000 Einwohner.
Diese hohe Inzidenz in den Hochrisikogebieten ist wahrscheinlich bedingt durch eine hohe Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Hepatitis B - Virus (HBV) in den ostasiatischen Ländern. Vornehmlich in Afrika wird das Auftreten von HCC noch verstärkt durch die immer noch niedrigen lebensmittelhygienischen Standards. Diese induzieren ein erhöhtes Vorkommen von Schimmelpilzen der *Aspergillus* spp. (Blonski et al. 2010). Aflaxtoxin B1 als das Haupttoxin der Aspergillen induziert ebenfalls HCC.
Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass eine hohe Einfuhr von Aflatoxin B1 bei chronischer Virushepatitis B das Risiko eines HCC nochmals kumulativ erhöht

(Bruix et al. 2001,Chen et al. 1996, Wang et al. 1996). In diesen Regionen tritt sowohl eine hohe endemische HBV-Durchseuchung als auch eine hohe Aflatoxinbelastung auf (Kirk et al. 2006).

Das HCC zeigt unabhängig vom geographischen Auftreten ein weitaus häufigeres Vorkommen bei Männern als bei Frauen. Männer erkranken in Mitteleuropa und Nordamerika etwa zwei- dreimal mal häufiger als Frauen, in Hochrisikogebieten bis zu sechsmal häufiger als Frauen. Die ungesündere Lebensweise von Männern, mit vergleichbar höheren Alkoholinkorporationen und unausgeglichener Nahrungszufuhr ist hierfür mitverantwortlich. In den USA war ein Anstieg des HCC-Auftretens um 80% in den letzten zwei Dekaden von 1,4/100.000 im Zeitraum 1976-1980 auf 2,4/100.000 im Zeitraum 1991-1995 zu verzeichnen. Dieser Anstieg lässt sich mit der migrationsbedingten Ausbreitung der chronischen Virushepatitis C und der zunehmenden Immigrationswelle aus HBV-Endemiegebieten in die Vereinigten Staaten von Amerika erklären (Gomaa et al. 2008). Dabei ist der afro-amerikanische Mann häufiger als der kaukasische Typ betroffen (Di Bisceglie 2002).

Die Inzidenz des HCC steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Der Altersgipfel liegt in den Industrieländern bei etwa 65 Jahren, während in Regionen mit hoher Prävalenz bereits jüngere Erwachsene (40-60 Jahre) gefährdet sind. In den letzten beiden Jahrzehnten zeigt sich auch in den Industrieländern eine Tendenz zum früheren Auftreten der Erkrankung. Das HCC tritt gehäuft bei zirrhotischen Lebererkrankungen auf. Dies lässt sich jedoch nur für die westlichen Industrieländern zu nahezu 90% so bestätigen. Gerade in ostasiatischen Ländern tritt die Erkrankung häufiger in nicht-zirrhotisch verändertem Lebergewebe auf (Okuda et al. 2000, Parikh et al. 2007).

Tabelle 1: Neuerkrankungen HCC weltweit, absolute Zahlen

Neuerkrankungen HCC weltweit			
Jahr	**Gesamt**	**Männlich**	**Weiblich**
1990	437408	316300	121100
2000	564300	398364	165972
2002	714600	504600	210000

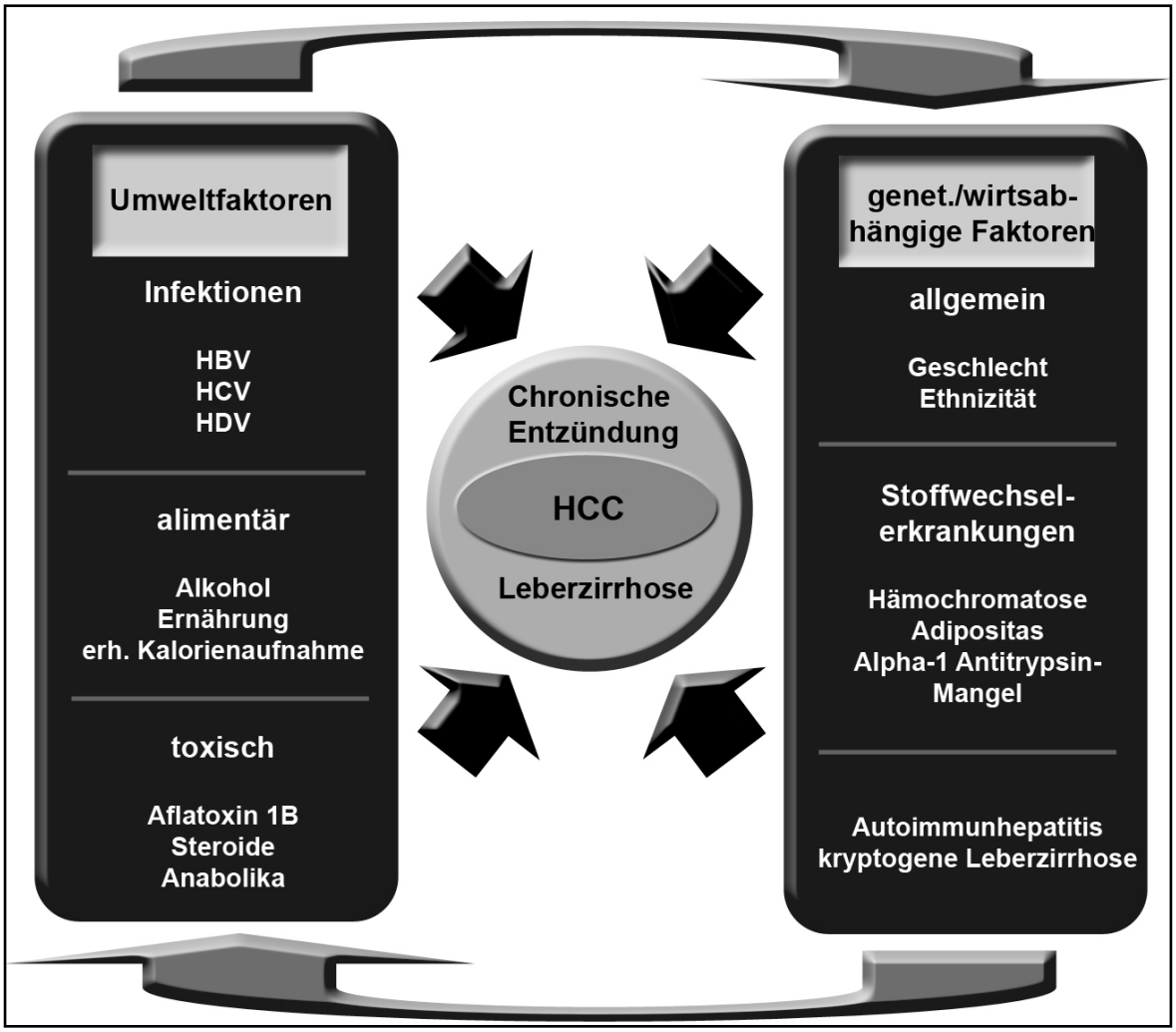
angelehnt an Bosch et al. 2004, Parkin et al. 2001, 2005

Das Disease Control Center Atlanta geht von einer Verdreifachung der Hepatitis-C-Virus-bedingten Todesfälle in der nächsten Dekade aus. Auch wenn hiervon die meisten Fälle dem zirrhosebedingtem Leberversagen und seinen Komplikationen zugerechnet werden müssen, ist dennoch von einem weiteren Ansteigen HCC-bedingter Todesfälle auszugehen (Di Bisceglie 2002).

1.1.2 Ätiologie

Das HCC entsteht durch die Zerstörung der normalen Leberarchitektur auf dem Boden einer chronischen Entzündung oder einer Zirrhose der Leber. Eine Vielzahl von Lebererkrankungen und Toxinen erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines HCC. Jedoch ist eindeutig bewiesen, dass die Leberzirrhose als hauptsächlichster Einzelfaktor HCC induziert. Unabhängig von der Ätiologie der Leberzirrhose wird diese als Präkanzerose angesehen (Evert et al. 2008). Viral induzierte Zirrhosen haben ein höheres Risiko zur Entwicklung eines HCC als nicht viral induzierte Zirrhosen.
Als weitere Ursachen der Entstehung des HCC sind chronische Virushepatitiden, metabolische Hepatopathien wie die Hämochromatose, M. Wilson und der Alpha-1-Antitrypsinmangel sowie chronischer Alkoholabusus und Autoimmunhepatitiden bekannt (Schütte et al. 2009). *Abbildung 1* veranschaulicht die Vielfältigkeit der Faktoren, die über chronische Entzündungsreaktionen oder Zirrhose zu einer Entstehung des HCC führen können.

Abbildung 1: Risikofaktoren zur Entwicklung eines HCC



angelehnt an Schütte et al. 2009

Die chronische Virushepatitis B muss für sich allein als unabhängiger Risikofaktor zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms angesehen werden, auch **ohne vorbestehende Leberzirrhose** (Trevisani et al. 1995, Fattovich et al. 2004).
So bewirkt die hohe Durchseuchung der ostasiatischen Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus bereits zum Zeitpunkt der Geburt das Auftreten des HCC schon in der 5. Lebensdekade, wobei das hepatozelluläre Karzinome in den ostasiatischen Ländern zudem häufiger in nicht zirrhotisch verändertem Lebergewebe vorkommt (Michielsen et al. 2005, Beasley et al. 1981).
Die Exposition gegenüber exogenen Faktoren, wie Aflatoxin B1, Tabakrauch und das in asiatischen Ländern weit verbreitete Kauen von Betel-Nüssen, stellt einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC dar (Chuang et al. 2009, Groopman et al. 1996).

Bei vorliegenden genetisch-bedingten Stoffwechselerkrankungen der Leber, welche durch Umbau- und Fehlmechanismen auch zu einem zirrhotischen Umbau der Leber führen können, erhöht sich das Risiko zur Entwicklung des HCC erheblich (Montalto et al. 2002).
In den Industrieländern findet sich als Folge von Überernährung und Diabetes mellitus die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) als Risikofaktor zur Entwicklung einer Zirrhose und HCC (Montella et al. 2011).
Auch eine in der türkischstämmigen Bevölkerung häufig vorkommende genetische Veränderung im p53-Tumorsuppressorgen scheint in Zusammenhang mit einer Hepatitis B-Infektion die Anfälligkeit zur Entwicklung eines HCC in der türkischen Bevölkerung zu erhöhen (Sümbül et al. 2012).
Als führender Risikofaktor zur Entwicklung eines HCC ist europaweit eindeutig die alkoholinduzierte Leberzirrhose zu nennen. Zur Induktion eines alkoholbedingten zirrhotischen Umbaus der Leber ist der Konsum von ca. 50-70g/d ausreichend. Dies führt zu einem etwa zweifach erhöhten Risiko, ein HCC zu entwickeln. Bei höherer Alkoholzufuhr kann dieses individuelle Risiko auf das sechs- achtfache erhöht sein. Hiebei führt die chronische Entzündungsreaktion der Hepatozyten zu Apoptosen und zu einer beschleunigten Zellproliferation (Kuper et al. 2000, Stickel et al. 2002). Bei gleichzeitig bestehenden weiteren Risikofaktoren, wie viralen Hepatitiden oder erhöhter Einfuhr von HCC-induzierenden Stoffwechsel-metaboliten (Aflatoxin B1, Nitrosamine, Fusselstoffe), entsteht eine lineare Erhöhung des Risikos zur Entwicklung des HCC (Onishi et al. 1982).

1.2. Diagnostik

1.2.1 Klinisches Bild

Wenn überhaupt Symptome auftreten klagen die Patienten über rechtsseitige Oberbauchschmerzen und Schmerzen in der rechten Schulter. Weiterhin können Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Hepatomegalie und Zeichen einer portalen Hypertension auftreten. In seltenen Fällen fällt die Tumorerkrankung erst im Rahmen einer Dekompensation einer bisher nicht diagnostizierten Leberzirrhose auf.

1.2.2 Tumormarker

Maligne transformierte Zellen können zu erhöhten Konzentrationen von Stoffen führen. Diese sind aber kein eindeutiges Zeichen für das Vorhandensein von malignen Zellen, denn unter bestimmten physiologischen Bedingungen kann auch eine erhöhte Serumkonzentration vorkommen. Die diagnostische Spezifität der Tumormarker ist dadurch eingeschränkt, auch weil die Konzentration von vielen Ko-Faktoren beeinflusst wird (Allgaier 2002). Im Folgenden werden die für die se Arbeit relevanten Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) und Chromogranin A (CgA) dargestellt.

1.2.2.1 Alpha-Fetoprotein

AFP ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 70 kD, dessen biologische Funktion bisher nicht ausreichend erklärt werden konnte. AFP ist dem Albumin ähnlich und könnte eine Rolle in der Funktion als Träger verschiedener Liganden wie z.B. Bilirubin, Fettsäuren, Steroide, Schwermetalle, Flavonoide, Östrogene, Dioxin und verschiedener anderer Stoffe spielen (Mizejewski 2002, Terentiev et al. 2006). Erhöhte Serum-AFP-Werte können im Rahmen einer HCC-Erkrankung auftreten. Sie treten jedoch auch häufig bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und Zirrhose auf. In Europa ist das häufigste Risiko, ein HCC zu entwickeln, die alkoholbedingte Leberzirrhose. Diese Patienten können somit aufgrund der fibrotischen Umbauvorgänge in der Leber erhöhte AFP-Werte aufweisen (Chen et al. 2008)

Jedoch sind Sensitivität (39-64%) und Spezifität (76-91%) des AFP limitiert. AFP wird deshalb als alleiniger Screeningmarker für das HCC nicht mehr empfohlen, da insbesondere die Sensitivität bei kleinen Tumoren erniedrigt ist. (Lok et al. 2011, Bruix et al. 2011, Gupta et al. 2003).

Yau et al. haben aber nachgewiesen, dass unter Therapie mit Sorafenib, AFP durchaus als aussagekräftiger Surrogatparameter für den klinischen Verlauf und für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit HCC ist. Eine prädiktive Wertigkeit auf das Overall-Survival konnte nicht signifikant gezeigt werden (Yau et al. 2011).

1.2.2.2 Chromogranin A

Das 49kD grosse Glykoprotein Chromogranin A (CgA), welches in den sekretorischen Vesikeln des endokrinen, neuroendokrinen und nervalen Systems zusammen mit Hormonen und Neurotransmittern gelagert wird, ist bei gesunden Individuen in geringer Konzentration im Serum messbar (Blaschko et al. 1967, Mouland et al. 1994). Auch die Funktion von CgA ist nicht vollständig geklärt. Dennoch bestehen Theorien, entstanden aus Studien der Struktur von CgA, welches eine Ähnlichkeit mit Calcium-bindenden Proteinen aufweist und am exozytotisch-sekretorischen Prozess teilhaben soll (Angeletti 1986). Die überzeugendste Hypothese weist CgA als Vorläufermolekül für biologisch aktive Peptide aus, welche einen sekretorischen Effekt auf vom CgA abgeleitete Peptide haben, die in Zusammenhang mit der Calciumregulation stehen (Deftos et al. 1989, Deftos et al. 1990). CgA hat als wichtiger Tumormarker neuroendokriner Tumore des Gastro-entero-pankreatischen Systems bei hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren einen diagnostischen als auch therapeutischen Stellenwert und gilt als Breitspektrum-Tumormarker beim neuroendokrinen Karzinom (Eriksson et al. 1989, Schürmann et al. 1990, Schürmann et al. 1992).
Das Vorkommen von CgA in Zellen von primären Leberkarzinomen wurde 1993 erstmals publiziert (Roskams et al. 1993). Huang et al. konnten in ihrer Studie das Vorhandensein von CgA in 71,4-75% Ihrer untersuchten HCC-Krebszellen nachweisen (Huang et al. 2000).
Serum-CgA-Werte waren bei 43% von 79 an HCC erkrankten Patienten erhöht, was auf eine neuroendokrine Entdifferenzierung des HCCs hinweisen könnte (Leone et al. 2002).
In einer vergleichenden Studie von Spadaro et al., der Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit HCC verglich, konnte für CgA als Tumormarker des HCC eine Sensitivität von 61% bei einem zu Grunde gelegten Grenzwert von 250ng/ml berechnet werden. Auszugrenzen sind dabei durch Metabolisierung stark veränderte CgA-Werte, wie sie bei hochgradiger Herzinsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz vorkommen können. In dieser Studie lag die Spezifität bei 82%. In der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose waren die Serum-CgA-Werte signifikant niedriger (HCC <-> LZ = $p<0.004$). In der Gruppe der HCC-Patienten

(n=54) war das AFP in lediglich 21% über einem für das HCC relevanten Wert von >200ng/ml (Spadaro et al. 2005).

Falsch erhöht CgA-Werte resultieren aus der Einnahme von Protonenpumpen-inhibitoren. Dies konnte ebenfalls in mehreren Studien gezeigt werden (Raines et al. 2012, Pregun et al. 2011).

Es liegt anhand der vorliegenden Daten nahe, dass insbesondere beim HCC mit Leberzirrhose die Wertigkeit des CgA gleich oder höher als bei AFP sein könnte.

CgA könnte demnach theoretisch als additiver Tumormarker zur frühen Erkennung eines HCC nützlich sein, sofern keine terminale. Niereninsuffizienz oder höhergradige Herzinsuffizienz vorliegen.

1.2.2.3 Weitere Tumormarker

Weitere Tumormarkern mit Relevanz für das HCC sind in Tabelle 2 mit Ihrer Wertigkeit bei Diagnostik und Therapie dargestellt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Tumormarker für das HCC

HCC Marker	Eignung
α-Fetoprotein	Frühdiagnose, Monitoring & Rezidiv
Lens-culinaris agglutinin reactive AFP	Frühdiagnose & Prognose (vaskuläre Invasion und intrahepatische Metastasen
Des-gamma-carboxy-prothrombin	Frühdiagnose, Prognose (frühe Pfortaderinfiltration und Metastasierung
Chromogranin A	Prognose & möglicher Therapieerfolg
α-1-Fucosidase	Frühdiagnose
Glypican-3	Frühdiagnose
P-aPKC$_1$, E-chaderin, β-catenin	Prognose
Human carbonyl reductase	Prognose
Squamous cell carcinoma antigen	Frühdiagnose
Serum proteomics	Frühdiagnose
Golgi protein 73	Frühdiagnose
Vascular endothelial growth factor	Prognose (Metastasenentwicklung)
Hepatocyte growth Factor	Prognose & Rezidiv
Transforming growth factor-β	Krankheitsfortschritt
Serum anti-p53	Prognose (Entdifferenzierung)
Nervous growth factor	Prognose & Krankheitsfortschritt

angelehnt an Malaguarnera et al. 2010

1.2.3 Bildgebung

1.2.3.1 Sonographie und Kontrastmittelsonographie

Die Sonographie steht als kostengünstiges und nicht invasives Verfahren am Anfang der Diagnostik zum Screening eines HCC. Durch die Hinzunahme von AFP als Screeningmarker kann so in Anbetracht der Kosten eine akzeptable Sensitivität bei hoher Spezifität erreicht werden (Otho et al. 1987). Im konventionellen B-Bild können bereits typische Läsionen des HCC abgegrenzt werden. Kleinere HCC-Herde (<3cm) sind meist scharf abgegrenzt und weisen in 50-60% eine „Tumorkapsel“ auf. Insgesamt weisen mehr als die Hälfte der kleineren HCC-Herde eine hypoechogene, ein Drittel eine hyperechogene und der Rest eine isoechogene Binnenstruktur auf (Lencioni et al. 1999). Die fortgeschritteneren HCC werden in 3 typische Formen unterteilt. Der expansiv-noduläre Typ zeigt eine gut ausgebildete Kapsel, die in 60-70% zur Darstellung kommt, innerhalb der Kapsel weist der Tumor eine sog. „Mosaikstruktur“ auf. Der infiltrative Typ erstreckt sich mit zungenförmigen Ausläufern ins umgebende Lebergewebe und infiltriert auch vaskuläre Strukturen. Der selten anzutreffende diffuse Typ zeichnet sich durch multiple kleinere hypoechogene Knoten in der Leber aus, die nicht miteinander verschmelzen (Allgaier et al. 1998, Buscarini et al. 1996).

