

Aus der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Charakterisierung und Prognose von HCC-Patienten mit einer nicht-zirrhatischen
Leber

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Janine Poranzke

aus Wermelskirchen

Magdeburg 2016

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Poranzke, Janine:

Charakterisierung und Prognose von HCC-Patienten mit einer nicht-zirrhotischen Leber. – 2016. – 76 Bl.: 24 Abb., 6 Tab.

Kurzreferat:

Einführung:

Ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) entwickelt sich vorwiegend auf dem Boden einer Leberzirrhose. Bei etwa 20% aller HCC-Patienten ist eine Leberzirrhose nicht nachweisbar. Epidemiologische und klinische Charakterisierungen von Patienten mit einem HCC in der nicht-zirrhotischen Leber gibt es bisher nur wenige.

Material und Methoden:

In einer retrospektiven Analyse wurden die klinischen und demographischen Charakteristika von 93 HCC Patienten ohne Leberzirrhose mit denen von 571 HCC-Patienten auf dem Boden einer Leberzirrhose verglichen. Es wurde analysiert, welche Kenngrößen einen Einfluss auf das Überleben haben können.

Ergebnisse:

HCC-Patienten mit einer nicht-zirrhotischen Leber sind meistens älter und werden im Vergleich zu HCC-Patienten auf dem Boden einer Leberzirrhose oftmals erst in fortgeschrittenen Stadien erstdiagnostiziert. Bei mehr als 25% der Patienten ohne Leberzirrhose liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vor. Nur eine geringe Anzahl der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose weisen keine Zeichen einer strukturellen Lebererkrankung auf. Das Tumorstadium entsprechend der BCLC-Klassifikation korreliert mit dem Überleben der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose, es unterscheiden sich jedoch die therapeutischen Möglichkeiten dieser Patienten im Vergleich zur Gruppe der HCC-Patienten auf dem Boden einer Leberzirrhose. In der Kohorte der Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose liegen (signifikant) mehr metabolische Risikofaktoren vor.

Zusammenfassung:

Im Vergleich der Patienten mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose und der Patienten mit einem HCC ohne zugrundeliegende Leberzirrhose zeigen sich Gemeinsamkeiten, aber auch signifikante Unterschiede wie das Erkrankungsalter, das Stadium bei Erstdiagnose und Therapieoptionen. Hieraus leitet sich die Notwendigkeit zu einer konsequenteren Umsetzung existierender Leitlinien, insbesondere bei metabolischen Risikofaktoren ab. Es muss ein Bewusstsein dafür entwickelt werden, die Patienten mit chronischen Lebererkrankungen - insbesondere mit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung - aufgrund des erhöhten Risikos für primäre Lebermalignome intensiver zu überwachen.

Schlüsselwörter:

Hepatozelluläres Karzinom, Prognose, Staging, Leberzirrhose, nicht-zirrhotische Leber, NAFLD

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
1. Einleitung.....	11
1.1 Hintergründe und Epidemiologie	11
1.2 Ätiologie	14
1.2.1 HCC in Leberzirrhose - Ursachen	15
1.2.2 HCC ohne Leberzirrhose - Ursachen.....	15
1.2.2.1 Chronische Virushepatitis B	15
1.2.2.2 Metabolisches Syndrom.....	15
1.2.2.3 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung	16
1.2.2.4 Seltene Ursachen.....	16
1.3 Diagnostik	16
1.4 Klassifikation	18
1.4.1 Child-Pugh-Score.....	19
1.4.2 Cancer of the Liver Italien Programm-Score (CLIP).....	20
1.4.3 Performance Status/Karnofsky-Index.....	21
1.4.4 Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation (BCLC)	22
1.5 Therapie.....	23
1.5.1 Kurativer Behandlungsansatz - BCLC 0/A	23
1.5.1.1 Resektion	23
1.5.1.2 Lebertransplantation	24
1.5.1.3 Radiofrequenzablation/Perkutane Ethanolinjektion.....	24
1.5.2 Palliativer Behandlungsansatz - BCLC B/C	25
1.5.2.1 Transarterielle Chemoembolisation.....	25
1.5.2.2 Sorafenib.....	26

1.5.2.3 Best Supportive Care	26
1.6 Prognosefaktoren bei HCC-Patienten in der nicht-zirrhatischen Leber	27
1.7 Zielsetzung und Fragestellung	27
2. Patienten, Material und Methoden	28
2.1 Patientenkollektiv	28
2.2 Epidemiologische und klinische Parameter	28
2.2.1 Epidemiologische Parameter	28
2.2.2 Serum Parameter	29
2.2.3 Klinische Parameter	29
2.2.4 Tumorrelevante Parameter	29
2.3 Diagnostik	30
2.4 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Patientenspezifische- und demographische Merkmale	31
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	31
3.1.2 Ätiologie	32
3.1.3 Metabolisches Syndrom	33
3.2 Tumorbedingte Merkmale	34
3.2.1 Tumorstadium bei Erstdiagnose	35
3.2.2 Aszites	36
3.2.3 Anzahl und Größe der HCC-Herde bei Erstdiagnose	36
3.2.4 Extrahepatische Metastasen	37
3.3 Laborparameter	39
3.3.1 Leberfunktions- und Syntheseparameter	40
3.4 Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens	41
3.4.1 Cox-Regressions-Analyse demographischer und tumorabhängiger Faktoren	41