Durch den Einsatz der Farbdopplersonographie (FDS) und der Powerdopplersonographie (PDS) können arterielle und portale Blutgefäße dargestellt und die maligne Potenz einer fokalen Leberläsion eingeschätzt werden (Toyoda et al. 1997, Kudo et al. 1999). Die PDS ist der FDS überlegen, da beim HCC nicht die exakte Flussrichtung eines Gefäßes, sondern die charakteristischen Gefäßverläufe in Organen und Tumoren auch bei langsamerer Flussgeschwindigkeit dargestellt werden können (Koito et al. 2000). Die Unterscheidung zwischen Regeneratknoten, adenomatösen Hyperplasien und frühen hepatozellulären Karzinomen ist rein sonographisch oft schwierig.

Doch können mit Echosignalverstärkern bzw. Ultraschallkontrastmitteln höhere Detektionsraten erzielt werden als mit nativen Untersuchungstechniken, da neben den Gewebseigenschaften auch die Tumorvaskularisation und das Vorhandensein von Pfortaderthrombosen beurteilt werden können (Rickes et al. 2003). Durch die

Analyse von An- und Abflutung des Kontrastmittels (Real Time Imaging) kann das typische arterielle Perfusionsverhalten des HCCs zur Diagnostik herangezogen werden und so von benignen lebereigenen Tumoren oder malignen eher hypoperfundierten Lebermetastasen differenziert werden (Schuessler et al., 2003; Ignee et al. 2005). Insgesamt spielt die Sonographie eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des HCC. Bezüglich der Entdeckung von kleinen Tumoren ist ihre Sensitivität jedoch niedrig (Kim et al. 2001). Ein weiterer Unsicherheitsfaktor zur sicheren Diagnostik bleibt die, jedem sonographischen Verfahren anhaftende, Patienten- und Untersucherabhängigkeit.

1.2.3.2 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die sensitivsten Standardverfahren sind die dynamische multiphasische Spiralcomputertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) - beide mit Kontrastmittel (Bruix et al. 2012). Die Diagnosestellung kann hier auf der Basis von hämodynamischen Phänomenen erfolgen (arterielle Verstärkung und washout-Phänomen). Die fortschreitende Entwicklung macht für beide Methoden immer schnellere Untersuchungsvorgänge möglich. Eine Präzisierung der CT-Diagnostik wird durch die CT mit arterieller Portographie (CTAP) und hepatischer Arteriographie (CTHA) erreicht, wobei jedoch die Invasivität bei hierfür notwendiger arterieller Kontrastmittelgabe über die Arteria mesenterica superior oder die Arteria hepatica propria ungleich höher als bei herkömmlicher CT-Diagnostik ist. Dennoch ist diese Untersuchungsmethode wegen Ihrer erhöhten Spezifität und Sensitivität gegenüber der Spiral-CT überlegen (Kim et al. 2002, Murakami et al. 1997).

Die mittels leberspezifischem Kontrastmittel (z.B. Gadolinium oder superparamagnetischen Eisenpartikeln) verstärkte MRT kann bei dtl. verlängerter Untersuchungszeit gegenüber der Computertomographie ebenfalls gute Ergebnisse bei der Detektion von HCC-Läsionen erreichen (Choi et al. 2001). Mit der Technik des Diffusion-weighted-Imaging (DWI) kann eine nochmals bessere Information über die hepatozelluläre Funktion und die Dignität von Läsionen entstehen. Das MRT ist gegenüber der Methoden CTAP und CTHA weniger aufwändig und wird inzwischen sehr häufig an deren Stelle angewendet (Murakami et al. 2011).

Beide schichtbildgebenden Verfahren bieten die Möglichkeit der Reproduzierbarkeit in Kontrolluntersuchungen, auch nach lokoregionären oder systemischen Therapien zur Festlegung des Krankheitsfortschritts nach RECIST- oder mRECIST-Kriterien (Lencioni et al. 2010, Edeline et al. 2012, Kawaoka et al. 2012).

1.2.3.3 Angiographie und ^{18}F-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (FDG-PET)

Die Angiographie zur Darstellung der typischen arteriellen Gefäßversorgung von HCC erfordert eine supraselektive Darstellung der arteriellen Leberversorgung und kann in seltenen Fällen in Zusammenhang mit einer geplanten transarteriellen Chemoembolisation (vgl. 3.5.1) für die Diagnostik zielführend sein. Im Rahmen der fortschreitenden Entwicklung der schichtbildgebenden Verfahren ist die Angiographie zur Diagnostik des HCC jedoch in den Hintergrund gerückt.
Das ^{18}F-FDG-PET/CT ist prinzipiell zur Diagnostik und zum Screening des HCC geeignet, die Sensitivität gegenüber den Standardverfahren ist jedoch erniedrigt. Es zeigt jedoch eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Fernmetastasen des HCC (Lee et al. 2012). Aus Kostengründen und da der Mehrnutzen gegenüber anderen schichtbildgebenden Verfahren überschaubar ist, wird diese Untersuchung nur im Einzelfall notwendig sein.

1.2.4 Tumorbiopsie

Können AFP und Bildgebung gemeinsam die Verdachtsdiagnose des HCC nicht ausreichend sichern, so sollte eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen. Diese sollte unter bildgebender Kontrolle mittels Feinnadelpunktion durchgeführt werden. Die Biopsie ist jedoch eine invasive Methode, welche auch bei korrekter Durchführung das Risiko von Komplikationen und die Möglichkeit einer Tumoraussaat über den Stichkanal beinhaltet (Schotman et al. 1999). Insofern sollte dies nur bei in Bildgebung und laborchemisch unklarer Konstellation (AFP <500ng/ml) angestrebt werden (Fornari et al. 1992). In diversen Studien ist die histologische Sicherung mittels Biopsie jedoch häufig als Einschlusskriterium gefordert.

1.3. Stadieneinteilung und Prognose des HCC

Beim HCC führen prädiktive Prognosefaktoren und die unvollständige Kenntnis über den Verlauf des HCC zu einer Vielzahl von Stadieneinteilungen und Klassifikationssystemen. Neben den histopathologischen Klassifikationssystemen (TNM- und UICC-Klassifikation) existieren mehrere Klassifikationssysteme, welche zusätzliche Parameter (Leberfunktion, Ausdehnung, Tumorgrösse, Tumormorphologie, AFP, Pfortaderstatus) beinhalten und somit eine Eingruppierung der Patienten in vergleichbare klinische Therapiestudien ermöglichen. Für die Behandlung des HCC ist dies sehr wertvoll, da ein maßgeschneiderter Therapieplan für die verschiedenen Befundkonstellationen gefunden werden muss.

1.3.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation findet in vielen Bereichen der Onkologie Anwendung. Im Jahr 2010 erfolgte eine Aktualisierung und die Schaffung einer eigenständigen Klassifikation für das HCC. Vorher war das HCC zusammen mit dem Cholangiokarzinom unter dem Überbegriff intrahepatische Karzinome in der TNM-Klassifikation abgebildet.

Für das Lymphknotenstadium gelten die hilären Lymphknoten und die Lymphknoten entlang der V. cava inferior oberhalb der Nierenvenen ohne die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells als regionale Lymphknoten (N1).

Nach WHO erfolgt die Klassifikation in drei Differenzierungsstufen:

- hoch differenziert G1
- mäßig differenziert G2
- gering differenziert G3

Ein vierstufiges Graduierungssystem modifiziert nach Edmondson & Steiner ist ebenfalls gebräuchlich. In *Tabelle 3* findet sich die aktuelle Klassifikation der TNM-Stadien veranschaulicht.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des HCC

TNM	HCC
T1	solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren alle <5cm
T3a	multiple Tumoren >5cm
T3b	multiple Tumoren mit Befall eines größeren Astes der Vena porta oder der Venae hepaticae
T4	Tumor mit Infiltration von Nachbarorganen oder Perforation des viszeralen Peritoneums
N0	keine lokoregionären Lymphknoten
N1	lokoregionäre Lymphknoten
MX	keine Metastasierung
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (mit Lokalisation)

angelehnt an AJCC Cancer Staging Atlas 2010

1.3.2 UICC-Klassifikation

Basierend auf der TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung nach der International union against cancer (UICC) in 4 Hauptstadien nach in *Tabelle 4* genannten Kriterien.

Tabelle 4: UICC-Stadien des HCC

UICC-Stadien			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T3b	N0	M0
IIIc	T4	N0	M0
IVa	jedes T	N1	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

1.3.3 Child-Pugh Klassifikation

Beim HCC wird die Prognose durch die beim HCC meist vorliegende Leberinsuffizienz und den Allgemeinzustand bestimmt, da hieraus eine Therapieanpassung notwendig wird. Ebenso wird bei gleichzeitigem Vorliegen von HCC und Leberzirrhose die Prognose in höhergradigen Zirrhosestadien durch die Leberinsuffizienz bestimmt. Die Einteilung in die Zirrhosestadien wiederum erfolgt nach der Klassifikation von Child-Pugh und greift auf klinische und laborchemische Parameter zurück.

Tabelle 5: Klassifikation der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Enzephalopathie	keine	Grad I/II	Grad III/IV
Aszites	keiner	gering-mittel	deutlich bis massiv

angelehnt an Allgaier et al. 2002

In Summierung der Punkte wird in drei Stadien eingeteilt. 5-6 Punkte entsprechen Stadium A, 7-9 Punkte Stadium B, 10-15 Stadium C. Prozentuale 1-Jahresüberlebensraten für die Stadien A, B und C werden mit 84%, 62% und 42% angegeben.

1.3.4 Okuda-Klassifikation

Die Klassifikation nach OKUDA weist drei verschiedene Stufen auf, wofür Tumorgröße, Aszites, Albumin- und Bilirubinwerte genutzt werden (vgl. *Tabelle 6*). Der Score erkennt verlässlich Patienten in fortgeschrittenen HCC-Stadien. Für die anatomische Tumorausdehnung fehlt jedoch die Präzisierung, weshalb Schwächen des Scores in frühen und mittleren HCC-Stadien bestehen. Dies betrifft insbesondere chirurgische Therapieentscheidungen (Okuda et al. 1985).

Tabelle 6: Okuda-Klassifikation

Punkte	**0**	**1**
Tumorausdehnung	< 50% der Leber	> 50% der Leber
Aszites	nein	ja
Albumin (g/l)	> 3	≤ 3
Bilirubin (mg/dl)	< 3	≥ 3
Stadium I Stadium II Stadium III	0 Punkte 1-2 Punkte 3-4 Punkte	

angelehnt an Allgaier et al. 2002

1.3.5 Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) - Score

Im Jahr 2000 publizierten die CLIP-Investigators einen neuen Score zur Vorhersage von HCC-Patienten, welcher sich in einer Multicenter- als auch in einer Monocenter-Studie den Klassifikationssystemen nach TNM, Okuda und Child-Pugh überlegen erwies (CLIP 2000, Farinati et al. 2000). Die CLIP-Klassifikation beinhaltet das Child-Pugh-Stadium, den AFP-Serumspiegel, Informationen über die Tumormorphologie und die Anzahl der Tumorläsionen

sowie das Vorliegen einer malignen Pfortaderinfiltration. Aus den Variablen errechnen sich Punktwerte (vgl. *Tabelle 7*), die eine verlässlichere Berechnung des Patientenüberlebens gegenüber der Okuda und TNM-Klassifikation erlauben (Nanashima et al. 2005, Ueno et al. 2001).

Tabelle 7: Berechnung des CLIP-Score

Variable	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Child-Pugh Stadium	A	B	C
HCC-Morphologie	solitär und Ausdehnung ≤ 50%	multilokulär und Ausdehnung ≤50%	Infiltrativ oder Ausdehnung > 50%
AFP (ng/ml)	< 400	> 400	
Pfortaderthrombose	nein	ja	

angelehnt an CLIP 2000

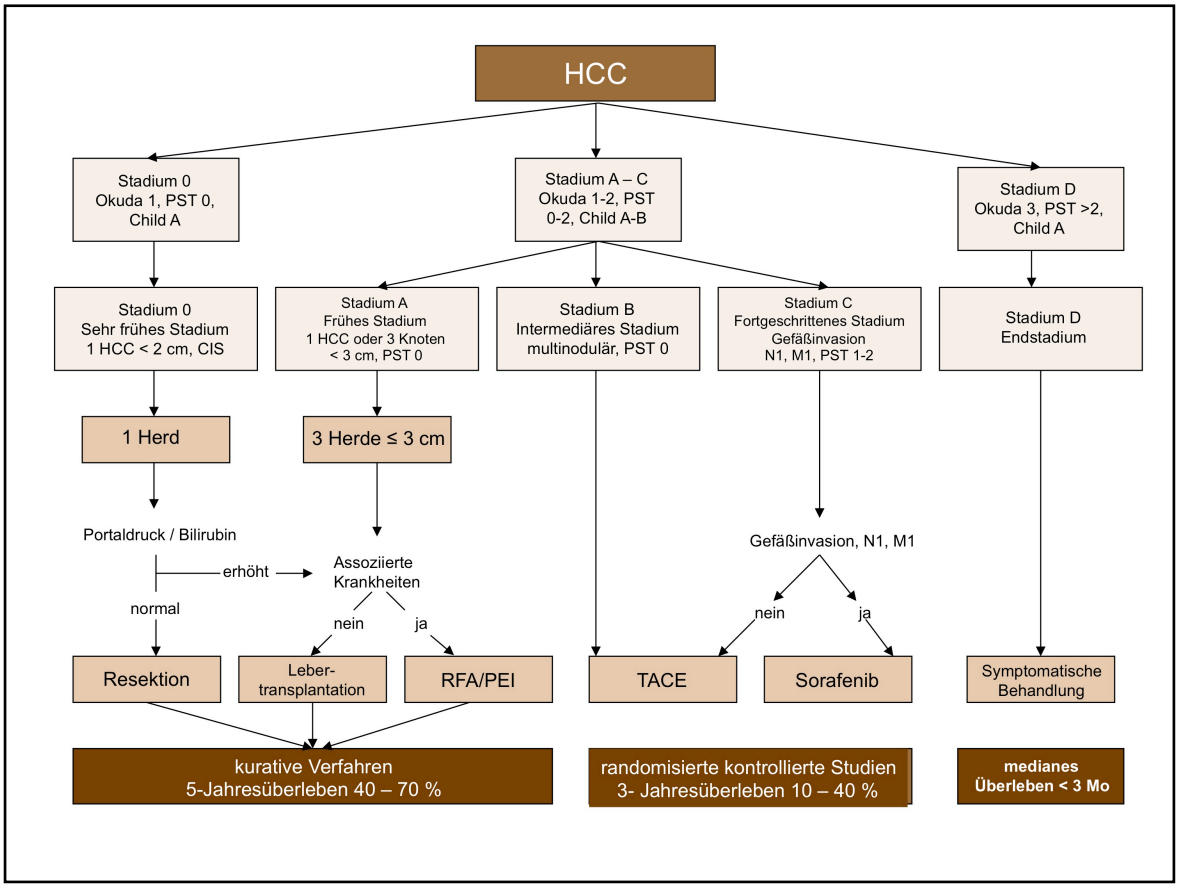
1.3.6 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Das BCLC-Staging-System wurde auf Basis mehrerer retrospektiver Kohortenstudien und randomisierter kontrollierter Studien entwickelt. Das von Llovet et al. implementierte System sieht eine Unterteilung der Patienten in 5 Hauptgruppen vor (vgl. *Abbildung 2*).

Die Einteilung erfolgt anhand von Tumorstadium, Leberfunktion, Child-Pugh-Klassifikation und des „performance status“ (vgl. *Tabelle 8*). Nach erfolgter Einteilung gibt die BCLC-Klassifikation eine Empfehlung zur Durchführung der Therapien anhand der zutreffenden Einstufung.

Patienten in Stadium 0 sind gute Kandidaten für eine Resektion, Patienten in Stadium A mit frühem HCC sind geeignet für radikale Therapien (Resektion, Lebertransplantation, perkutane Therapien). Patienten, deren Krankheitsverlauf weiter fortgeschritten ist, werden Stadium B zugeteilt, mit einem möglichen Benefit von Chemoembolisation (z.B. TACE). Patienten in Stadium C sollten in kontrollierten Studien Chemotherapeutika erhalten.

Abbildung 2: Das BCLC-Staging-System



angelehnt an Llovet et al. 2008

Tabelle 8: ECOG-Klassifikation des Performance Status

PST	Beschreibung
0	normale Aktivität
1	Symptome, aber nahezu vollständig ambulant betreubar
2	manchmal Notwendigkeit zur Bettruhe, Pat. verbringt aber < 50% der Tageszeit im Bett
3	Notwendigkeit > 50% der Tageszeit im Bett zu verbringen
4	Unfähigkeit das Bett zu verlassen

PST = Performance Status, adaptiert nach Sorensen et al. 1993

In der SHARP-Studie, die nach der BCLC-Klassifikation durchgeführt wurde, erhielt eine Therapiegruppe von Patienten im Stadium C bei einer doppelblind-

randomisierten Phase-III-Studie Sorafenib (Nexavar®) versus Placebo. Dabei wurde ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,8 Monaten in der Sorafenib-Gruppe sowie ein signifikanter Vorteil in der Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) von 5,5 gegenüber 2,8 Monaten in einem grossen Patientengut von 602 Patienten bewiesen (Llovet et al. 2008).

Patienten im Endstadium (Gruppe D) mit einer Lebenserwartung von etwa 3 Monaten sollten „best supportive care“ und lediglich symptomatische Therapie erhalten (Pons et al. 2005).

Für die Zukunft ist die Kombinationstherapie von resezierenden mit lokal-ablativen Verfahren und lokal-ablativen Verfahren in Kombination mit Chemotherapeutika Ziel neuer Studien (Llovet et al. 2008).

Das BCLC-Staging-System wird neben der CLIP-Klassifikation als das momentan bedeutendste und am weitesten ausgereifte Behandlungssystem des HCC angesehen (Cillo et al. 2004, Cillo et al. 2006, Hsu et al. 2010)

2 Zielsetzung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms nimmt in westlichen Ländern deutlich zu und verbleibt in den asiatischen Ländern persistierend hoch. In hepatologischen Zentren werden zunehmend Patienten mit HCC auch in fortgeschrittenen Stadien behandelt. Es besteht jedoch kein Konsens über standardisierte Klassifikationen des HCC. Verbesserte interventionelle Therapieverfahren zur Behandlung des HCC existieren, sind jedoch im Vergleich zu anderen Karzinomentitäten in kontrollierten Studien bisher unterrepräsentiert. Zum klassischen Tumormarker AFP gibt es vielfältige Untersuchungen. Lediglich in kleineren Studien werden auch andere Tumormarker etabliert, wobei hier Hinweise auf eine Korrelation von CgA-Erhöhung in Zusammenhang mit dem Vorhandensein eines HCC existieren (Bertino et al. 2012, Malaguarnera et al. 2010, Spadaro et al. 2005, Huang et al. 2000).

In der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Otto-von-Guericke-Universität fand eine Phase-III-Studie zum „Vergleich der Effektivität CT-gesteuerter Brachytherapie (CTGB) gegenüber transarterieller Chemoembolisation (TACE)“ statt (vgl. Anhang). **Im Rahmen dieser Zielsetzung schließt sich die vorliegende Arbeit mit dem Teilziel der Prüfung von CgA und AFP als Marker für die Wertigkeit und Tumorkontrolle beim inoperablen HCC an.**

Methodisch wird versucht, dieser Zielsetzung durch die laborchemische Auswertung der Patientenproben unter Hinzunahme statistischer Auswertungen zur Prüfung der Wertigkeit von Cromogranin A und AFP auf die durchgeführten Prozeduren und deren Erfolg (Überleben / Progress) gerecht zu werden. Das beinhaltet neben der Darstellung der Auswertung der relevanten Patientendaten auch die statistische Auswertung des Gesamtüberlebens sowie die Zeit bis zum Auftreten des Progress (TTP) und des Progress-Free-Survival (PFS).

Besonderes Augenmerk ist auf die Fragen zu richten, ob AFP auch als Gradmesser eines Therapieerfolgs bei der CTGB oder TACE dienen kann und ob CgA gegebenenfalls ähnliche oder bessere Korrelation aufweist.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer prospektiv randomisierten unizentrischen Phase-III-Therapiestudie der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität. Diese Studie trägt den Namen „Phase-III-Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC“ und wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität befürwortet. Diese Studie stand unter der Leitung von Prof. Dr. med. J. Ricke und Prof. Dr. med. G. Gademann. Die Studie wurde der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg am 12.05.2006 vorgelegt und am 28.08.2006 unter EudraCT-Nr: 2005-000569-21 genehmigt. Antrag und Ethikvotum sind dem Anhang beigefügt.
In dieser Studie fanden die notwendigen Untersuchungen und entsprechenden Therapien statt.
Die laborchemischen Untersuchungen der Proben erfolgte in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in der Abteilung für experimentelle operative Chirurgie. Die in dieser Arbeit durchgeführte Bestimmung der Therapieerfolgskontrolle und Wertigkeit von Chromogranin A und Alpha-Fetoprotein beruht auf den - wie vorstehend geschildert - gewonnenen Daten.

3.2 Patienten

3.2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die gastroenterologische und chirurgische Ambulanz der Universitätsklinik Magdeburg. Im interdisziplinären Ansatz wurden Patienten mit chirurgisch nicht resektablem hepatischen Befall eines HCC für die Studie ausgewählt.

3.2.2 Einschlusskriterien

Die unterschriebene Einverständniserklärung war erstes gemeinsames Einschlusskriterium. Die Patienten wurden entsprechend der Randomisierung für eine der beiden Therapiearten (CTGB und TACE) aufgeklärt und mussten in einem Aufklärungsgespräch der jeweiligen Therapieart zustimmen. Die Diagnose des HCC musste mittels signifikanter AFP-Erhöhung oder kurzfristigem AFP-Anstieg und eindeutiger Bildgebung durch zwei unabhängige Verfahren gesichert sein. Bei diagnostischer Unsicherheit war die histologische Sicherung des Befundes angezeigt. Im Rahmen einer interdisziplinären Absprache zwischen chirurgischer und gastroenterologischer Klinik, erfolgte die Zuweisung in die Studie nach Sicherung der Inoperabilität oder bei bestehenden Kontraindikationen zur Resektion. Weitere Einschlusskriterien waren folgende:

- Karnofsky-Index > 70%
- geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen
- Adäquate Knochenmarksfunktion
  - Leukozyten ≥ 3,0 x 10^9
  - Thrombozyten ≥ 50 x 10^9
- Kreatinin-Clearance < 1,5
- Bilirubin < 3 mg/dl
- Adäquate Kontrazeption für die Dauer der Therapie sowie mindestens 6 Monate danach (nur für prämenopausale Patientinnen)

3.2.3 Ausschlusskriterien

Jedes der folgenden Kriterien führte für sich allein zum Ausschluss der Patienten:

- fehlendes schriftliches Einverständnis oder Ablehnung der Behandlung im Rahmen der Studie
- Pfortaderthrombose auf der Tumorseite
- extrahepatische Metastasierung
- diffus infiltrierende HCC-Manifestation mit mangelhafter Abgrenzbarkeit in der CT
- Child-Pugh Stadium C
- weitere unbehandelte primär maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom

oder Carcinoma in situ der Cervix uteri)
- allgemeine Kontraindikation gegen eine Chemotherapie
- Immunsuppression oder HIV-seropositive Patienten
- aktive Infektion (nach Einschätzung des Untersuchers)
- schwere vorbestehende Neuropathie bzw. Platinallergie
- Schwangerschaft und Stillzeit
- psychiatrische Erkrankung
- Unvermögen, an regelmässigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

3.3 Studienablauf

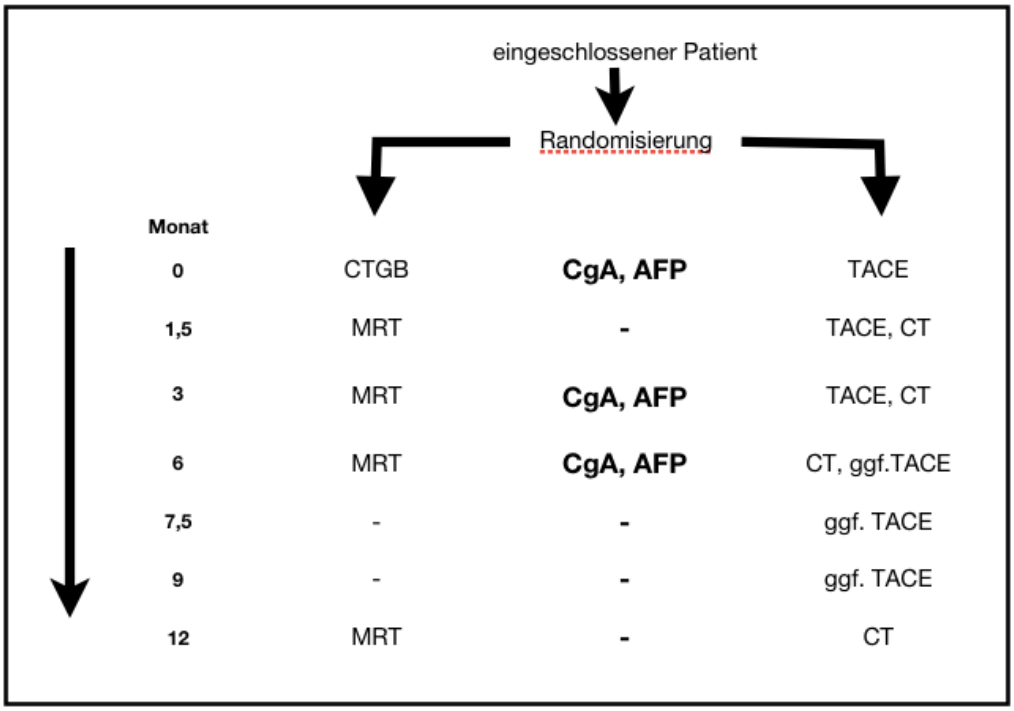
Vor Studieneinschluss erfolgte eine schriftliche und eine mündliche Aufklärung der Patienten durch einen Arzt. Alle Patienten stimmten der Teilnahme an der Studie schriftlich mittels Einwilligungserklärung zu. Die Patienten erhielten eine erklärende Darstellung der Studie zum Verständnis. Das Aufklärungsblatt und die Einwilligungserklärung sind im Anhang beigefügt. Zur Überprüfung der Einschlusskriterien wurden umfangreiche Laboruntersuchungen (s. Anhang) und ein Tumor-Staging durchgeführt. Das Staging umfasste ein CT von Thorax und Abdomen. Sofern der Verdacht auf eine Knochenmetastasierung bestand, wurde diese durch eine Skelettszintigraphie verifiziert. Die Probanden wurden entweder der Therapiegruppe „TACE“ oder der Therapiegruppe „CTGB“ zugeordnet.
Die Behandlung erfolgte nach dem in *Abbildung 3* dargestellten schematischen Studienablauf. Die in dem Behandlungsablauf vorgesehenen Blutentnahmen und CT-Untersuchungen dienten der Kontrolle des Therapieerfolgs.
Die Blutentnahmen für die Bestimmung von CgA und AFP erfolgten zu folgenden Zeiträumen im Rahmen der Kontroll- und Therapietermine:

- vor Beginn der Behandlung,
- nach 3 Monaten,
- nach 6 Monaten.

Um eine Vergleichbarkeit beider Therapiearme in Hinblick auf die Schwere der Tumorerkrankung und dem Outcome in Korrelation zu den erhobenen Parametern setzen zu können, wurden im Follow-Up (6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Intervention) bildgebend die Tumorvolumina anhand CT-Untersuchungen in der TACE-Gruppe und anhand MR-Bildgebung in der CTGB-Gruppe

bestimmt.
Die Berechnung der Tumorlast erfolgte mit OsiriX 3.7.1, Osirix Foundation, USA nach RECIST-Kriterien (Lencioni et al. 2010).

Abbildung 3: schematische Darstellung des Behandlungsablaufs und der Blutentnahmen



3.4 In der Studie angewandte Therapien

Wie bereits ausgeführt, wurden in der Studie die Patienten den Therapiegruppen TACE und CTGB zugeteilt. Nachfolgend werden diese beiden Therapieformen grundlegend und auf die Studie bezogen erläutert.

3.4.1 Transarterielle Chemoembolisation

Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein unter Durchleuchtung durchgeführtes Verfahren zur Behandlung des inoperablen HCC. In bestimmten, ausgewählten Fällen eignet sich das Verfahren auch zur Behandlung von Lebermetastasen neuroendokriner Tumore. Bei diesem Verfahren bewirkt die Gabe eines Embolisats (Lipiodol) in Kombination mit 2 Chemotherapeutika (Cisplatin und Doxorubicin) die Verlangsamung des Blutflusses und die Okklusion

der tumorversorgenden Gefässe (Stase) und führt somit zu einer längeren Verweildauer der Chemotherapeutika am Tumor.
Aufgrund der vorwiegend arteriellen Blutversorgung der HCC-Knoten, die zu fast 80% arteriell gespeist werden, ist die TACE hierfür besonders geeignet. Im Gegensatz dazu wird normales Lebergewebe zu ca. 75% über die Pfortader und nur zu 25% über die Arteria hepatica versorgt.
Unter Lokalanästhesie erfolgte die Punktion der A. femoralis in Seldinger-Technik. Zur Anwendung kamen in der Regel eine 4F- oder 5F-Schleuse. Der Truncus coeliacus und die A. mesenterica superior wurden mittels Kobra- oder Sidewinderkatheter sondiert, um die individuelle Gefäßanatomie des Patienten darzustellen. So konnten möglichst alle tumorversorgenden Arterien sowie deren mögliche Kollateralen dargestellt werden. Das Vorliegen eines arteriovenösen oder arterioportalen Shunts musste ausgeschlossen werden. Eine Pfortader-thrombose auf der Tumorseite galt als absolute Kontraindikation zur Durchführung der TACE .
Abhängig von Tumorgröße, Lokalisation und Gefäßanatomie wurde anschließend die superselektive Platzierung des/der Katheter möglichst am tumorversorgenden Gefäß vorgenommen. Hierfür und zum Einbringen des Chemoembolisats wurden ebenfalls Kobra- oder Sidewinderkatheter verwendet.
Das Chemoembolisat bestand in dieser Studie aus einer Suspension aus Lipiodol, sowie den Chemotherapeutika Cisplatin und Doxorubicin. Die verwendete Dosierungsmenge wurde im Verhältnis von 1:1 in 10ml plus 10 ml Lipiodol verwendet. Vor Entfernung der eingebrachten Schleuse erfolgte eine abschliessende angiographische Kontrolle zur Feststellung, ob die Embolisation zur Reduktion/Stase der Tumordurchblutung geführt hatte. Nach Abdrücken der Punktionsstelle erfolgte die Anlage eines Druckverbandes. Zur Vermeidung von Punktionskomplikationen wird der Druckverband für 24 Stunden bei empfohlener Bettruhe belassen. 24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff wurde eine CT-Kontrolle ohne Kontrastmittel zur Sicherung des Erfolgs und zur weiteren Therapieplanung durchgeführt.
Die TACE wurde entsprechend Studienprotokoll dreimal im Abstand von jeweils sechs Wochen durchgeführt. Abhängig vom Befund und eventuellem Tumorprogress bestand die Möglichkeit einer frühzeitigen Pause oder einer Ausdehnung auf bis zu sechs Sitzungen nach dreimonatiger Therapiepause.

3.4.2 Brachytherapie

Der Wirkmechanismus der Brachytherapie (CTGB) ist die selektive Zerstörung des Zielgewebes durch ionisierende Strahlung. Hierbei kann beta- oder gamma-Strahlung angewandt werden. In der vorliegenden Studie erfolgte die Brachytherapie mit dem gamma-Strahler Iridium 192. Diese ionisierende Strahlenquelle wird nach perkutaner Punktion und Lagekontrolle über Katheter nach Errechnung eines Bestrahlungsplanes in den Tumor eingefahren.
Bei der vorliegenden Studie erfolgte die Brachytherapie unter CT-gesteuerter Lagekontrolle der Katheter. Im Vorfeld wurde mittels eines Planungs-CT ein exakter Bestrahlungsplan anhand der Tumorausdehnung und Lokalisation erstellt. Dabei waren die Lokalisation des Zieltumors und dessen Lagebeziehung zu an die Leber angrenzenden Organen (Magen, Gallenblase, Pankreas, Zwerchfell etc.) beachtet. Unter lokaler Betäubung und zusätzlicher Analgosedierung erfolgte die Punktion des Tumors bzw. der Tumoren unter computertomographischer Sicht und die Einlage der Katheter. Hierfür sind häufig auch bei solitärem Tumor mehrere Katheter notwendig. Über die Katheter wurde die Iridium 192-Strahlenquelle für den berechneten Zeitraum ins Zentrum des Tumors eingefahren. Die Strahlendosis betrug im Zielvolumen etwa 20Gy (15-25Gy). Nach Entfernen der Strahlenquelle und der Katheter erfolgte zur Vermeidung von Punktions-kanalblutungen die Einlage von Hämostyptika. Die Patienten wurden unter stationären Bedingungen überwacht.

3.5 Bestimmung der Tumormarker

3.5.1 Vorbereitung der Proben und angewendete Techniken

Die nach dem Zeitplan gewonnenen Blutproben wurden nach zehnminütiger Zentrifugation bei 4000 U/min bei vier Grad Celsius und Pipettieren von Serum, Plasma und der abgesetzten Zellschicht bei -80 Grad Celsius zur späteren Weiterverarbeitung eingefroren. Für die Bestimmung der Einzelwerte wurden jeweils 96 Proben auf die jeweiligen ELISA-Platten für CgA und AFP aufgebracht.
Die Proben wurden anonymisiert numerisch gekennzeichnet.
Bei der Analyse des Blutes zur Bestimmung des AFP und CgA wurden die unten genannten Enzymimmunotechniken angewandt. Diese Methoden zur qualitativen und quantitativen Erfassung von Antigenen, Haptenen oder Antikörpern zeigen das Ausmaß der immunologischen Reaktion durch den Substratumsatz eines Markerenzyms. Das Enzym ermöglicht einen empfindlichen Nachweis des primären Antigen-Antikörper-Komplexes durch Sichtbarmachen über gefärbte Produkte (photometrische Detektion). Die gebräuchlichsten Abkürzungen sind ELISA für Enzyme-Linked Immunosorbent Assay und EIA für Enzyme Immunoassay.

3.5.2 Messprinzip AFP

Die entsprechend Kap. 3.5.1 vorbereiteten Proben wurden wie folgt aufbereitet:
Die Bestimmung der AFP-Werte erfolgte mit dem **Quantikine® human AFP Immunoassay** der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland. Dieses Kit eignet sich für die quantitative Bestimmung von humanem AFP in Zellkulturen, Serum und Plasma nach Sandwich-Immunoassay-Technik.
Die Proben werden auf eine Mikroplatte, die einen monoklonalen AFP-Antikörper enthält, aufgebracht. So wird das enthaltene AFP zunächst durch den Antikörper gebunden. Nach dem Auswaschvorgang ungebundener Substanzen wird dem Reagens ein enzymgebundener AFP-spezifischer polyklonaler Antikörper zugesetzt. Nach einem weiteren Waschvorgang entsteht durch die Zugabe der Substratlösung nach 30 Minuten eine bei 540nm im Photometer anhand einer Standardkurve ablesbare Extinktion. Diese kann in die Konzentration in der Einheit

ng/ml umgerechnet werden.
Die Bestimmung von AFP erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Labor der Klinik für experimentelle Chirurgie der Universitätsklinik Magdeburg.

3.5.3 Messprinzip CgA

Die entsprechend Kap. 3.5.1 vorbereiteten Proben wurden wie folgt aufbereitet:
Mit dem **Cromogranin A ELISA Kit®** der Firma DAKO Denmark A/S, Glostrup, Dänemark war die quantitative Bestimmung von Cromogranin A in humanem EDTA (oder Heparin-) Plasma möglich. Der Messbereich erstreckte sich von 5 bis 450 U/l. Das Prinzip des ELISA Tests beruhte auch hier auf einer quantitativen Sandwich Immunoassay Technik. Bei dem Chromogranin A ELISA Kit® handelte es sich um ein vereinfachtes Doppelantikörper-Sandwich Assay. Die Proben und mit Peroxidase konjugiertes Anti-Chromogranin A wurden gleichzeitig auf mit Anti-Chromogranin A beschichteten Mikrotiterplatten inkubiert und nach dem vorgegebenen Schema weiterverarbeitet und befundet.
Das Assay verwendete Kaninchenantikörper gegen ein 23kDa C-terminales Fragment von menschlichem CgA. Es entstand so ein chromogenes Substrat, dessen Farbe umso intensiver blau war, je mehr CgA hierin enthalten war. Anhand einer Kalibrierungskurve konnte so die Extinktion der einzelnen Proben bei 450nm im Photometer gemessen werden und so die Werte der Patientenproben durch Interpolation ermittelt werden. CgA wurde in der Einheit U/l umgerechnet.
Die Bestimmung der Einzelwerte von CgA erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit dem Labor der Klinik für experimentelle Chirurgie der Universitätsklinik Magdeburg.