3.4.2 Cox-Regressions-Analyse der Staging Systeme BCLC- und Clip-Score .	46
3.5 Ausgewählte Therapieverfahren.....	49
3.5.1 Therapie der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium.....	50
4. Diskussion.....	51
4.1 Epidemiologie.....	51
4.2 Performance-Status bei Erstdiagnose.....	52
4.3 Metabolisches Syndrom/NAFLD/NASH.....	52
4.4 Rolle von Alkohol bei der HCC Entstehung.....	54
4.5 Extraläsionale Probenentnahme.....	55
4.6 Laborparameter.....	56
4.7 Tumorausdehnung bei der Erstdiagnose.....	56
4.8 Vergleich der Stagingsysteme BCLC und CLIP.....	57
4.9 Überleben.....	58
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literaturverzeichnis.....	61
7. Danksagungen.....	69
8. Ehrenerklärung.....	70
9. Darstellung des Bildungsweges.....	71
10. Veröffentlichungen.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIH	Autoimmunhepatitis
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index
BSC	Best supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CLIP	Cancer of the Liver Italien Programm
CT	Computertomografie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EIA	Enzymimmunoassay
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
LPS	Lipopolysaccharid
LZ	Leberzirrhose
MRT	Magnetresonanztomografie
NAFLD	nicht-alkoholische-Fettlebererkrankung
NASH	nicht-alkoholische-Steatohepatitis
NZL	nicht-zirrhatische Leber
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PDGFR-b	Platelet-Derived Growth Factor Receptor b
PEI	percutane Ethanolinjektion

PVA	Polyvenyl-Alkohol-Partikel
RFA	Radio-Frequenz-Ablation
RR	Relatives Risiko
Sek.	Sekunden
SMA	Smooth Muscle Antigen
sog.	sogenannte(r/n)
s.u.	siehe unten
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor Nodus Metastase
u.a.	unter anderem
ÜL	Überleben
V.a.	Verdacht auf
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vs.	Versus
Y90	Yttrium 90
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

1. (a) geschätzte (in 1000) Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bei Männern in Industrienationen und Entwicklungsländern im Jahr 2008
(b) geschätzte (in 1000) Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bei Frauen in Industrienationen und Entwicklungsländern im Jahr 2008 (1)
2. geschätzte Inzidenz und Mortalität von Leberkrebs weltweit pro 100.000 im Jahr 2008 (2)
3. Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC, modifiziert nach (3)
4. Algorithmus zur Diagnostik des HCC in der zirrhotischen Leber, aus der aktuellen S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom (4)
5. BCLC-Klassifikation, modifiziert nach (5)
6. Altersverteilung von HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose bei Erstdiagnose
7. Ätiologie des HCC- Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose bezüglich anamnestisch bzw. klinisch gesicherter Ursachen (Alkohol: chronischer oder Z.n. Alkoholabusus; Viral: chronische Hepatitis B/C Infektion bzw. Z.n. Hepatitis B/C Infektion; Andere: Hämochromatose, Primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsinmangel, V.a./ gesicherte Cholangitis)
8. Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose bezüglich des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose
9. Aszites bei Erstdiagnose - Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose
10. Extrahepatische Metastasen bei Erstdiagnose von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose
11. Verteilung der Metastasen nach Ort und Häufigkeit bei HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose
12. Leberfunktionsparameter bei Erstdiagnose – Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose
13. Lebersyntheseparameter bei Erstdiagnose- Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose
14. Einfluss des Alters [in Jahren] bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
15. Einfluss von extrahepatischen Metastasen bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

16. Einfluss des ECOG-Status bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
17. Einfluss einer Pfortaderthrombose bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
18. Einfluss des ASAT-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
19. Einfluss des AFP-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
20. Einfluss des Thrombozyten-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
21. Einfluss des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
22. Einfluss des CLIP-Scores bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)
23. mittlere Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose je nach BCLC-Stadium bei Erstdiagnose
24. Erfolgte Therapie von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose unter Berücksichtigung des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose

Tabellenverzeichnis

1. Child-Pugh Einteilung; modifiziert nach (6)
2. CLIP-Score; modifiziert nach (7)
3. ECOG-Status und Karnofsky-Index (8)
4. Tumorbedingte Merkmale in beiden Gruppen
5. Laborparameter bei Erstdiagnose
6. Behandlungsformen für HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose

1. Einleitung

1.1 Hintergründe und Epidemiologie

Weltweit erkranken jährlich 14,1 Millionen Menschen neu an einem malignen Tumorleiden; 8,1 Millionen Menschen sterben jährlich daran (9, 10).

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der weltweit häufigste maligne Lebertumor und macht 70-90% der primären malignen Läsionen der Leber aus (10).

Global stellen maligne Lebertumoren die fünfthäufigste Tumorentität bei Männern (7,9%, 522.000 Fälle) sowie die siebthäufigste bei Frauen (6,5%, 226.000 Fälle) dar. Nach Lungen- und Magenkrebs sind sie die dritthäufigste onkologische Todesursache. Männer sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Verhältnis 2,4:1) (1) (Abb. 1).