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung der Mitarbeiter des Instituts für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Die Auswertung der Daten erfolgte nach Eingabe mit dem Computerpropramm IBM® SPSS® Statistics Ver.19.0, IBM Inc., Armonk, USA.
Es erfolgte für die klinischen Daten die Errechnung von Medianen und Mittelwerten mit 95%-Konfidenzintervall. Multivariate Analysen unter Berücksichtigung des Progress als Einflussfaktor wurden für die den Zeitpunkten entsprechenden Serumwerte verwendet. Die multivariaten Tests untersuchen, ob es einen Unterschied zwischen den einzelnen berechneten Zellen gibt. Anhand der Pillai-Spur konnten Aussagen zur Overall-Signifikanz getroffen werden. Um die Homogenität der Ergebnisse zu überprüfen, erfolgte die Berechnung nach dem Mauchly-Sphärizitätstest. So konnten über Tests der Innersubjekteffekte (Zeit und Wechselwirkung) und Tests der Zwischensubjekteffekte (Test auf Gruppenunterschiede und Zeit) Tendenzen der Werte in den verschiedenen Zellen gebildet werden. Die Überlebensdaten wurden nach Kaplan und Meier berechnet.
Mit Hilfe der Cox-Regression ließ sich der Einfluss von erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit untersuchen.
Die errechneten p-Werte zeigten die Signifikanz eines Testes auf. Testergebnisse mit p-Werten zwischen 0,01 und 0,05 wurden als signifikant bezeichnet, Werte <0,01 als hochsignifikant. Bei Korrelationen galt ein Korrelationskoeffizient ab 0,7 als ausreichend „straff“ für einen statistisch nachgewiesenen Zusammenhang.
Beginn des Beobachtungszeitraums war der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Der Beobachtungszeitraum der Patienten wurde mit dem Tod des letzten Patienten abgeschlossen, sodass in den Überlebenskurven eine vollständige Aufarbeitung der Überlebenszeit erfolgte.

4 Ergebnis

4.1. Zusammensetzung der Patienten und Gruppenverteilung

Im Zeitraum von Februar 2007 bis November 2008 konnten insgesamt 54 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon wurden 26 Patienten (m / w = 23 / 3) in die CTGB- Gruppe und 28 (m / w = 26 / 2) in die TACE-Gruppe randomisiert. Die erforderlichen Follow-Up-Termine mit Entnahme der Blutproben, die für die Bestimmungen der Marker CgA und AFP nach Therapie unabdingbar waren, wurden nicht von allen Patienten wahrgenommen. So wurden diese Patienten mit fehlenden Serumwerten von den Berechnungen zur Wertigkeit von CgA und AFP und auch von den Berechnungen zu den Überlebenskurven ausgeschlossen. Ebenfalls erfolgte der Ausschluß aus den Berechnungen für die Patienten mit kurz oder langfristig notwendiger Einnahme von PPI.
Für die Therapiegruppe TACE verblieben insgesamt 20 Probanden. Für die Therapiegruppe CTGB verblieben 13 Patienten, die in die Auswertungen einflossen (vgl. *Tabelle 9*).

Tabelle 9: Patientenrekrutierung

TACE	CTGB
26 Pat., m / w = 23 / 3	28 Pat., m / w = 26 / 2
dropout = 6	dropout = 15
n = 20 Pat., m / w = 19 / 1	n = 13 Pat., m / w = 11 / 2

4.2 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika und die Stadieneinteilung erfolgte mit den bei Studieneinschluss erhobenen anamnestischen, klinischen und laborchemischen Eigenschaften.

4.2.1 Charakteristika aller Patienten

Zum Zeitpunkt der ersten Intervention wies die Patientengruppe ein Durchschnittsalter von 68,8 Jahren (54,3 - 81,5Jahre) auf. Bei 18 (=54,4%) der Patienten war die Genese des HCC mit einer langjährigen Alkoholerkrankung verbunden.
Sieben (=21,2%) litten an einer Hepatitis-C induzierten Leberzirrhose. Ein Patient litt an einer chronischen Hepatitis B. Bei den übrigen sieben Patienten war die Genese des HCC nicht eindeutig eruierbar.
26 (=78,8%) der Patienten waren bei Studieneinschluss im Leberzhirrhose-Stadium Child A, die übrigen sieben befanden sich im Stadium Child B. Patienten mit Leberzirrhose Stadium Child C waren von der Studie ausgeschlossen.
Alle Patienten waren dem Okuda-Score II zuzuordnen.
Nach dem CLIP-Score wiesen fünf Patienten den Wert 0 auf, 18 Patienten wiesen Wert 1 auf, acht Patienten den Wert 2 und zwei Patienten Wert 3.
Nach der BCLC-Klassifikation wurden zwei Patienten dem Stadium A, 19 dem Stadium B, 11 dem Stadium C und ein Patient dem Stadium D zugeordnet. Eine tabellarische Aufstellung der vorstehenden Patientencharakteristika zeigt nachstehende *Tabelle 10.*

4.2.2 Charakteristika nach Therapiegruppen

Die Verteilung der Patientencharakteristika nach der Einteilung in die Therapiegruppen ergibt folgendes Bild:
In der TACE-Gruppe waren 13 (=65%) Patienten dem Leberzirrhosestadium Child A zuzuordnen, wohingegen 100% in der CTGB Gruppe diesem Stadium angehörten. Eine Alkoholbedingte Zirrhose lag bei 50% bzw. 61,5% der TACE- bzw. CTGB Patienten vor. Ein Patient in der CTGB-Gruppe litt an einer chronischen Virushepatitis B, 20% der Patienten in der TACE-Gruppe und 23,1% in der CTGB-Gruppe waren mit Hepatitis C infiziert. Im CLIP Score waren sowohl in der TACE, als auch in der CTGB-Gruppe die meisten Patienten dem Wert 1 zuzuordnen (45 vs. 69,2%). Die BCLC-Scores waren am häufigsten ebenfalls einem intermediären Stadium B zuzuordnen, hier waren 65% in der TACE-Gruppe

und 46,2% in der CTGB-Gruppe in dieses Stadium einzuordnen. Die vorstehend ermittelten Ergebnisse finden sich ebenfalls ausführlich in *Tabelle 10.*

4.2.3 Tabellarische Übersicht zu 4.2.1 und 4.2.2

Tabelle 10: Patientencharakteristik

	TACE (n=20)		**CTGB (n=13)**		**Gesamt (n=33)**	
Merkmal	Abs.	Rel. %	Abs.	Rel. %	Abs.	Rel. %
Geschlecht weiblich	1	5	2	15,4	3	9,1
Geschlecht männlich	19	95	11	84,6	30	90,9
Durchschnittsalter	66,4	N/A	72,5	N/A	68,8	N/A
Child A	14	65	13	100	27	78,8
Child B	6	35	0	0	6	21,2
Okuda-Score II	20	100	13	100	33	100
CLIP 0	3	15	2	15,4	5	15,2
CLIP 1	9	45	9	69,2	18	54,5
CLIP 2	7	35	1	7,7	8	24,2
CLIP 3	1	5	1	7,7	2	6,1
BCLC Stadium A	0	0	2	15,4	2	6,1
BCLC Stadium B	13	65	6	46,2	19	57,6
BCLC Stadium C	6	30	5	38,5	11	33,3
BCLC Stadium D	1	5	0	0	1	3,0
C2-Abusus	10	50	8	61,5	18	54,4
Hepatitis C	4	20	3	23,1	7	21,2

4.3 Wertigkeit von CgA in der Erfolgskontrolle von TACE und CTGB

4.3.1 CgA-Werte der Patientengruppen

Die Darstellung des Stoffes wird in in Units pro Liter (U/l) gemessen. Um eine Aussage über die Auswirkung der genannten beiden Therapien auf die Entwicklung des CgA-Werts treffen zu können, wurden 3 Messungen durchgeführt:

- Vor Beginn
- 3 Monaten nach Beginn
- 6 Monaten nach Beginn der Therapie.

Diese Messungen ergaben in den Ausgangswerten unter den einzelnen Patienten stark differierende Ausgangswerte, was die folgenden Diagramme veranschaulichen. *Abbildung 4-6* zeigen die CgA-Werte im Gesamtkollektiv und unterteilt nach Gruppen und werden im Folgenden näher erläutert. Für sämtliche Abbildungen gilt, dass bezüglich der jeweiligen Messung die queren Endmarkierungen Minimum und Maximum darstellen, die Ober- und Unterkante des Boxplots stellen die 25%- und 75%-Quartile der gemessenen CgA-Werte dar. Der Median der gemessenen Werte ist als Querstrich im Boxplot aufgetragen.
Die Gesamtbetrachtung zeigt folgendes:
Vor Beginn der Therapie errechnet sich bei allen Patienten und einem Minimalwert von 18U/l sowie einem Maximalwert von 921U/l ein Median von 228U/l. In der TACE-Gruppe errechnet sich bei Minimalwert 20U/l und Maximalwert 720U/l ein Median von 194U/l. In der CTGB-Gruppe errechnet sich bei Minimalwert 18U/l und Maximalwert 921U/l ein Median von 342U/l.
In der ersten Kontrolle nach 3 Monaten zeigte sich sowohl in der CTGB-Gruppe ein niedrigerer Median (114U/l, Min - Max: 73 - 674U/l) als auch in der TACE-Gruppe (Median 174U/l, Min - Max: 61 - 1068U/l).
Die 2. Kontrolle nach 6 Monaten zeigte für beide Gruppen höhere Werte als zu den beiden vorhergehenden Kontrollen. Der Median in der Kontrolle nach 6 Monaten betrug für das Gesamtkollektiv 192U/l, für die CTGB-Gruppe 122U/l (Min - Max: 21 - 927U/l) und für die TACE-Gruppe 212,5 U/l (Min - Max: 34 - 847U/l).

Abbildung 4: CgA-Werte aller Patienten über den Beobachtungszeitraum

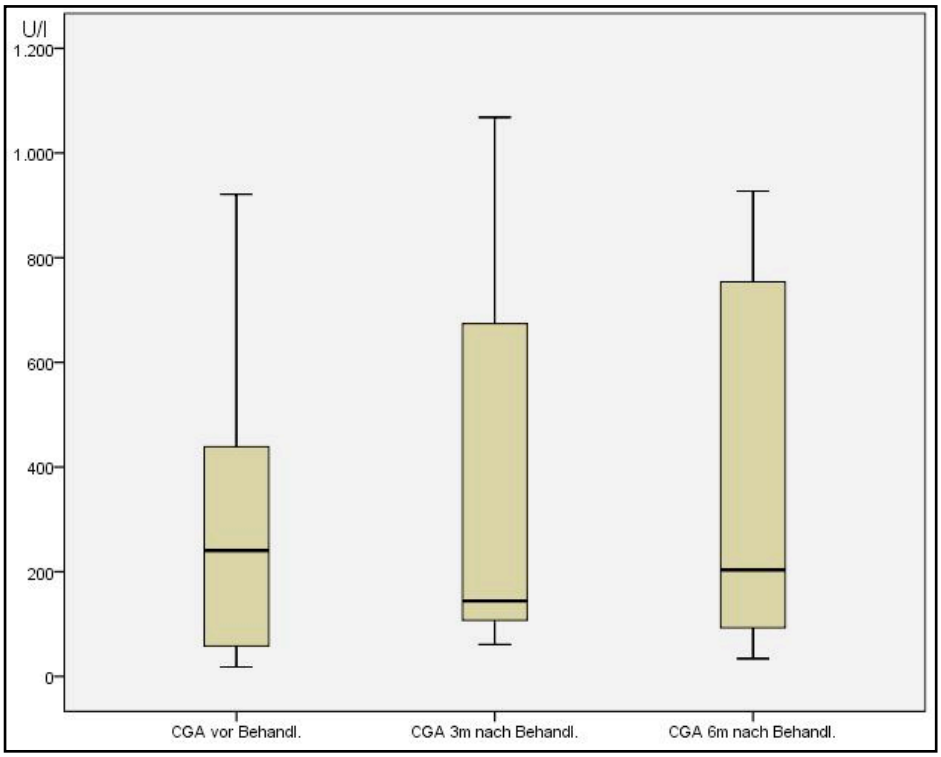


Abbildung 5: CgA-Werte der TACE-Patienten über den Beobachtungszeitraum

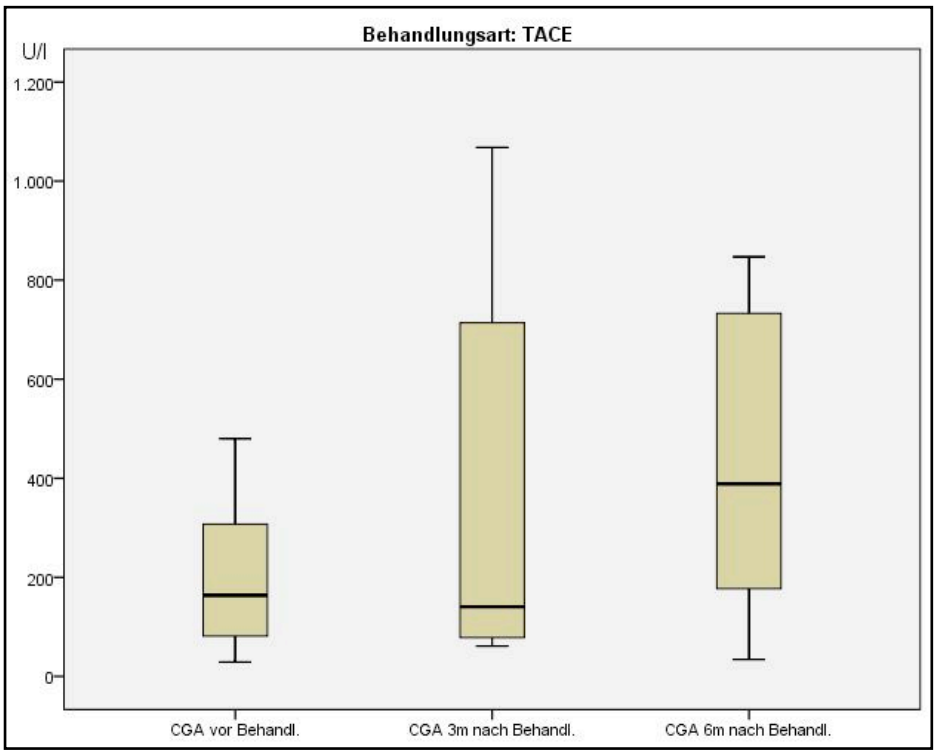
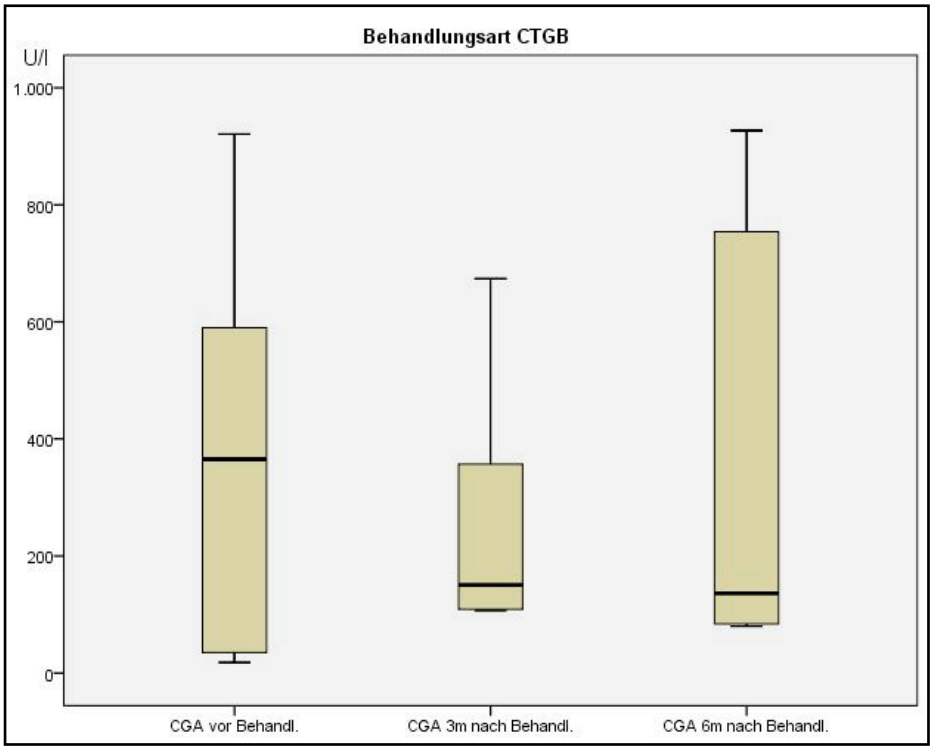


Abbildung 6: CgA-Werte der CTGB-Patienten über den Beobachtungszeitraum



4.3.2 Korrelation zwischen CgA-Wert und Tumorprogress

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen dem durch Bildgebung (*vgl. Kapitel 3.3*) ermittelten Progress der Erkrankung und dem damit jeweils korrelierenden CgA-Wert dargestellt. Hierfür erfolgte eine mehrfaktorielle Varianzanalyse. Es wird so über die Innersubjekteffekte eine Beschreibung der CgA-Werte im Rahmen eines stabilen (stable disease) bzw. sich verbessernden Krankheitsbilds (partial response) gegenüber einem progredienten Krankheitsbild (progressive disease) beschrieben. Für dieses Verfahren sind sämtliche Messwerte zu den Messzeitpunkten erforderlich. Diese konnten aber lediglich bei 14 Patienten vollständig erhoben werden. Aufgrund der geringen Anzahl an verwertbaren Messdaten konnte diese Untersuchung nicht nach Therapiearten aufgeschlüsselt werden. Insgesamt konnten von den 14 einbezogenen Personen nach dem RECIST-Verfahren bei elf Personen ein „progressive disease“ (PD) festgestellt werden, bei drei Personen ein „stable disease/partial response“ (SD/PR) über den gesamten Beobachtungszeitraum.

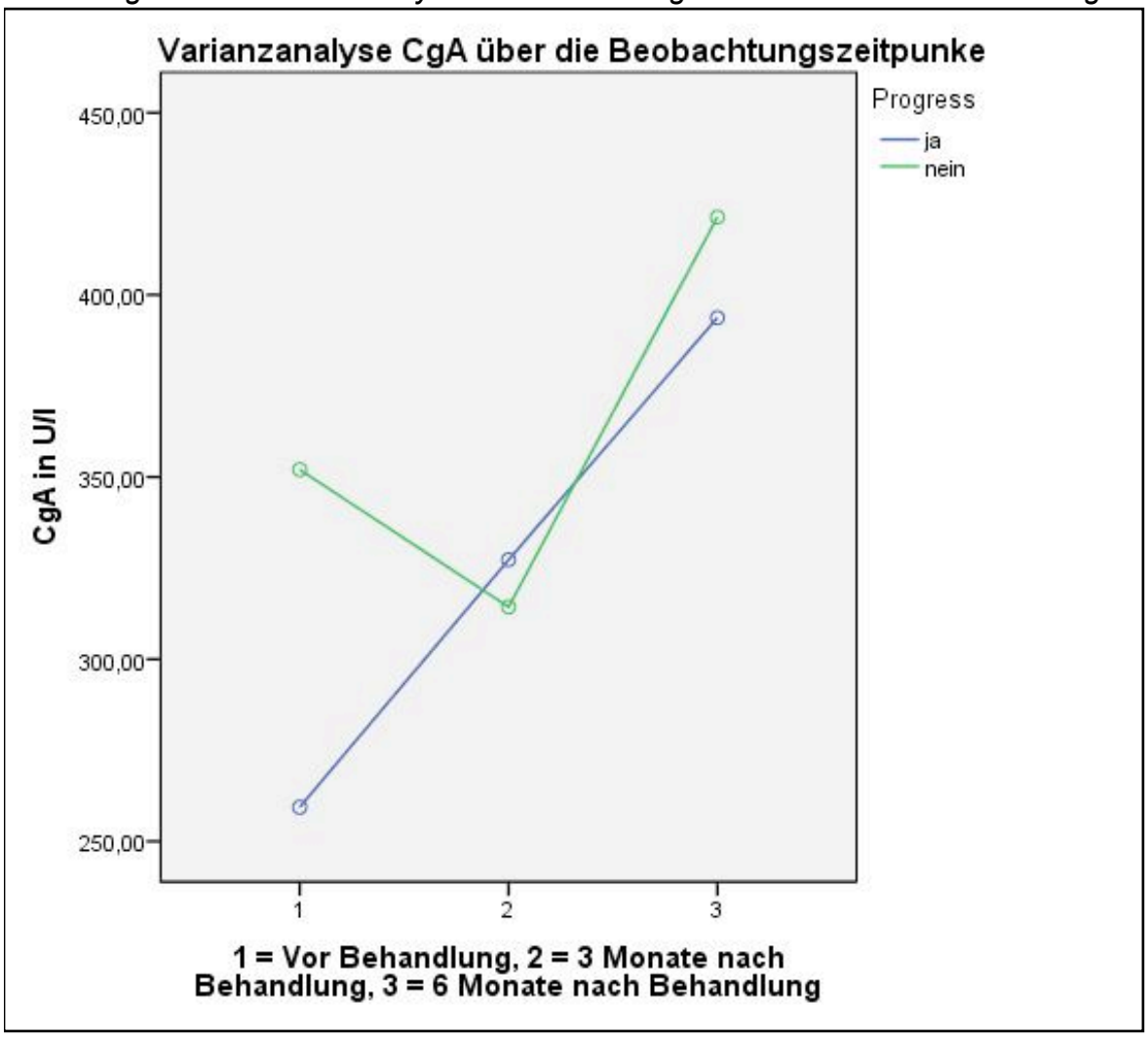
Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in *Abbildung 7* dargestellt. Sie zeigt in der grün markierten Kurve den tendenziellen Verlauf von CgA der Patienten mit SD/ PR und in der blauen Auftragung den Verlauf für Patienten mit PD.

Es zeigt sich bei Patienten, die trotz Therapie im RECIST-Verfahren einen Progress aufweisen, eine CgA-Kurve, die über die beiden Messpunkte kontinuierlich steigt.

Bei Patienten mit SD/PR zeigt sich zwischen Therapiebeginn und Dreimonats-messung ein tendenzieller Abfall des CgA-Werts sowie zwischen Dreimonats-messpunkt und Sechsmonatsmesspunkt ein Anstieg weit über das Anfangsniveau.

Gegenüber dem jeweiligen Ausgangsniveau der beiden untersuchten Gruppen fällt bei den Patienten mit PD ein grösserer absoluter Anstieg von 134U/l gegenüber 69U/l bei den Patienten mit SD/PR zwischen den Messzeiträumen 1 und 3 auf. Es kann eine Korrelation zwischen der Höhe des CgA-Anstiegs auf den Fortschritt der Erkrankung abgeleitet werden.

Abbildung 7: Multivariate Analyse zum Verlauf CgA nach Krankheitsentwicklung



Quelle: eigene Daten

4.4 Wertigkeit von AFP in der Erfolgskontrolle von TACE und CTGB

4.4.1 AFP-Werte der Patientengruppen

Die Messungen wurden im Zusammenhang mit den Messungen der CgA-Werte zu den gleichen Zeitpunkten, wie in 4.3.1 geschildert durchgeführt. Die Messergebnisse sind in den folgenden *Abbildungen 8-10* dargestellt. Zur Erklärung der graphischen Darstellung sei auf Abschnitt 4.3.1 dieser Arbeit verwiesen.

Abbildung 8: AFP-Werte aller Patienten über den Beobachtungszeitraum

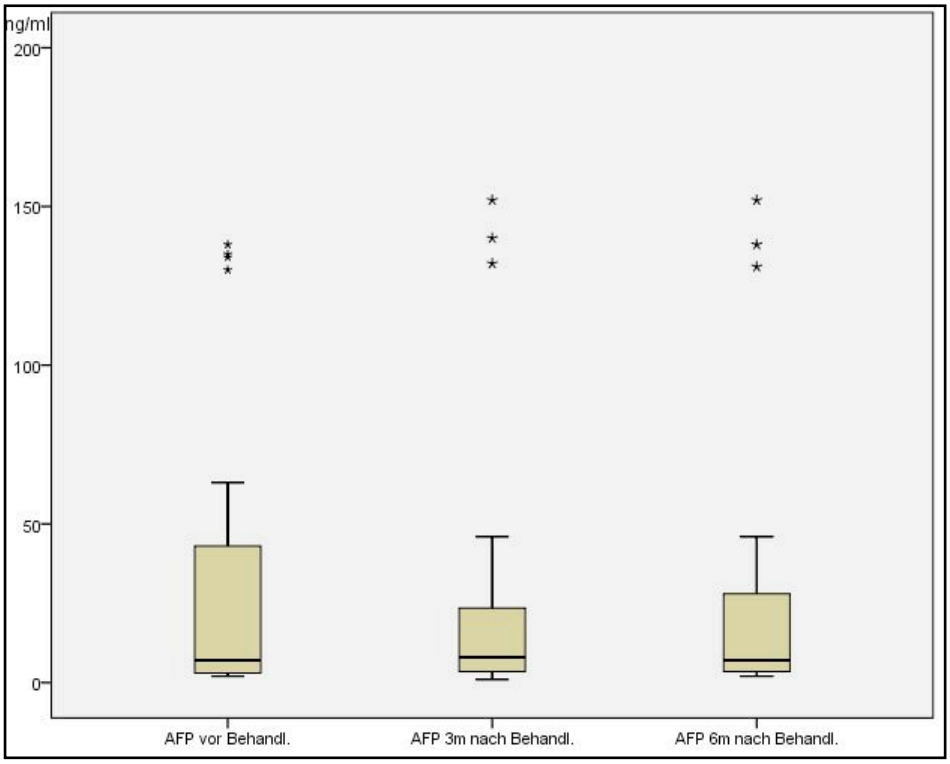


Abbildung 9: AFP-Werte der TACE-Patienten über den Beobachtungszeitraum

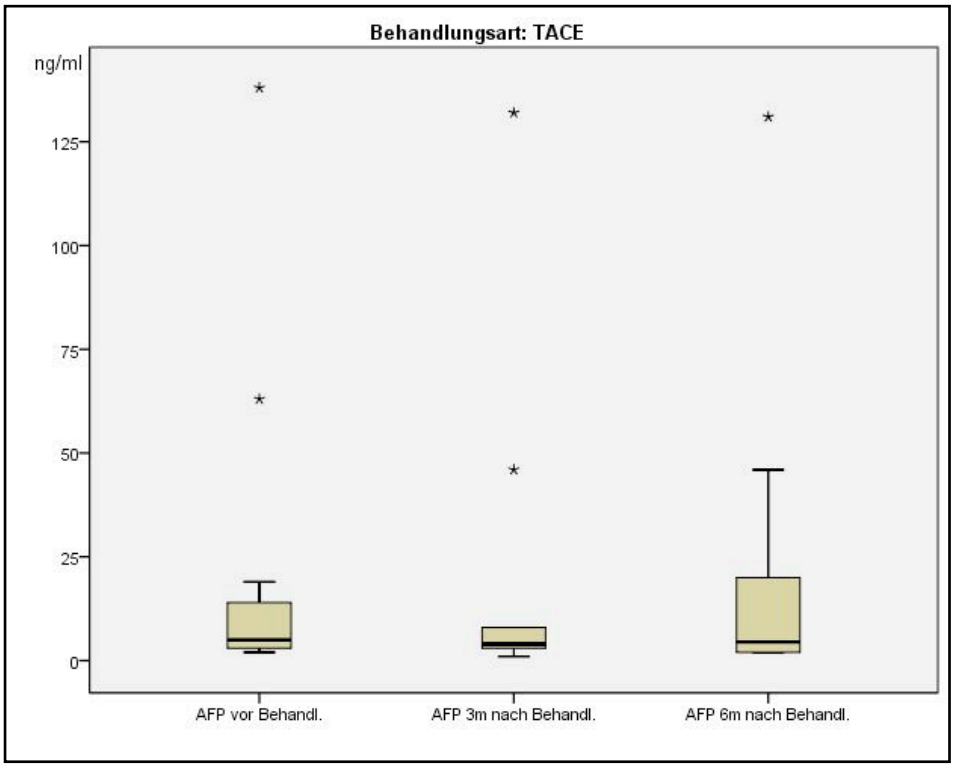
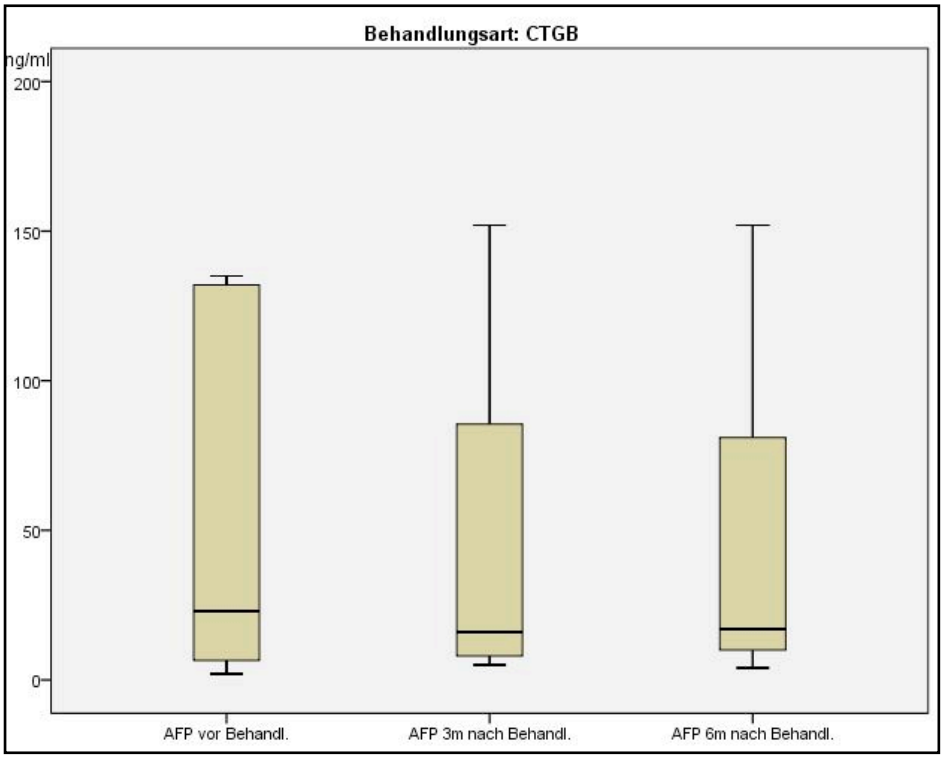


Abbildung 10: AFP-Werte der CTGB-Patienten über den Beobachtungszeitraum



Vor Beginn der Therapie errechnet sich bei allen Patienten und einem Minimalwert von 2 ng/ml sowie einem Maximalwert von 142 ng/ml ein Median von 19 ng/ml.
In der TACE-Gruppe errechnet sich bei einem Minimalwert von 2 ng/ml und einem Maximalwert von 142 ng/ml ein Median von 12 ng/ml.
In der CTGB-Gruppe errechnet sich bei Minimalwert von 2 ng/ml und Maximalwert 135 ng/ml ein Median von 31,5 ng/ml.
In der ersten Kontrolle nach 3 Monaten zeigte sich sowohl in der CTGB-Gruppe ein niedrigerer Median (12 ng/ml Min - Max: 2 ng/ml - 152 ng/ml), als auch in der TACE-Gruppe (8 ng/ml Min - Max: 1 ng/ml - 148 ng/ml).
Die 2. Kontrolle nach 6 Monaten zeigte für beide Gruppen niedrigere Werte als zu den beiden vorhergehenden Kontrollen. Der Median in der Kontrolle nach 6 Monaten betrug für das Gesamtkollektiv 6ng/ml, für die CTGB-Gruppe 13 ng/ml (Min - Max: 2 - 152 ng/ml) und für die TACE-Gruppe 5 ng/ml (Min - Max: 2 - 131 ng/ml).

4.4.2 Korrelation zwischen AFP-Wert und Tumorprogress

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen dem durch Bildgebung (*vgl. 3.3*) ermittelten Progress der Erkrankung und dem damit jeweils korrelierenden AFP-Wert dargestellt. Hierfür erfolgte eine mehrfaktorielle Varianzanalyse. Es wird so über die Innersubjekteffekte eine Beschreibung der AFP-Werte im Rahmen eines stabilen (stable disease) bzw. sich verbessernden Krankheitsbilds (partial response) gegenüber einem progredienten Krankheitsbild (progressive disease) beschrieben. Für dieses Verfahren sind sämtliche Messwerte zu den Messzeitpunkten erforderlich. Diese konnten aber lediglich bei 19 Patienten vollständig erhoben werden. Aufgrund der geringen Anzahl an brauchbaren Messpersonen konnte auch diese Untersuchung nicht nach Therapiearten aufgeschlüsselt werden. Insgesamt konnten von den 19 einbezogenen Personen nach dem RECIST-Verfahren bei 14 Personen ein „progressive disease“ (PD) festgestellt werden, bei fünf Personen ein „stable disease/partial response“ (SD/PR).

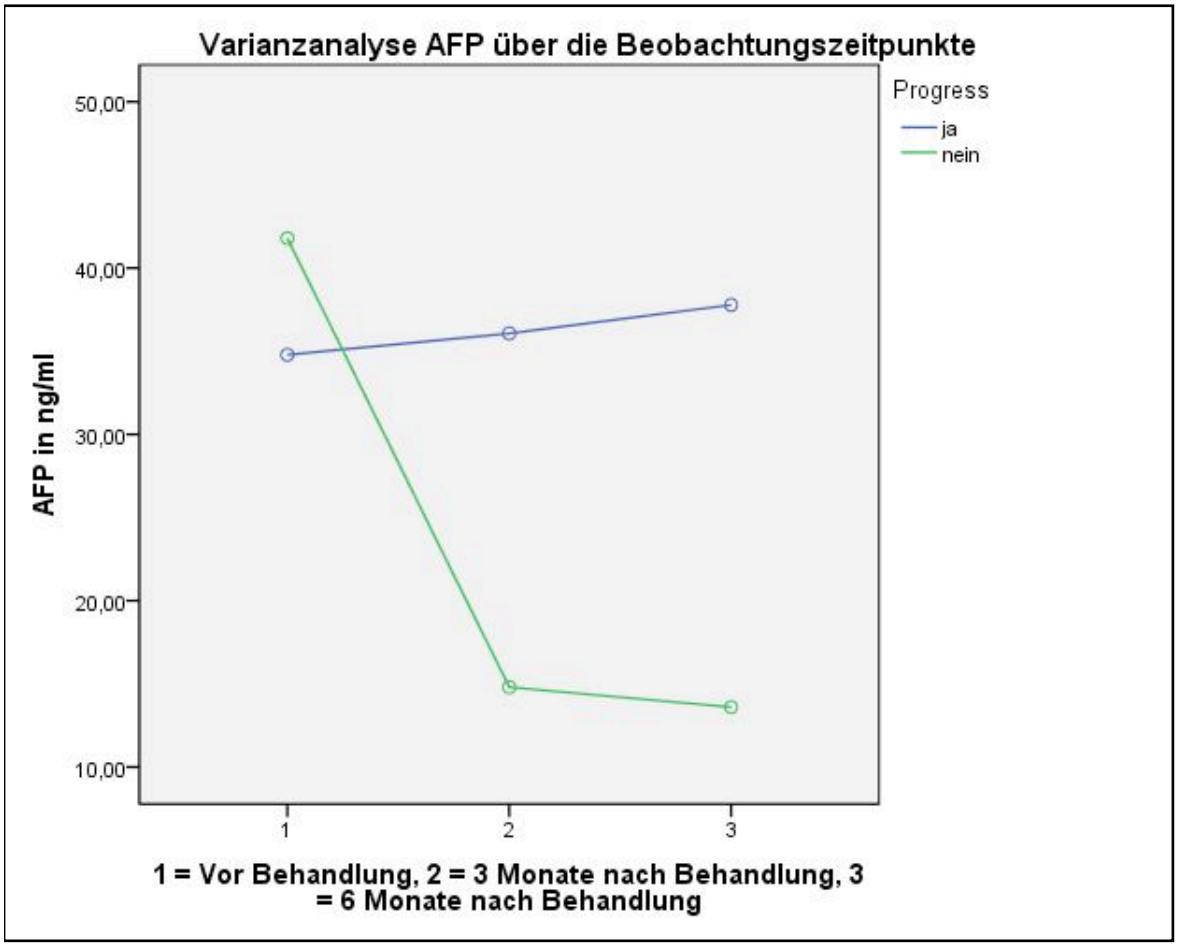
Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in *Abbildung 11* dargestellt. Sie zeigt in der grün markierten Kurve den tendenziellen Verlauf von AFP der Patienten mit SD/PR und in der blau markierten Kurve den Verlauf für Patienten mit PD.

Eine Gruppenberechnung getrennt nach TACE und CTGB war aufgrund der nicht ausreichenden Patientenzahlen nicht sinnvoll.

Es zeigt sich bei Patienten mit PD nach RECIST-Kriterien ein tendenziell leicht ansteigender AFP-Verlauf vom Ausgangzeitpunkt über beide Messpunkte nach drei und sechs Monaten. Hingegen kann bei Patienten mit SD/PR für die Zeit zwischen Therapiebeginn und drei Monaten ein Abfall von 25ng/ml und zwischen der Dreimonats- und Sechsmonatsmessung ein weiterhin geringer Abfall von 1ng/ml gezeigt werden.

Auf einen Zusammenhang zwischen Krankheitsfortschritt und Anstieg der PD-Werte kann somit nicht geschlossen werden. Wohl aber tritt im Stadium SD/PR im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten tendenziell ein Abfall des AFP auf.