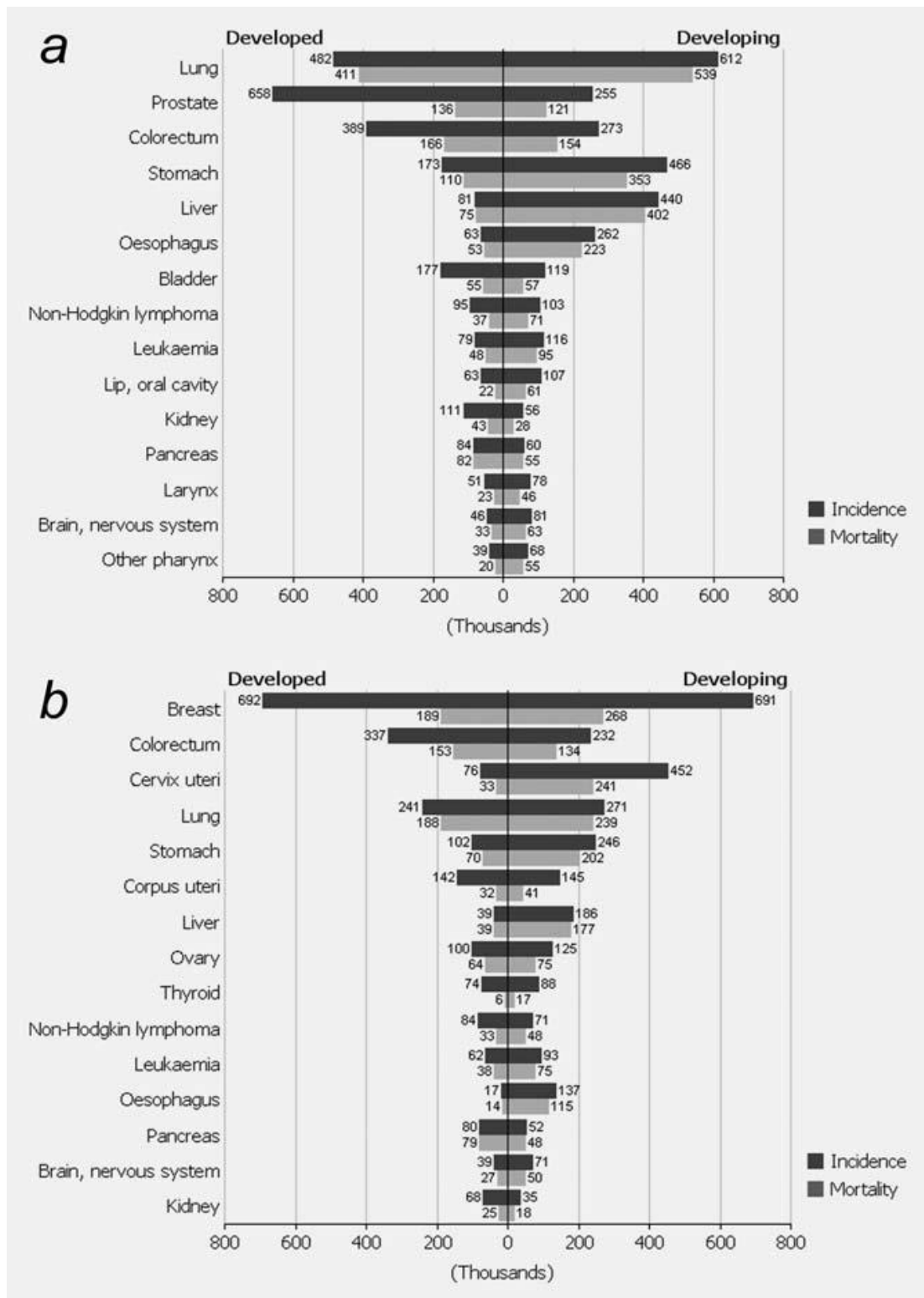


Abbildung 1 (a): geschätzte (in 1000) Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bei Männern in Industrienationen und Entwicklungsländern im Jahr 2008; (b): geschätzte (in 1000) Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen bei Frauen in Industrienationen und Entwicklungsländern im Jahr 2008 (1)

Ca. 85% der Neudiagnosen eines HCC entfallen auf Entwicklungs- und Schwellenländer. Insbesondere Ost- und Südostasien sowie Mittel- und Westafrika sind Regionen mit einer sehr hohen Inzidenz (Abb. 2). In Deutschland wird die altersstandardisierte Inzidenz des HCC derzeit mit 9,2-10,7/100.000 Einwohnern für Männer und mit 1,6-3,6/100.000 Einwohnern für Frauen angegeben (1).

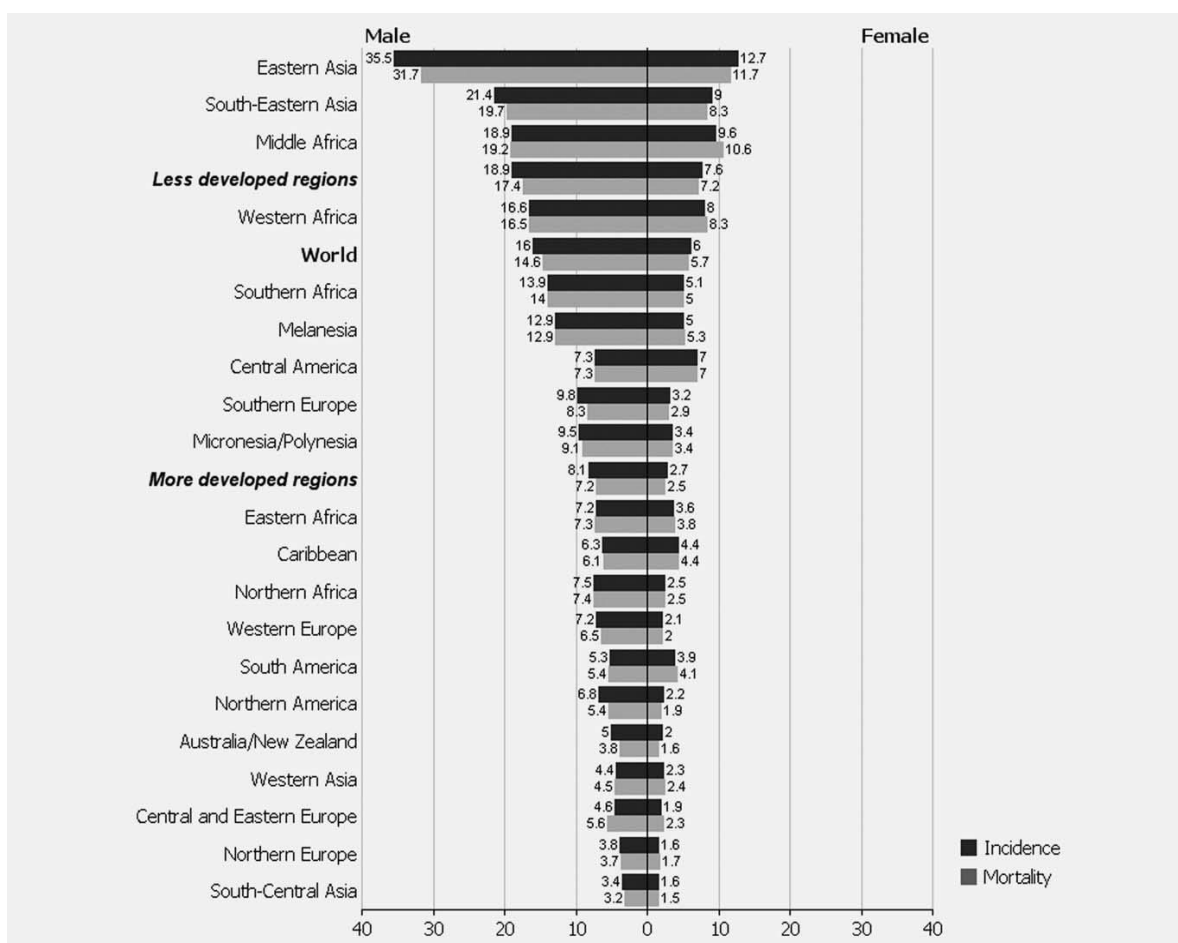


Abbildung 2: geschätzte Inzidenz und Mortalität von Leberkrebs weltweit pro 100.000 im Jahr 2008 (2)

1.2 Ätiologie

In 70-90% der Fälle entsteht ein HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, dem Endzustand einer chronischen entzündlichen Lebererkrankung. Die Ursache der Lebererkrankung kann jedoch sehr vielfältig sein, und eine Leberzirrhose muss für das Auftreten eines HCC nicht zwangsläufig vorliegen (Abb. 3).

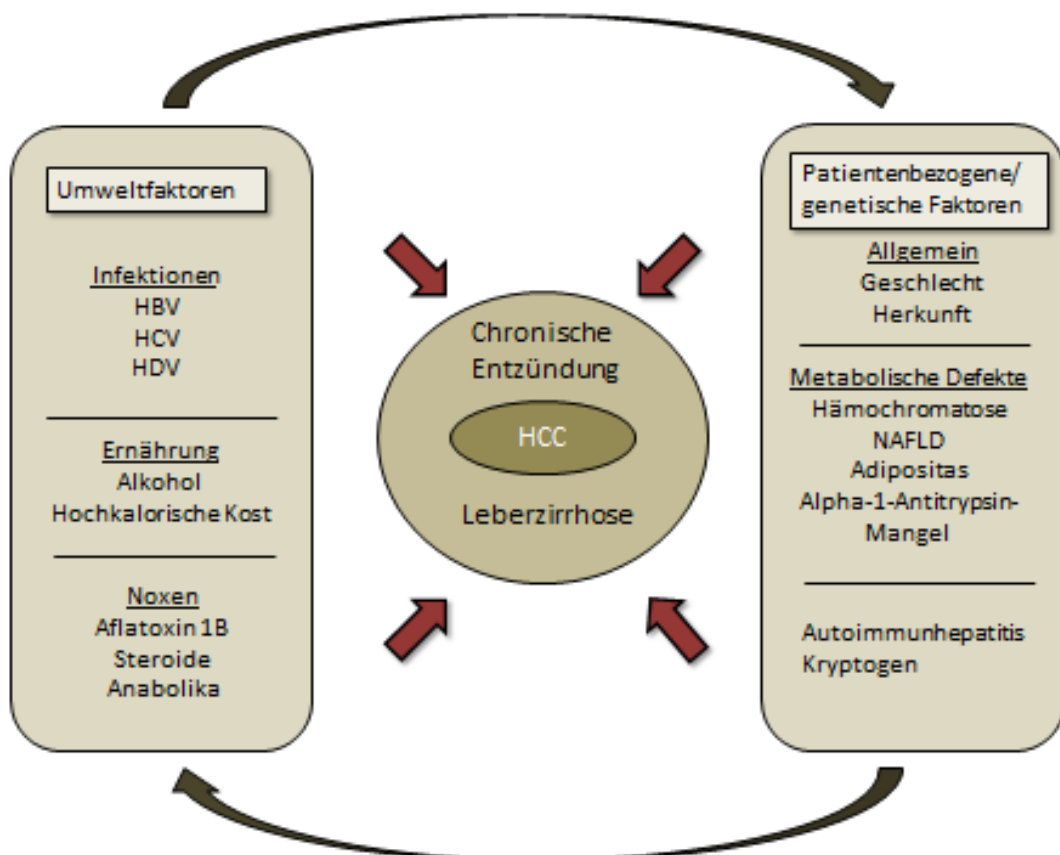


Abbildung 3: Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC, modifiziert nach (3)

1.2.1 HCC in Leberzirrhose - Ursachen

In der westlichen Welt tritt das HCC in 4/5 der Fälle als Komplikation einer Leberzirrhose auf. Die Ätiologie der Zirrhose kann unterschiedlich sein. In Deutschland stellt die häufigste Ursache mit über 50% der Patienten der chronische Alkoholabusus dar. An zweiter Stelle (13,7%) steht eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (11, 12). Weitere Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose sind in abnehmender Häufigkeit eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (10,10%) und eine NASH (5,9 %). Alle Faktoren, die zu einem HCC bei Leberzirrhose führen, können auch ein HCC ohne Leberzirrhose verursachen (13).