Abbildung 11: Multivariate Analyse zum Verlauf AFP nach Krankheitsentwicklung

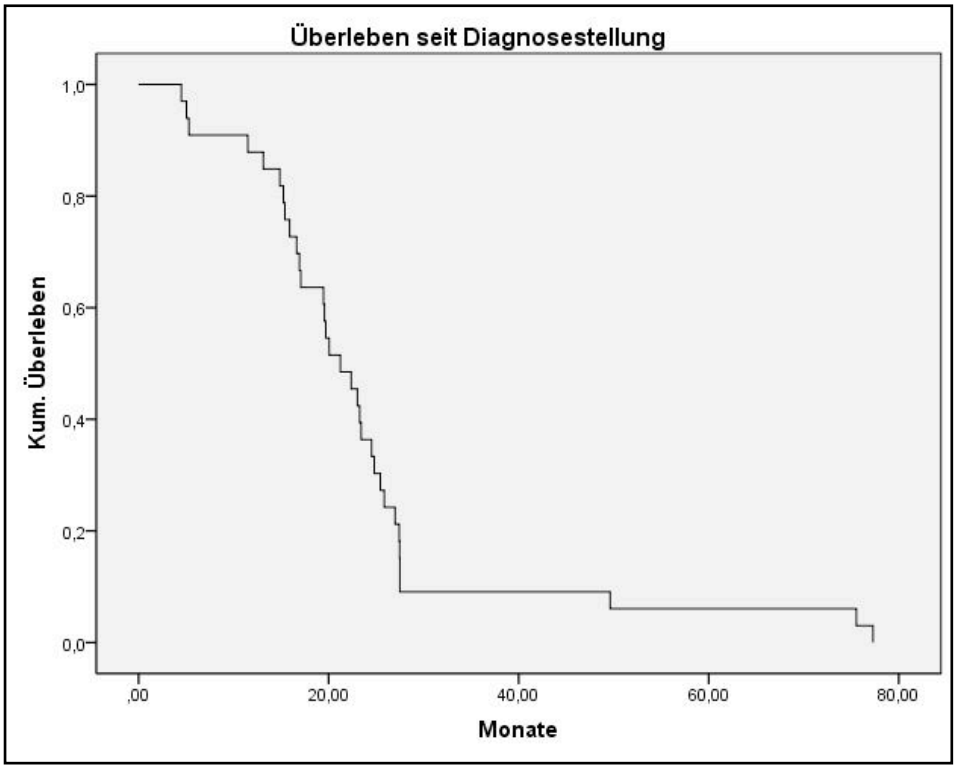


4.5 Überlebenszahlen der Patienten

4.5.1 Überlebensrate aller Patienten

Die Überlebenszeiträume der an der Untersuchung beteiligten Patienten wurden anders als die zum Zwecke der Untersuchung gewonnenen Laborwerte und bildgebenden Verfahren bis an das Lebensende des jeweiligen Patienten aufgezeichnet.

Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose des HCC

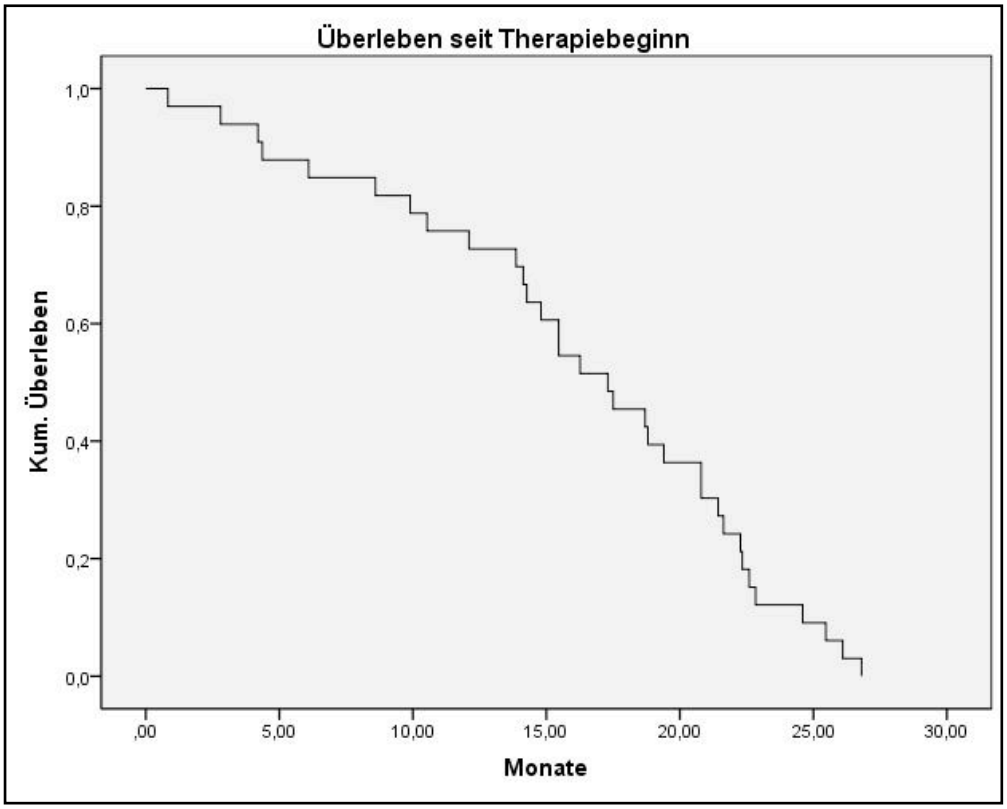


Quelle: Eigene Daten

Für die beobachteten Überlebenszeiträume der Patienten seit dem Zeitpunkt der **Erstdiagnose** ergab sich eine Minimallebensdauer von 4,5 Monaten und eine Maximallebensdauer von 77,3 Monaten für alle 33 in der Untersuchung repräsentierten Patienten. Der Median dieser Personengruppe wurde mit 21,2 Monaten berechnet. Legt man ein Konfidenz-intervall von 95% zugrunde so ergibt sich für die Überlebensdauer ab Erst-diagnosestellung als untere Grenze 17,3 Monate und als obere Grenze 25,1 Monate. Dargestellt wird dieser Sachverhalt in *Abbildung 12*.

Für die beobachteten Überlebenszeiträume der Patienten seit dem Zeitpunkt des **Therapiebeginns** ergab sich eine Minimallebensdauer von nur 25 Tagen und einer Maximallebensdauer von 26,8 Monaten für alle 33 in der Untersuchung repräsentierten Patienten. Der Median dieser Personengruppe wurde mit 17,3 Monaten berechnet. Legt man ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde, so ergibt sich für die Überlebensdauer ab Therapiebeginn als untere Grenze 13,64 Monate und als obere Grenze 20,95 Monate. Dargestellt wird dieser Sachverhalt in *Abbildung 13.*

Abbildung 13: Gesamtüberleben seit Therapiebeginn

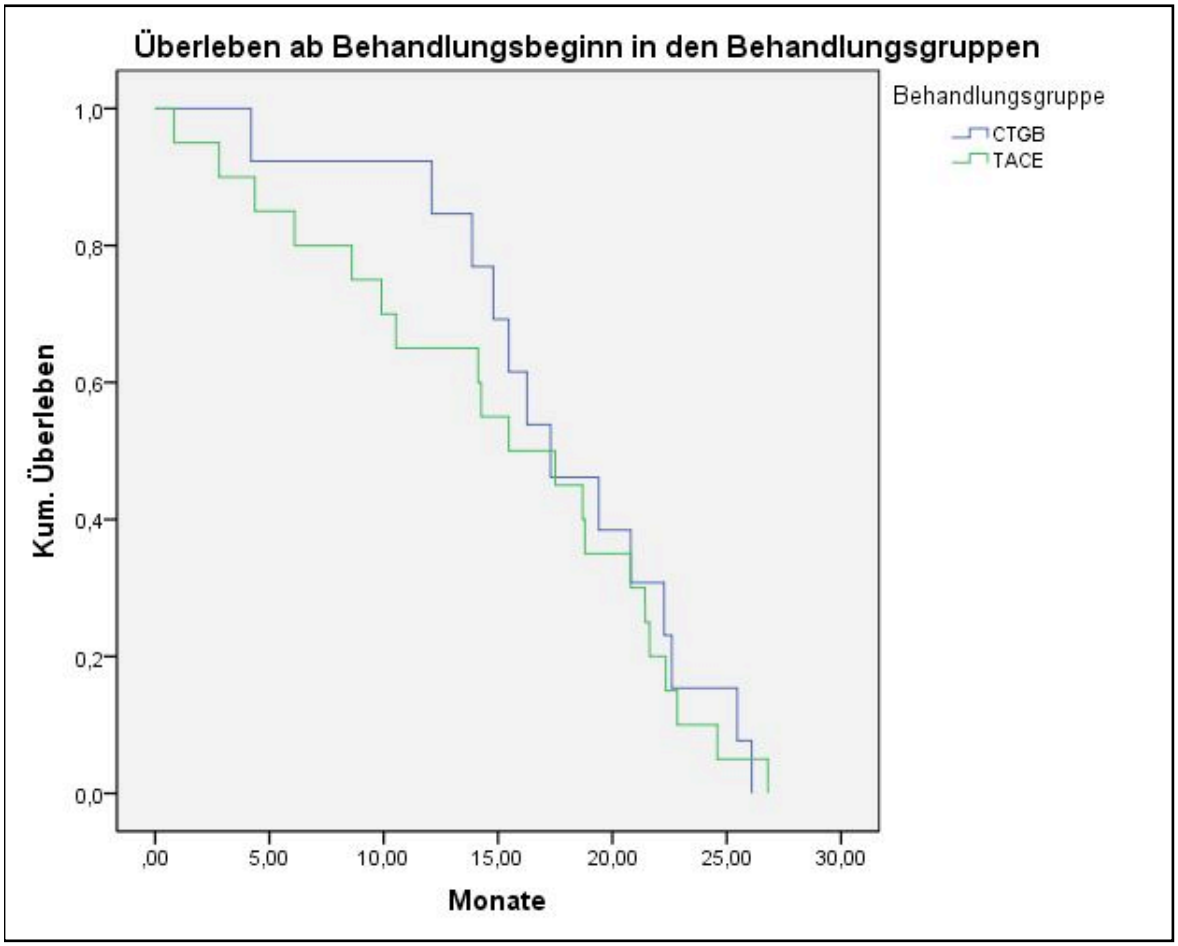


Quelle: eigene Daten

4.5.2 TACE

Für die beobachteten Überlebenszeiträume der Patienten seit dem Zeitpunkt des **Therapiebeginns** ergab sich für die Therapiegruppe **TACE** folgendes Bild. Es wurde eine Minimallebensdauer von nur 25 Tagen und eine Maximallebensdauer von 26,8 Monaten für die 20 in dieser Therapiegruppe repräsentierten Patienten festgestellt. Der Median dieser Personengruppe wurde mit 15,46 Monaten berechnet. Legt man ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde, so ergibt sich für die Überlebensdauer ab Erstdiagnosestellung als untere Grenze 8,38 Monate und als obere Grenze 22,55 Monate. Dargestellt ist dies durch die grüne Linie in *Abbildung 14.*

Abbildung 14: Gesamtüberleben ab Therapiebeginn getrennt nach CTGB und TACE



4.5.3 CTGB

Für die beobachteten Überlebenszeiträume der Patienten seit dem Zeitpunkt des Therapiebeginns ergab sich für die Therapiegruppe CTGB folgendes Bild. Es wurde eine Minimallebensdauer von nur 4,2 Monaten und eine Maximallebensdauer von 26,1 Monaten für die 13 in dieser Therapiegruppe repräsentierten Patienten festgestellt. Der Median dieser Personengruppe wurde mit 17,30 Monaten berechnet. Legt man ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde, so ergibt sich für die Überlebensdauer ab Erstdiagnosestellung als untere Grenze 12,68 Monate und als obere Grenze 21,91 Monate.

4.5.4 Vergleich der Überlebensrate in den Patientengruppen

Vergleicht man die insgesamt ab Therapiebeginn „gewonnene“ Lebenszeit, so errechnet man einen Vorteil von 78 Tagen zugunsten der CTGB-Gruppe bei Betrachtung des Mittelwerts. Dies ist nicht statistisch signifikant. Interessant ist, dass die 1-Jahres-Überlebensrate ab Therapiebeginn bei der CTGB-Gruppe bei 84,6 %, bei der TACE-Gruppe jedoch lediglich bei 65% lag. Dieses Ergebnis dürfte aber dadurch beeinflußt worden sein, dass sich in der TACE-Gruppe relativ mehr Patienten mit schlechteren Werten nach den Klassifikationssystemen befanden als in der CTGB-Gruppe (vgl. *Tabelle 10*). Eine statistische Signifikanz kann auch hier nicht belegt werden.

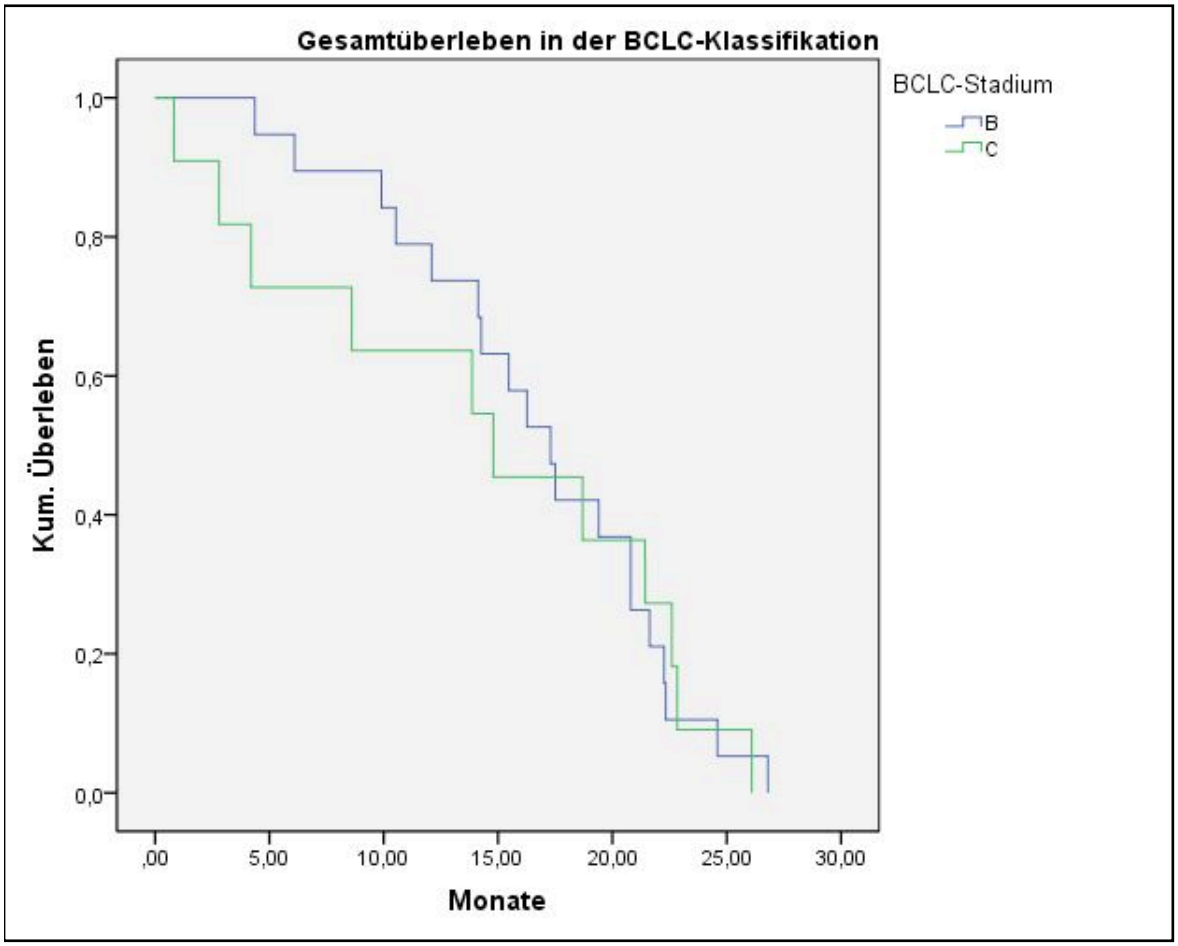
4.5.3 Überleben in Relation zu BCLC- und CLIP-Klassifikation

Zur Vervollständigung wird nachstehend der Überlebenszeitraum der Patienten ab Therapiebeginn mit den Klassifikationen BCLC und CLIP (vgl. 1.3.5 und 1.3.6) in Zusammenhang gesetzt.

4.5.3.1 BCLC

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren 19 Patienten Score B und 11 Patienten Score C zuzurechnen. Es zeigte sich für die Patienten in Score B gegenüber Score C eine höhere mediane Lebenserwartung von 17,3 gegenüber 14,8 Monaten. Eine Signifikanz ergab sich hieraus weder für diese i Berechnungen noch für die Berechnungen zum Überleben seit Erstdiagnose .

Abbildung 15: Gesamtüberleben in der BCLC-Klassifikation B und C



Quelle: Eigene Daten

Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven seit Therapiebeginn in der BCLC-Klassifikation. Bei der Untersuchung der Überlebenszeiten nach der BCLC-Klassifikation wurden die Stadien A und D in den Abbildungen und bei statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt, da für statistische Berechnungen zu kleine Gruppengrössen vorlagen (Score A 2 Patienten und Score D 1 Patient).

4.5.3.2 CLIP

Entsprechend dem Centre of the Liver Italian Program (CLIP) wiesen die Patienten bei Therapiebeginn Punktwerte von null, eins, zwei und drei auf. Die Anzahl der übrigen Patienten wird mit den dazugehörigen Überlebensgrössen durch *Tabelle 10* erläutert.