1.2.2 HCC ohne Leberzirrhose - Ursachen

In 15-20% der Fälle tritt das HCC ohne zugrundeliegende Leberzirrhose auf. Einige Ursachen hierfür konnten in den letzten Jahren identifiziert werden. Oftmals ist allerdings nicht ein Faktor allein als Auslöser der Erkrankung verantwortlich, sondern häufig liegt eine Kombination von mehreren Risikofaktoren vor.

1.2.2.1 Chronische Virushepatitis B

Eine Infektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) erhöht das Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms ohne Ausbildung einer Leberzirrhose, da das Virus direkt onkogen ist. Weltweit stellt die HBV- Infektion die häufigste Ursache für das HCC dar (14). Die Höhe der Viruslast ist hierbei neben der entzündlichen Aktivität der Leber ein entscheidender Faktor (15).

1.2.2.2 Metabolisches Syndrom

Die steigende Inzidenz des HCC ist unter anderem auch auf eine Zunahme der Prävalenz des Diabetes mellitus sowie des metabolischen Syndroms zurückzuführen. Das metabolische Syndrom ist definiert als ein gleichzeitiges

Auftreten von Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, atherogener Dyslipidämie und Hypertonie (16).

1.2.2.3 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Eine mögliche Konsequenz eines metabolischen Syndroms ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (17–19). Bei einer Subgruppe (ca. 25%) von diesen Patienten schreitet die reine Steatose der Leber zu einer Fettleberhepatitis (NASH) voran, die in bis zu 20% zu einer Zirrhose münden kann (20). In den letzten Jahren wurde deutlich, dass die Inzidenz des HCCs auf dem Boden einer NASH deutlich zunimmt (21). Die NAFLD stellt den Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCC in der nicht-zirrhatischen Leber dar (22).

1.2.2.4 Seltene Ursachen

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von selteneren Erkrankungen, die ebenfalls zur Ausbildung eines HCC führen können und nur gelegentlich bzw. gar nicht mit einer Leberzirrhose vergesellschaftet sind. Ausschließlich ohne Leberzirrhose können folgende Ursachen zu einem hepatozellulärem Karzinom führen: Hypercitrullinämie (23), Alagille-Syndrom, Glykogenose Typ 1, Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder steroidalen Anabolika (13). Häufig fehlt die Leberzirrhose bei folgenden Erkrankungen: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose und Eisenüberladung anderer Ursache (24–26).

1.3 Diagnostik

Das HCC ist die einzige solide Tumorentität, für die eine Diagnose unter bestimmten Umständen auch ohne histologische Sicherung gestellt werden kann. In Abhängigkeit von der Größe des detektierten Herdes reicht bei Patienten mit Leberzirrhose heute der Nachweis eines typischen Kontrastmittelverhaltens in der dynamischen Bildgebung. Diesbezüglich sind sich die Autoren der 2012 aktualisierten Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL),

der deutschen S3-Leitlinie HCC aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (Fassung von Mai 2013) und der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) aus dem Jahr 2010 einig (4, 5, 14, 27). International sind hier eine mehrphasige CT oder eine KM-unterstützte MRT das Mittel der Wahl. Eine Hypervaskularisation in der arteriellen Phase gefolgt von einem progressiven Kontrastmittelauswaschen des Tumors bis hin zur Kontrastmittelumkehr in der portal-venösen Phase gilt als beweisend für das Vorliegen eines HCC (5). Die aktuelle deutsche Leitlinie (2013) wertet auch die KM-unterstützte Sonographie als suffizientes diagnostisches Medium. Für Patienten ohne Leberzirrhose ist die histologische Sicherung jedoch unverändert obligat. Der Serumparameter α -Fetoprotein (AFP) wird seit 2010 zur Primärdiagnostik nicht mehr empfohlen, da dieser auch im Rahmen anderer Lebererkrankungen erhöht sein kann (28, 29). Prognostisch oder als Verlaufsparemeter wird die Bestimmung des AFP-Wertes jedoch als hilfreich eingestuft (14). Die hier ausgewerteten Patienten wurden durch Kombinationen aus läsionalen und extraläsionalen Biopsien sowie bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT) leitliniengerecht diagnostiziert. Zudem wurde in den meisten Fällen der AFP-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt.

Einen Überblick über den aktuellen diagnostischen Algorithmus zeigt folgende Abbildung aus der deutschen S3-Leitlinie (Abb.4):

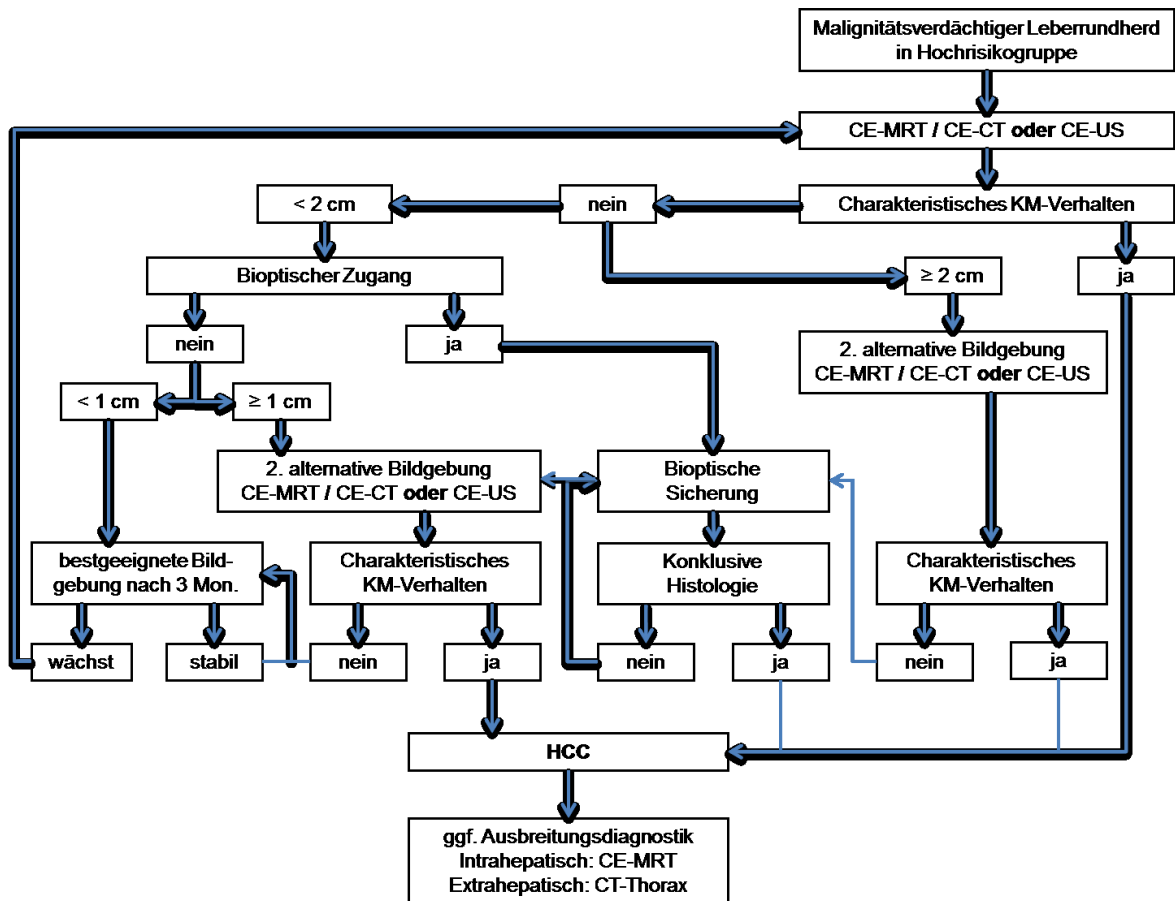


Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik des HCC in der zirrhotischen Leber, aus der aktuellen S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom (4)

1.4 Klassifikation

Weltweit stellt das TNM-Staging-System einen anerkannten Standard zur Klassifikation von soliden tumorassoziierten Merkmalen im onkologischen Staging dar. Die Einteilung beruht auf der pathologischen Begutachtung von gewonnenen Proben (pTNM) oder auf Daten, die klinisch und radiologisch erhoben wurden (cTNM). Hiermit kann eine morphologische Einteilung des Tumors zur Therapieplanung erfolgen, jedoch nur bedingt die Prognose eingeschätzt werden. Die Prognose und somit auch die Therapie sind beim HCC maßgeblich nicht nur von der Tumorausdehnung und dem Allgemeinzustand des Patienten, sondern auch von der Leberfunktion abhängig. Daher scheint im Falle des hepatozellulären Karzinoms eine Einteilung gemäß des TNM-Systems alleine als nicht ausreichend (30).

1.4.1 Child-Pugh-Score

Mit Hilfe der Child-Pugh-Klassifikation lässt sich die Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose semiobjektiv graduieren. Der Child-Pugh-Score berücksichtigt drei (objektive) Laborparameter (Quick oder INR, Albumin, Bilirubin) sowie zwei (subjektive) klinische Parameter (Ausmaß des Aszites, Schweregrad einer hepatischen Enzephalopathie) (Tab.1) und wurde ursprünglich zur Risikoabschätzung vor transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt-Anlage (TiPS) Anfang der 70er Jahre aus dem Child-Turcotte-Score weiterentwickelt (6). Die Stratifizierung nach dem Child-Pugh-Score erlaubt die Prognoseabschätzung der Leberzirrhose und wird als prognostischer Faktor in Stagingssystemen für Patienten mit HCC (u.a. CLIP, BCLC) einbezogen. Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Leberzirrhose liegt im CHILD Stadium A bei 95%, im Stadium B bei 80% und im Stadium C bei 45% (31).

Tabelle 1: Child-Pugh Einteilung; modifiziert nach (6)

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick oder INR			
Quick (%)	>70	70-40	<40
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,8
Albumin (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Bilirubin (außer bei PBC und PSC)			
Bilirubin in µmol/l	<35	35-50	>50
Bilirubin in mg/dl	<2	2-3	>3
Bilirubin (bei PBC oder PSC)			
Bilirubin in µmol/l	<70	70-170	>170
Bilirubin in mg/dl	<40	4-10	>10
Aszites (Sonographisch)	nicht oder nur gering	mäßig, gut therapierbar	massiv, therapierefraktär
Enzephalopathie (Grad)	0	I-II	III-IV
Bewertung:	Child A= 5-6 Punkte	gute Leberfunktion	
	Child B= 7-9 Punkte	mäßige Leberfunktion	
	Child C= 10-15 Punkte	geringe Leberfunktion	

Auch wenn der Score nie prospektiv evaluiert wurde, korreliert er gut mit der Prognose von Patienten mit Leberzirrhose.