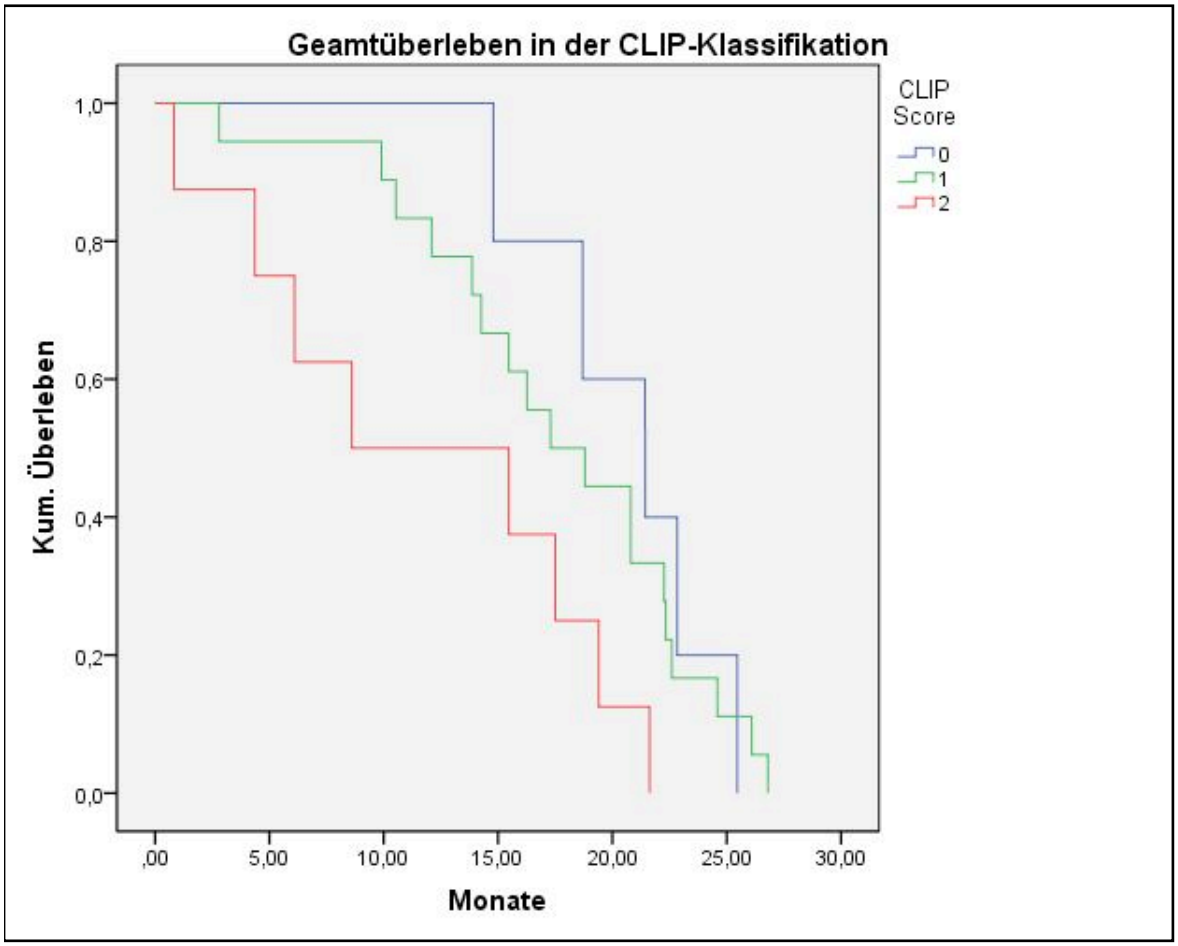
Tabelle 10: Überleben in den CLIP-Stadien

CLIP-Score	Gesamt-zahl Patienten	Mittelwert (Monate)	Median (Monate)	95%Konfidenz-intervall (Monate)	
				untere Grenze	obere Grenze
0	5	20,65	21,43	15,57	27,30
1	18	17,64	17,30	12,03	22,57
2	8	11,74	8,60	0,00	21,582
3	2	9,17	4,20	n.b.	n.b.
Gesamt	31	16,60	17,50	13,86	21,13

In den Cox-Regressionsberechnungen zeigt der CLIP-Wert einen signifikanten Einfluss auf das Survival ($p<0,012$) mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,989. In den kategorialen Berechnungen wurde die HR für alle CLIP (1, 2 und 3) gegenüber CLIP 0 berechnet. Hier zeigt sich jeweils gegenüber Patienten mit CLIP = 0 das, das Risiko zu sterben um ein x-faches erhöht ist. In CLIP 1 ergab sich somit ein 1,22-fach (nicht signifikant), in CLIP 2 ein 3,09-fach (tendenziell signifikant) und in CLIP 3 ein 7,48-fach (signifikant) erhöhtes Risiko zu sterben. Im Stadium CLIP 3 befanden sich jedoch zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lediglich zwei Patienten.

Abbildung 16 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurven seit Therapiebeginn in der CLIP-Klassifikation. Punktwert drei wird aufgrund der geringen Anzahl von nur zwei Patienten im Diagramm nicht gezeigt.

Abbildung 16: Gesamtüberleben in der CLIP-Klassifikation



5 Diskussion

5.1 HCC als weltweites Krankheitsbild

Etwa 4% aller weltweit neu entdeckter Krebserkrankungen entfallen auf den primären Leberkrebs. Dies entspricht somit der fünfthäufigsten Krebserkrankung (Nordenstedt et al. 2010).
Aus molekularen Studien lässt sich die Entstehung des HCC am wahrscheinlichsten von „hepatic progenitor cells“ ableiten, die Ihre Differenzierungsfähigkeit verloren haben (Libbrecht 2006).
Die Risikofaktoren für HCC und CC ähneln sich insofern, als bei beiden Tumorarten chronische Hepatitiden, Alkoholmissbrauch und Nikotin einen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung zeigen (Sherman et al. 2004, Cardinale et al. 2010).
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Wertigkeit der Tumormarker für den Krankheitsverlauf und der Therapie beim HCC.

5.2 Einordnung des Patientenguts und Untersuchungsthematik

In Niedrigrisikogebieten wie Nord- und Mitteleuropa, was der hiesigen Region entspricht, zählt der chronische Alkoholismus und die Hepatitis-C-Virusinfektion zu den Risikofaktoren mit höherer Bedeutung für das Auftreten von HCC (Evert et al. 2008). Dies bestätigt sich auch im untersuchten Patientengut, wo mehr als die Hälfte der Patienten aus beiden Gruppen unter chronischem Alkoholmissbrauch litten und 21,2% mit dem Hepatitis-C Virus infiziert waren.
Der Altersdurchschnitt des Patientenguts bei Erstdiagnose der Erkrankung ist vergleichbar mit den Literaturdaten für Mittel- und Nordeuropa, ebenso die Geschlechtsverteilung. Da sich in anderen Weltregionen wie in Asien und dem subsaharischen Afrika diesbezüglich nicht vergleichbare Sachverhalte feststellen lassen (vgl. 4.1,4.2), kann die Arbeit nur für die dargestellten Patientencharakteristika exemplarisch sein.
Weiterhin bezieht sich die vorliegende Arbeit bedingt durch auf die lokoregionäre Therapie beschränkten Therapiemethoden und der hiermit einhergehenden strengen Ein- und Ausschlusskriterien auf Aussagen für diese angesprochenen

Patientengruppen im betreffenden Krankheitsstadium bei entsprechenden Therapien (vgl. 3.1, 3.2, 3.3). Gegenstand dieser Arbeit war es, im Rahmen der oben beschriebenen Phase-III-Studie zur Effektivität der Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation (vgl. 3.1) und die Frage der Wertigkeit der Tumormarker CgA und AFP herauszuarbeiten. Für die Arbeit wurde lediglich auf die verwertbaren Patientendaten zurückgegriffen werden (vgl. 3.2, 3.2.1).

5.3. Diagnostik und Therapie des HCC

Für die Diagnostik des HCC ist die Bildgebung (Sonographie, CT und MRT) sowie die Labordiagnostik mit ggf. erhöhtem AFP als Tumormarker von großer Bedeutung.
Sonographische Screening-Programme für Patienten mit Leberzirrhose haben zu einer Verbesserung der Früherkennungsrate geführt. So erwähnen aktuelle Studien eine Erkennungsrate von HCC im Frühstadium von 30-60%. Vermehrt können diese Patienten den kurativen Ansätzen wie der Resektion oder der Transplantation zugeführt werden (Radeleff et al. 2012). Die Transplantation gilt noch vor der Resektion bei Eignung des Patienten als Goldstandard. Nachgeordnet kann die kurative Resektion bei solitärem oder unilobulärem Befall mit dem Nachteil des Leberparenchymverlusts angesehen werden.
Lokoregionäre Verfahren werden zur lokalen Tumortherapie und intermediär als sogenannte „Bridging-Verfahren“ bei Patienten vor geplanter Lebertransplantation eingesetzt werden. Die lokale Tumorkontrolle, die mittels dieser Verfahren erreicht wird, kann eine Krankheitsstabilisierung bis zur Transplantation durch wiederholte Interventionen ermöglichen (Llovet et al. 2003).
Als Chemotherapeutikum in der palliativen Behandlung des HCC kann Sorafenib in der SHARP-Studie gegenüber Placebo einen signifikanten Überlebensvorteil von 2,8 Monaten und einen signifikanten Vorteil in der Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) von 5,5 gegenüber 2,8 Monaten zeigen. Die SHARP-Studie wurde nach der Einordnung der BCLC-Klassifikation durchgeführt. Es erhielt eine Therapiegruppe von Patienten im Stadium C bei einer doppelblind-randomisierten Phase-III-Studie Sorafenib (Nexavar®) versus Placebo. Die Studie wurde an einem grossen Patientengut von 602 Patienten durchgeführt (Llovet et al. 2008).

Insofern erscheint es logisch, dass sich aktuelle Studien auf die Kombination von lokoregionären Verfahren kombiniert mit Chemotherapeutika konzentrieren. Unter Studienbedingungen erfolgt seit dem 2008 eine prospektive doppelblinde Phase-III-Multicenter-Studie, die das Outcome von TACE/Sorafenib® versus TACE/ Placebo bei Patienten, die zur LTX gelistet wurden, messen soll. Erste Ergebnisse stehen noch aus (Hoffmann et al. 2008).
Die histologische Sicherung des Tumors ist nur in Ausnahmefällen bei unsicherem bildgebenden Befund angezeigt (Mazzanti et al. 2008). Über eine Erhöhung der Früherkennungsmaßnahmen konnte die Grupppe um Sangiovanni in einer 5-Jahres-Studie HCC-Läsionen in früheren Stadien erkennen, und diese in vermehrtem Maß, kurativen Ansätzen (Transplantation und Resektion) zuführen. Die Zahl der lokoregionär behandelten Patienten wurde ebenfalls gesteigert (Sangiovanni et al. 2004).
Eine grosse Anzahl der Patienten befindet sich bei Erstdiagnose des Tumors jedoch bereits in einem nichtresektablen Stadium entsprechend der BCLC-Klassifikation B, C oder D, wo interventionelle und systemische Therapien als palliative Methoden der Wahl eingesetzt werden und somit im Vergleich zu nicht therapierten Gruppen die Überlebenszahlen signifikant verlängern können (Mohnike et al. 2010, /Ricke et al. 2011).

5.4 Therapieart TACE und CTGB

Die TACE als Goldstandard bei der Behandlung des HCC im Stadium B nach BCLC-Klassifikation konnte seit Jahren wachsende Überlebenszeiten für dieses Stadium im Vergleich zu nicht therapierten Kontrollgruppen zeigen. In Studien bietet auch die CTGB Überlebensvorteile als Alternative zur TACE bei korrekter Indikationsstellung, gerade bei grösseren Tumoren (Colletini et al. 2012). Die Rate von Majorkomplikationen liegt bei dieser Therapieform bei etwa 5% und zeigt zudem eine signifikante Erhöhung bei Patienten mit zusätzlicher Leberzirrhose (Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2011).

5.5 Wertigkeit von AFP als Erfolgsmarker bei den lokoregionären Therapien TACE und CTGB

In retrospektiven Studien wird AFP zum HCC-Screening und als Tumormarker für das HCC eingesetzt. Die nachgewiesene niedrige Spezifität, insbesondere in den Frühstadien des Tumorleidens (uninodulär, Tumor < 3cm), gepaart mit häufig einhergehender Erhöhung des AFP bei entzündlichen Vorgängen in der Leber zeigt, dass eine Verbesserung der Aussagekraft von Tumormarkern für das HCC für Screeningmethoden und zur Therapiekontrolle gefunden werden sollte (Saffroy et al. 2007).

Auch im Rahmen von Follow-Up-Kontrollen in Zusammenhang mit MRT-Bildgebung konnten fallende AFP-Werte eine Behandlungseffektivität nachweisen (Bruix et al. 2001). Han konnte, im Rahmen anderer AFP-sezernierender Krebsentitäten bei Kindern, einen Abfall von AFP in einer R0-resezierten Gruppe im Vergleich zu persistierend erhöhten Werten in der nicht in toto resezierten Gruppe nachweisen (Han et al. 1997). Stark erhöhte AFP-Werte (>500ng/ml) zeigen eine signifikante Korrelation zu Tumorgrösse und im Falle kurativer Behandlung kann ein Abfall des AFP bis hin zu normalen Werte (<20ng/ml) als Maß für den Therapieerfolg gelten, falls der Tumor initial bereits AFP produziert hat. **Die AFP-Bestimmungen dieser Arbeit konnten zeigen, dass in den Fällen erfolgter lokoregionärer Therapien, die zum Status SD/PR nach RECIST-Kriterien geführt haben, einen Abfall des AFP-Wertes bewirkt haben (vgl. AFP-Ergebnisse). Dies bedeutet, dass AFP als Therapieerfolgs- und Verlaufsmarker in den in der Studie behandelten Fällen in Konkordanz der Literatur und anhand anderer Studien brauchbar ist.**

Hinsichtlich der Auswertung der AFP-Werte zeigte sich - auch unter Aufwendung aufwändiger statistischer Bewertungen - keine Signifikanz der Ergebnisse hinsichtlich der Auswertungen für den Progress und das Survival. Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen, ein Trend war jedoch nachweisbar.

5.6 Wertigkeit von CgA als Erfolgsmarker bei den lokoregionären Therapien TACE und CTGB

CgA ist als Tumormarker des neuroendokrinen Karzinoms anerkannt. Erhöhte CgA-Werte können auch bei Patienten mit HCC auftreten. Es wird vermutet, dass die neuroendokrine Entdifferenzierung des HCC zu einer Erhöhung der CgA-Werte führt. Leone konnte veranschaulichen, dass diese Patienten eine schlechtere Prognose in Bezug auf das Überleben zeigen (Leone et al. 2002).
Für Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz oder terminalem Nierenversagen ist CgA als Tumormarker nicht brauchbar, da durch die erhöhte Verstoffwechslung und fehlende Ausscheidung bei diesen Krankheiten falsch positive Werte von CgA nachgewiesen werden (Leone et al. 2002, Malaguarnera et al. 2010, Spadaro et al. 2005). Zusätzlich ist anzumerken, dass bereits eine fünftägige Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren korrelierend zur Dosierung zu einer signifikanten Erhöhung von CgA-Werten führt (Mosli et al. 2012, Pregun et al. 2011). Dieser Tatsache wurde durch den Ausschluss von Patienten mit erfolgter PPI-Einnahme Rechnung getragen. Dennoch können falsch erhöhte CgA-Werte bedingt durch die Einnahme von PPI nicht komplett ausgeschlossen werden.
Die Festlegung des Normalwerts von CgA wird bei einem Grenzwert von <100ng/ml für das HCC in der Literatur beschrieben (Spadaro et al. 2005). Die CgA-Werte im untersuchten Patientenkollektiv waren vor Beginn der Therapie im Median höher als Vergleichswerte der Studie von Malaguarnera, wobei in dieser Arbeit ein differenter Immunoassay verwendet wurde und insofern eine direkte Vergleichbarkeit der absoluten Zahlen nicht möglich ist (Malaguarnera et al. 2010). Die italienische Studie konnte jedoch lediglich die erhöhten CgA-Werte in verschiedenen TNM-Stadien als Absolut-Werte und nicht im Verlauf feststellen.
Die Daten ergeben folgendes Bild:
Bei den Patienten, bei denen während des Studienzeitraums bis 6 Monate ein SD/PR festgestellt wurde, sinkt der CgA-Wert bis zum dritten Monat nach Therapiebeginn leicht ab und erhöht sich dann aber in etwa auf den selben Wert wie bei den Patienten bei denen ein PD festgestellt wurde. Bei Letzteren steigt der Wert kontinuierlich an (vgl. Kapitel 4.3).
Demnach erscheint CgA in den Fällen erfolgter lokoregionärer Therapie unter den Therapievoraussetzungen der vorliegenden Studie als prädiktiver

Langzeittherapie- und Verlaufsmarker wenig geeignet. Jedoch scheint es durchaus hilfreich CgA im Behandlungsverlauf als Marker mitzubestimmen, um Responder frühzeitig detektieren zu können. Die Daten dieser Arbeit zeigen zumindest in den kurzfristigen Verlauskontrollen nach 3 Monaten einen Abfall des CgA-Werts in der Gruppe SD/PR.

5.7 Überleben

In der Gesamtgruppe wurden die Überlebenszeiten gemäß der Klassifikationen nach CLIP und BCLC errechnet. In den häufigsten Werten für CLIP null, eins und zwei wurden mediane Überlebenszeiten von 21,43, 17,30 und 8,60 Monaten errechnet und zeigten hinsichtlich des „Survival“ eine Signifikanz ($p = 0,012$). Diese Daten korrelierten mit vergleichbaren größeren Kohorten aus der aktuellen Literatur (Kirchner et al. 2010, Ricke et al. 2011). In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven unter Einbeziehung der BCLC-Klassifikation konnten ebenso die Überlebenszeiträume für die in dieser Arbeit relevanten Gruppen B und C errechnet werden. Im Median konnten Überlebenszeiten von 17,30 und 14,80 Monaten erreicht werden. Das Survival im Stadium B war mit aktuellen Vergleichsdaten einer größeren retrospektiven Studie vergleichbar, während Stadium C im untersuchten Patientengut ein besseres Survival zeigte. Bei Grieco et al erfolgte die Therapie mittels perkutaner Ethanolinjektion, TACE oder Brachytherapie (Grieco et al. 2005). In der durchgeführten Studie war die BCLC-Klassifikation nicht für die Therapieentscheidung grundlegend. Somit wurden auch Patienten im Stadium C nach BCLC-Klassifikation in Rahmen der Studie behandelt und es konnte exemplarisch gezeigt werden, dass Patienten auch in diesem Stadium von einer lokal-ablativen Therapie profitieren könnten.

6 Zusammenfassung

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms nimmt in westlichen Ländern zu und verbleibt in den asiatischen Ländern persistierend hoch. Ein Erkrankungsgipfel wird für das Jahr 2020 prognostiziert.

Es besteht jedoch kein Konsens über standardisierte Klassifikationen des HCC. Verbesserte interventionelle Therapieverfahren zur Behandlung des HCC existieren, sind jedoch im Vergleich zu anderen Karzinomentitäten in kontrollierten Studien bisher unterrepräsentiert. Zum klassischen Tumormarker AFP gibt es vielfältige Untersuchungen. Diese kritisieren jedoch die niedrige Sensitivität und eingeschränkte Spezifität für Screeningmethoden und Verlaufskontrollen. In kleineren Studien gibt es Hinweise auf eine Aussagekraft von CgA auf das Überleben und den Progress beim HCC.

Die vorliegende Arbeit untersucht CgA und AFP als Marker für die Wertigkeit und Tumorkontrolle beim inoperablen HCC an drei definierten Zeitpunkten. Dies erfolgte im Rahmen einer übergeordneten Phase-III-Studie zum Vergleich der Effektivität CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation.

Dabei konnte in den multivariaten Analysen gezeigt werden, dass CgA in den untersuchten Patienten hinsichtlich des Therapieerfolgs und als Verlaufsmarker weniger geeignet erschien, AFP sich hingegen als solch ein Marker eignete. Insgesamt bestand hier jedoch keine statistisch relevante Signifikanz, wahrscheinlich bedingt durch die geringe Anzahl auswertbarer Laborergebnisse.

Weiterhin konnten wir keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den beiden angewandten Verfahren aufzeigen. TACE und CTGB unterschieden sich im Hinblick auf die Überlebensraten wenig, sodass die Ergebnisse beider Therapiearten vergleichbar waren.

Eine multizentrische Anlage von Studien zur vermehrten Rekrutierung von Patienten unter Fortführung der Untersuchungen zum CgA und AFP sollte ein Ziel sein. Durch verbesserte Screeningmethoden und Nachkontrollen bereits behandelter Patienten, könnten mehr Patienten in Studien mit interventionellem oder wie inzwischen propagiert mit kombiniert systemisch-interventionellem Ansatz eingebunden werden.

Literaturverzeichnis

1. Allgaier H.-P.: Das hepatozelluläre Karzinom. 1. Auflage pp 28-109. UNI-MED Bremen 2002

2. Allgaier HP, Deibert P, Olschewski M, Spamer C, Blum U, Gerok W, Blum HE: Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection--a single-center analysis including 132 patients. Int J Cancer. 1998 Dec 18;79(6):601-5.

3. Angeletti RH: Chromogranins and neuroendocrine secretion. Lab Invest. 1986 Oct;55(4):387-90.

4. Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Nomoto M, Sekine C, Igarashi K, Ichida F: The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988 Feb 15;61(4):769-74.