1.4.2 Cancer of the Liver Italien Programm-Score (CLIP)

Tabelle 2: CLIP-Score; modifiziert nach (7)

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Child-Pugh-Score	A	B	C
Tumormorphologie/ Ausdehnung	Uninodular und Ausbreitung \leq 50%	Multinodular und Ausbreitung \leq 50%	Massiver Befall oder Ausbreitung $>$ 50%
AFP (ng/dl) Pfortaderthrombose	< 400 nein	> 400 ja	
Bewertung:	0 Punkte :	36 Monate	(mediane Überlebenszeit)
	1 Punkt:	22 Monate	- " -
	2 Punkte:	8,5 Monate	- " -
	3 Punkte:	6,9 Monate	- " -
	4-6 Punkte:	3,2 Monate	- " -

Der CLIP-Score wurde Anfang der 90er Jahre in Italien entwickelt, um die Prognose von Patienten mit HCC unter Berücksichtigung der Leberfunktion und Tumorcharakteristika abzuschätzen (32). Neben dem Child-Pugh-Score gehen die Tumormorphologie/Ausdehnung, die Serumkonzentration von Alpha-Fetoprotein (AFP) und die An- oder Abwesenheit einer Pfortaderthrombose in den Score ein. Als eine Weiterentwicklung des in den 80er Jahren in Japan entwickelten Okuda Staging Systems (33) wurde versucht, die Leberfunktion und tumorassoziierte Merkmale in einen Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu vereinen (7) (Tab. 2).

1.4.3 Performance Status/Karnofsky-Index

Inwieweit eine Tumorerkrankung symptomatisch ist und den Patienten im klinischen Alltag einschränkt, kann mit Hilfe des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status graduiert werden, der Anfang der 80er Jahre entwickelt wurde. Diese Einteilung ist weltweit etabliert. Der alternativ zur Verfügung stehende Karnofsky-Index wurde bereits 1950 veröffentlicht. Auch er beschreibt den Leistungsstatus des (krebs)kranken Patienten. Mittlerweile werden beide Skalen fast synonym verwendet, wenn es um die Therapieplanung oder die Evaluation von Therapieerfolgen geht bzw. eine Einschätzung der Prognose vorgenommen werden soll (8, 34) (Tab. 3). Der ECOG-Status wird zur Bestimmung des BCLC-Stadiums benötigt (s.u.).

Tabelle 3: ECOG-Status und Karnofsky-Index (8)

ECOG-Status	Karnofsky-Index	
0	90-100	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	70-80	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit ist möglich
2	50-60	Gehfähig, Selbstversorgung möglich; nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	30-40	Nur begrenzt Selbstversorgung möglich; ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	10-20	Völlig pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	0	Tod

1.4.4 Barcelona Clinic Liver Cancer-Klassifikation (BCLC)

In der BCLC-Klassifikation werden HCC-Patienten in fünf verschiedene Stadien eingeteilt (0, A, B, C, D). In dieser Klassifizierung werden alle oben genannten Systeme vereint (Allgemeinzustand des Patienten anhand des ECOG-Performance-Status, Leberfunktionsstatus anhand des Child-Pugh-Score sowie das Tumorstadium) (Abb.5). Dadurch kann der Zustand des HCC-Patienten mit der BCLC-Klassifizierung in vielen relevanten Aspekten beschrieben werden. Das Schema bildet auch die Evidenz für Behandlungsstrategien in Abhängigkeit vom Tumorstadium ab und erlaubt eine Prognoseeinschätzung (35, 36). Da der BCLC-Score ebenso wie der CLIP-Score als Bestandteil den Child-Pugh-Score zur Klassifizierung des Schweregrades der Leberzirrhose enthält, ist dieser Score sowie die sich daraus ableitenden Therapieempfehlungen primär für HCC-Patienten mit Leberzirrhose entwickelt worden.