5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981 Nov 21;2(8256):1129-33.

6. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS: Hepatocellualar carcinoma serum markers. Semin Oncol. 2012 Aug;39(4): 410-33.

7. Blaschko H, Comline RS, Schneider FH, Silver M, Smith AD: Secretion of a chromaffin granule protein, chromogranin, from the adrenal gland after splanchnic stimulation. Nature. 1967 Jul 1;215(5096):58-9.

8. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA: Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2010 Aug 7;16(29):3603-15.

9. Blum HE: Hepatocellular Carcinoma: Therapy and prevention. World J Gastroenterol 2005; 11 (47):7391-400.

10. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):5-16.

11. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001;35:421-30.

12. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM: Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct;57(4):821-9.

13. Buscarini L, Di Stasi M, Buscarini E, Fornari F, Squassante L, Rossi S, Silva M: Clinical presentation, diagnostic work-up and therapeutic choices in two consecutive series of patients with hepatocellular carcinoma. Oncology. 1996 May-Jun;53(3):204-9.

14. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, Gentile R, Alvaro D: Intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: new insight into epidemiology and risk factors. World J Gastrointestin Oncol. 2010;2:407-16.

15. Chen CH, Lin ST, Kuo CL, Nien CK: Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in chronic hepatitis C without hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology. 2008 Jul-Aug;55(85):1423-7.

16. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, Wu MH, You SL, Zhang YJ, Wang LW, Santella RM: Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1996 Jul;24(1):38-42.

17. Choi D, Kim S, Lim J, Lee W, Jang H, Lee S, Lim H: Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced mr imaging versus combined helical CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. AJR Am J Roentgenol. 2001 Feb;176(2):475-82.

18. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P: Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. Cancer Lett. 2009 Dec 1;286(1):9-14. Review.

19. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, D'Amico DF: The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? J Hepatol. 2004 Jan;40(1):124-31.

20. 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 Clinic Liver Cancer staging system. J Hepatol. 2006 Apr;44(4):723-31.

21. CLIP: Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Hepatology. 2000 Apr;31(4):840-5.

22. Collettini F, Schnapauff D, Poellinger A, Denecke T, Schott E, Berg T, Wust P, Hamm B, Gebauer B: Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. Eur Radiol. 2012 May;22(5):1101-9.

23. Deftos LJ, Hogue-Angeletti R, Chalberg C, Tu S: A chromogranin A-derived peptide differentially regulates the secretion of calcitonin gene products. J Bone Miner Res. 1990 Sep;5(9):989-91.

24. Deftos LJ, Hogue-Angeletti R, Chalberg C, Tu S: PTHrP secretion is stimulated by CT and inhibited by CgA peptides. Endocrinology. 1989 Jul;125(1):563-5.

25. Di Bisceglie AM: Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2002 Sep;13(9 Pt2):169-71.

26. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, Le Roux C, Raoul JL: Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. Cancer. 2012 Jan 1;118(1):147-56.

27. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, Wilander E: Chromogranins - new sensitive markers for neuroendocrine tumors. Acta Oncol. 1989;28(3):325-9.

28. Evert M, Dombrowski F: Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver Pathologe. 2008 Feb;29(1):47-52.

29. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):35-50. Review.

30. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.

31. Fornari F, Buscarini L: Ultrasonically-guided fine-needle biopsy of gastrointestinal organs: indications, results and complications. Dig Dis. 1992;10(3):121-33.

32. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World J Gastroenterol. 2008 Jul 21;14(27):4300-8.

33. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, 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 Mar;54(3):411-8.

34. Groopman JD, Scholl P, Wang: Epidemiology of human aflatoxin exposures and their relationship to liver cancer. JS. Prog Clin Biol Res. 1996;395:211-22.

35. Gupta S, Bent S, Kohlwes J: Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann Intern Med. 2003 Jul 1;139(1):46-50.

36. Han SJ, Yoo S, Choi SH, Hwang EH: Actual half-life of alpha-fetoprotein as a prognostic tool in pediatric malignant tumors. Pediatr Surg Int. 1997;12(8): 599-602.

37. Hoffmann K, Glimm H, Radeleff B, Richter G, Heining C, Schenkel I, Zahlten-Hinguranage A, Schirrmacher P, Schmidt J, Büchler MW, Jaeger D, von Kalle C, Schemmer P: Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation - HeiLivCa [ISRCTN24081794]. BMC Cancer. 2008 Nov 26;8:349.

38. Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee PC, Loong CC, Chiang JH, Huo TI, Lee SD: Selecting an optimal staging system for hepatocellular carcinoma: comparison of 5 currently used prognostic models. Cancer. 2010 Jun 15;116(12):3006-14.

39. Huang XF, Wang CM, Dai XW, Li ZJ, Pan BR, Yu LB, Qian B, Fang L: Expressions of chromogranin A and cathepsin D in human primary hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2000 Oct;6(5):693-698.

40. Ignee A, Weiper D, Schuessler G, Teuber G, Faust D, Dietrich CF: Sonographic characterisation of hepatocellular carcinoma at time of diagnosis. Z Gastroenterol. 2005 Mar;43(3):289-94.

41. Jazag A, Puntsagdulam N, Chinburen J: Status quo of chronic liver diseases, including hepatocellular carcinoma, in Mongolia. Korean J Intern Med. 2012 Jun;27(2):121-7.

42. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, Honda Y, Miyaki D, Nagaoki Y, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Chayama K: Evaluation of the mRECIST and α-Fetoprotein Ratio for Stratification of the Prognosis of Advanced-Hepatocellular-Carcinoma Patients Treated with Sorafenib. Oncology. 2012;83(4):192-200.

43. Kim HC, Kim TK, Sung KB, Yoon HK, Kim PN, Ha HK, Kim AY, Kim HJ, Lee MG: CT during hepatic arteriography and portography: an illustrative review. Radiographics. 2002 Sep-Oct;22(5):1041-51.

44. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, Hellerbrand C: Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in southern germany. Int J Clin Exp Med 2010;3(2):169-179.

45. Kirk GD, Bah E, Montesano R: Molecular epidemiology of human liver cancer: insights into etiology, pathogenesis and prevention from The Gambia, West Africa. Carcinogenesis. 2006 Oct;27(10):2070-82.

46. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Hirokawa N, Syonai T, Hareyama M, Katsuramaki T, Hirata K, Nishi M: Power Doppler sonography: evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transarterial embolization or percutaneous ethanol injection therapy. AJR Am J Roentgenol. 2000 Feb; 174(2):337-41.

47. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D, Stuver SO: Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 2000 Feb 15;85(4):498-502.

48. Lee JE, Jang JY, Jeong SW, Lee SH, Kim SG, Cha SW, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Jin SY, Choi DL: Diagnostic value for extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma in positron emission tomography/computed tomography scan. World J Gastroenterol. 2012 Jun 21;18(23):2979-87.

49. Lencioni R, Llovet JM: Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010 Feb;30(1):52-60.

50. Lencioni R, Menu Y: Ultrasound and Doppler Ultrasound of hepatocellular carcinoma. In: Liver Malignancies. C Bartolozzi, R Lencioni, eds. Springer 1999; pp 47-70.

51. Leone N, Pellicano R, Brunello F, Rizzetto M, Ponzetto A: Elevated serum chromogranin A in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Exp Med. 2002 Nov;2(3):119-23.

52. Levy I, Sherman M: Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut. 2002 Jun;50(6):881-5.

53. Li XM, Tang ZY, Qin LX, Zhou J, Sun HC: Serum vascular endothelial growth factor is a predictor of invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 1999 Dec;18(4):511-7.

54. Libbrecht L: Hepatic progenitor cells in human liver tumor development. World J Gastroenterol. 2006;12:6261-5.

55. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Kim HY, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL; HALT-C Trial Group: Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010 Feb;138(2):493-502.

56. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17.

57. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4): 378-90.

58. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol. 2008;48 Suppl 1:S20-37.

59. Malaguarnera M, Vacante M, Fichera R, Cappellani A, Cristaldi E, Motta M: Chromogranin A (CgA) serum level as a marker of progression in hepatocellular carcinoma (HCC) of elderly patients. Arch Gerontol Geriatr. 2010 Jul-Aug;51(1):81-5.

60. Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L: Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects. Molecular Aspects of Medicine. 2008;29:130-43.

61. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL: Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol. 2005 May 20;3:27.

62. Mizejewski GJ: Biological role of alpha-fetoprotein in cancer: prospects for anticancer therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2002 Dec;2(6):709-35.

63. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R, Wust P, Lopez-Hänninen E, Gademann G, Peters N, Berg T, Malfertheiner P, Ricke J: Computed tomography-guides high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: Safety, efficacy and effect on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78:172-9.

64. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA: Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun;963:13-20.

65. Montella M, Crispo A, Giudice A. HCC, diet and metabolic factors: Diet and HCC Hepat Mon. 2011 Mar;11(3):159-62.

66. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SH: Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):E1731-5.

67. Mouland AJ, Bevan S, White JH, Hendy GN: Human chromogranin A gene. Molecular cloning, structural analysis, and neuroendocrine cell-specific expression. J Biol Chem. 1994 Mar 4;269(9):6918-26.

68. Murakami T, Oi H, Hori M, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, Narumi Y, Nakamura H: Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 1997 Jul;169(1):131-5.

69. Murakami T, Imai Y, Okada M, Hyodo T, Lee WJ, Kim MJ, Kim T, Choi BI: Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. Oncology. 2011;81 Suppl 1:86-99.

70. Nakagawa T, Seki T, Shiro T, Wakabayashi M, Imamura M, Itoh T, Tamai T, Nishimura A, Yamashiki N, Matsuzaki K, Sakaida N, Inoue K, Okamura A: Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Int J Oncol. 1999 Feb;14(2):281-6.

71. Nanashima A, Omagari K, Tobinaga S, Shibata K, Sumida Y, Mine M, Morino S, Shibasaki S, Ide N, Shindou H, Nagayasu T Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis. Eur J Surg Oncol. 2005 Oct;31(8):882-90.

72. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB: The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis 2010;42(Suppl 3):206-14.

73. 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 Aug 15;56(4):918-28.

74. Okuda K: Hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):225-37.

75. Otho M, Ebara M, Kimura MK: Ultrasound diagnosis.In: Cancer of the liver. Tokyo, Kodansha, 1987:15-30.

76. Parikh S, Hyman D: Hepatocellular cancer: a guide for the internist. Am J Med. 2007 Mar;120(3):194-202.

77. Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncol. 2001 Sep; 2(9):533-43.

78. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 2005;55:74-108.

79. Pons F, Varela M, Llovet JM: Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2005;7(1):35-41.

80. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rácz K, Tulassay Z.: Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. Digestion. 2011;84(1):22-8.

81. Radeleff BA, Stampfl U, Sommer CM, Bellemann N, Hoffmann K, Ganten T, Ehehalt R, Kauczor HU: Transvaskuläre Ablation des hepatozellulären Karzinoms ist Chemotherapie alles? Radiologe. 2012 Jan;52(1):44-55.

82. Raines D, Chester M, Diebold AE, Mamikunian P, Anthony CT, Mamikunian G, Woltering EA: A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. Pancreas. 2012 May; 41(4):508-11.

83. Ricke J, Wust P: Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. Semin Radiat Oncol. 2011;21:287-93.

84. Rickes S, Schulze S, Neye H, Ocran KW, Wermke W: Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power Doppler sonography in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Aug;15(8): 893-900.

85. Roskams T, Willems M, Campos RV, Drucker DJ, Yap SH, Desmet VJ: Parathyroid hormone-related peptide expression in primary and metastatic liver tumours. Histopathology. 1993 Dec;23(6):519-25.

86. Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B: New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. Clin Chem Lab Med. 2007;45(9):1169-79.

87. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, Colombo M: Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology. 2004;126:1005-14.

88. Schotman SN, De Man RA, Stoker J, Zondervan PE, Ijzermans JN: Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy. Gut. 1999 Oct;45(4):626-7.

89. Schürmann G, Betzler M, Buhr HJ: Chromogranin A, neuron-specific enolase and synaptophysin as neuroendocrine cell markers in the diagnosis of tumours of the gastro-entero-pancreatic system. Eur J Surg Oncol. 1990 Aug;16(4): 298-303.

90. Schürmann G, Raeth U, Wiedenmann B, Buhr H, Herfarth C: Serum chromogranin A in the diagnosis and follow-up of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. World J Surg. 1992 Jul-Aug;16(4):697-701; discussion 701-2.

91. Schuessler G, Ignee A, Hirche T, Dietrich CF: Signalverstärkte Lebersonographie-Charakteristika einzelner Lebertumoren und Detektionsmöglichkeien - eine Übersichtsarbeit (Improved detection and charakterisation of liver tumors with echo-enhanced ultrasound). Z Gastroenterol 2003;41:1167-1176.

92. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P: Hepatocellular carcinoma - epidemiological trends and risk factors. Dig Dis. 2009;27(2):80-92.

93. Sherman M, Takayama Y: Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2004;33:671-91, xi.

94. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH: Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer. 1993 Apr; 67(4):773-5.

95. Spadaro A, Ajello A, Morace C, Zirilli A, D'Arrigo G, Luigiano C, Martino F, Bene A, Migliorato D, Turiano S, Ferraù O, Freni MA: Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. World J Gastroenterol. 2005 Apr 7;11(13):1987-90.

96. Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK: Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. Gut. 2002 Jul;51(1):132-9.

97. Suzuki K, Hayashi N, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ohkawa K, Ito Y, Sasaki Y, Yamaguchi Y, Nakase H, Noda K, Enomoto N, Arai K, Yamada Y, Yoshihara H, Tujimura T, Kawano K, Yoshikawa K, Kamada T: Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 1996 Jul 1;56(13):3004-9.

98. Sümbül AT, Akkiz H, Bayram S, Bekar A, Akgöllü E, Sandikçi M: p53 codon 72 polymorphism is associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in the Turkish population: a case-control study. Mol Biol Rep. 2012 Feb;39(2): 1639-47.

99. Terentiev AA, Moldogazieva NT: Structural and functional mapping of alpha-fetoprotein. Biochemistry (Mosc). 2006 Feb;71(2):120-32.

100. Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, Pizzo M, Stefanini GF, Mazziotti A, Grazi GL, Gozzetti G, Gasbarrini G, Bernardi M: Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. Cancer. 1995 May 1;75(9):2220-32.

101.Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, Baba Y, Imamura Y, Aikou T: Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology. 2001 Sep;34(3):529-34.

102.Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, Wu MH, Wu WP, Wang LW, Wang Q, Huang GT, Yang PM, Lee HS, Santella RM: Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. Int J Cancer. 1996 Sep 4;67(5): 620-5.

103.Weitz IC, Liebman HA: Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. Hepatology. 1993 Oct;18(4):990-7.

8 Danksagung

Mit der Einreichung der Dissertationsschrift möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich besonders und in vielfältiger Weise begleitet und unterstützt haben.

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Lippert und Herrn PD Dr. med. Roger Kuhn für das Bereitstellen des Themas und für die Hilfe während und in der Endphase der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke und den Kollegen Prof. Dr. med. Maciej Pech und Dr. med. Konrad Mohnike aus der Universitätsklinik für Radiologie danke ich für die Bereitstellung der notwendigen Daten aus der Studie und die rege Kritik.

Dank gilt auch dem Labor des Instituts für experimentelle operative Chirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Walter Halangk, im Speziellen Frau Christiane Jechorek für die tatkräftige Hilfe bei der Auswertung der Tumormarker.

Frau Dipl. math. Anke Lux aus dem Institut für Biometrie und medizinische Informatik danke ich für die geduldige Hilfe bei den statistischen Berechnungen und der Auswertung der Patientendaten.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meine Frau Kathrin richten, die mir nicht nur bei inhaltlichen Problemen stets zur Seite stand. Grosser Dank gilt auch meinen Eltern die mich bei meinem Vorhaben immer unterstützt haben. Für die mentale Unterstützung und konstruktive Kritik beim Korrekturlesen der Arbeit möchte ich meinem Vater danken, der damit einen wichtigen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet hat.

9 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Wertigkeit der Tumormarker Chromogranin A und Alpha-Fetoprotein in der Erfolgsbeurteilung der interventionellen Therapie des inoperablen Hepatozellulären Carcinoms

in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Lippert und CA PD Dr. med. Roger Kuhn ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 15.01.2013

10 Darstellung des Bildungsweges

Name und Vorname	Büschel, Philip Mathias
Geburtsdatum u. -ort	29.12.1975 in Regensburg
Anschrift	Keplerstr. 8 in Magdeburg
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1981 - 1984	Grundschule Neukirchen/Hl. Blut
1984 - 1986	Grundschule Kronach
1986 - 1996	Kaspar-Zeuß-Gymnasium in Kronach Abschluss Abitur

Wehrdienst

1996 - 1997	10-monatiger Grundwehrdienst Jägerlehrbataillon 353 in Hammelburg

Studium und Beruf

1997 - 2001	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2001	Physikum
2001	Technische Universität München
2001 - 2005	Christian-Albrechts-Universität Kiel
2003	1. Staatsexamen
2004	2. Staatsexamen
2004 - 2005	Praktisches Jahr, Kantonsspital Aarau, Schweiz
2005	3. Staatsexamen
2006 - 2009	Assistenzarzt der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie, Kreiskrankenhaus Bad Neustadt/Saale
ab 2009	Assistenzarzt der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie Magdeburg

Magdeburg, den 15.01.2013

11 Anhangverzeichnis

Anhang 1 Ethikvotum 78

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG
Ethik-Kommission
an der Medizinischen Fakultät
Vorsitzender: Prof. Dr. med. D. Krause

Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. J. Ricke, OA Dr. Wieners
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel.
(0391) 67/14314
67/14344

Fax
(0391) 67/14354
67/290185

eMail
norbert.beck@medizin.uni-magdeburg.de
ethikkommission@uni-magdeburg.de

Datum
28.08.2006

Unser Zeichen: **44/06**

Phase III - Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC
EudraCT-Nr.: 2005-000569-21

Sehr geehrter Herr Prof. Ricke, sehr geehrter Herr OA Wieners,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweils behandelnden Arztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.
Versicherungsrechtliche Fragen sind vor Beginn der klinischen Prüfung mit der Rechtsabteilung der Medizinischen Fakultät zu erörtern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. D. Krause
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Anlage zum Votum der Studie 44/06 vom 28.08.2006

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät:

Herr Prof. Dr. Bannert	Medizinische Fakultät, Zentrum für Kinderheilkunde
Herr Prof. Dr. Behrens-Baumann	Medizinische Fakultät, Universitätsklinik für Augenheilkunde
Herr Prof. Dr. Huth	Medizinische Fakultät, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Prof. Dr. Kielstein	Medizinische Fakultät, Klinik für Innere Medizin
Herr Prof. Dr. Läuter	Medizinische Fakultät, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungswissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. Meyer	Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Pharmakologie
Herr Prof. Dr. Müller	Fakultät Naturwissenschaften, Institut für Experimentelle Physik
Herr Prof. Dr. Nitsch	Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Elektromagnetische Verträglichkeit
Herr Prof. Dr. Krause	Medizinische Fakultät, Institut für Rechtsmedizin

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes und § 40 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-044/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (Z 5-22471/2 - EK-046/S).

Dr. med. Norbert Beck
Leiter der Geschäftsstelle
der Ethik-Kommission