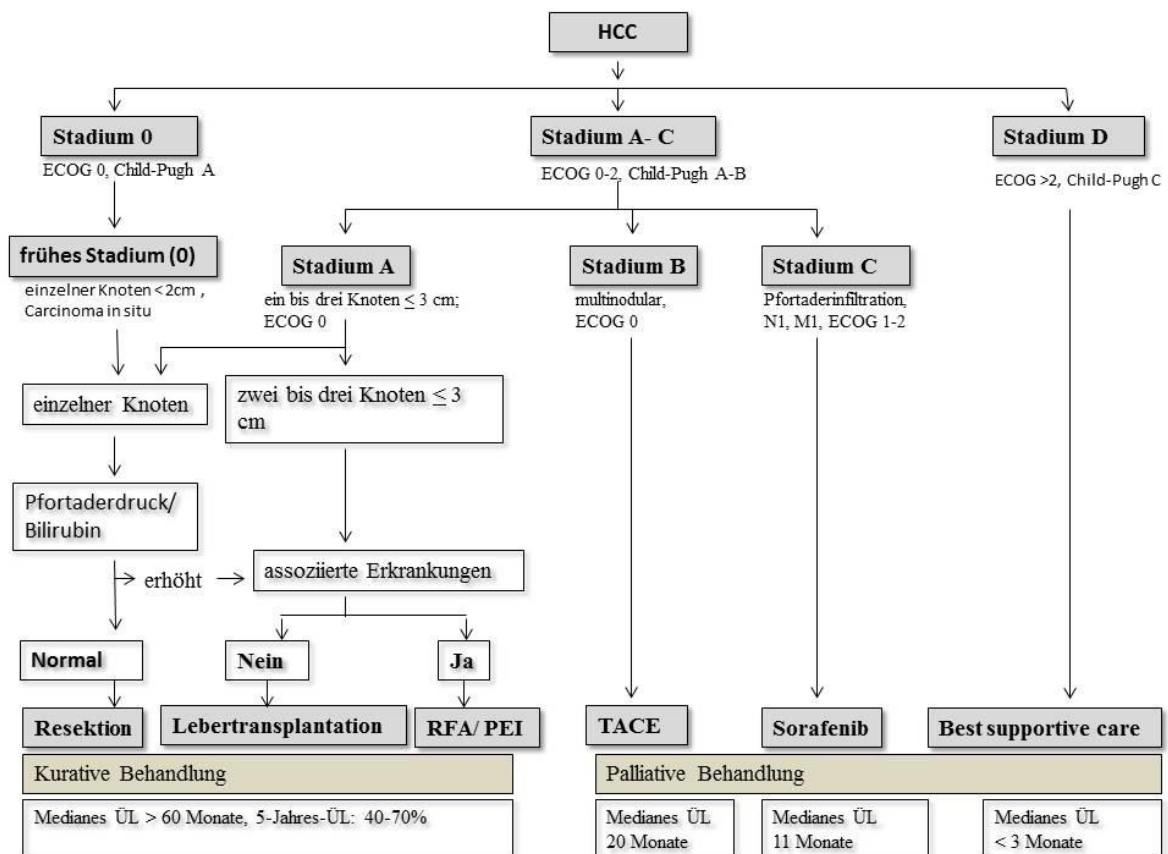


Abbildung 5: BCLC-Klassifikation, modifiziert nach (5)

1.5 Therapie

In den europäischen Leitlinien wurde sich darauf verständigt, Therapieentscheidungen für Patienten mit HCC an der BCLC-Klassifikation zu orientieren (siehe Abb. 5). In den Stadien BCLC-0 und -A ist ein kurativer Behandlungsansatz durch chirurgische Resektion, orthotope Lebertransplantation oder Tumorablation durch Radiofrequenzablation (RFA)/Perkutane Ethanolinjektion (PEI) möglich. In den übrigen Stadien ist die Behandlung bereits im Ansatz palliativ intendiert. Im intermediären Stadium BCLC-B wird gemäß den Leitlinien eine Behandlung mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) empfohlen. Eine systemische Behandlung mit dem Multityrosinkinaseinhibitor Sorafenib sollte im fortgeschrittenen Stadium BCLC-C durchgeführt werden. Für Patienten, die sich bereits im Stadium BCLC-D befinden, ist eine ärztliche Begleitung im Sinne von „Best Supportive Care“ (BSC) empfohlen (5, 37). HCC-Patienten ohne zugrundeliegende Leberzirrhose werden in diesem Therapieschema nur eingeschränkt abgebildet. Hier müssen Therapieentscheidungen daher individualisiert gefällt werden.

1.5.1 Kurativer Behandlungsansatz - BCLC 0/A

1.5.1.1 Resektion

Eine Resektion (Hemihepatektomie, Leberteilresektion) kommt bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose im BCLC-Stadium 0/A dann in Frage, wenn ein einzelner Knoten < 2cm vorliegt, der Patient eine gute Leberfunktion aufweist und weder eine portale Hypertension noch erhöhte Bilirubin-Werte vorliegen (5, 14, 38). Bei Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose sollte immer eine Resektion angestrebt werden, wenn der Tumor primär technisch resektabel ist und keine allgemeine Inoperabilität auf Grund von Komorbiditäten des Patienten vorliegt. Tumorinfiltration aller drei Lebervenen oder nicht-resektable, extrahepatische Tumormanifestation sind zusätzliche Inoperabilitätskriterien (4, 14, 39). Bei fehlender funktioneller Reserve oder nicht möglicher R0-Resektion bei

Erstdiagnose besteht die Möglichkeit ggf. neoadjuvant mit TACE zu behandeln, um eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (4). Beim operablem HCC in der zirrhotischen Leber beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei chirurgischer Resektion 70%, wobei zu beachten ist, dass diese Patienten anhand der Tumorgröße und Leberfunktion für diese Therapie selektioniert wurden (40, 41). Die 5-Jahres-Überlebensrate der resektablen HCCs in der nicht-zirrhotischen Kohorte beläuft sich aufgrund des ausgedehnteren Tumorbefalls bei operativer Therapie auf 40-60% (42).

1.5.1.2 Lebertransplantation

Die Indikation zur Evaluation einer Lebertransplantation besteht zunächst grundsätzlich, wenn die Tumorlast in der Leber limitiert ist. In Deutschland werden hier entsprechend der Eurotransplant-Regeln die Mailand-Kriterien (1 Herd < 5cm; maximal 3 Herde < 3cm) angewendet, wenn eine Transplantation als sog. „standard exception“ erfolgen soll. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen unter anderem eine leberübergreifende Tumorausdehnung, eine Fernmetastasierung oder eine makrovaskuläre Gefäßinfiltration. Ein Vorteil für die Prognose von Patienten mit HCC in Leberzirrhose besteht darin, dass nicht nur das HCC behandelt wird, sondern auch die zugrunde liegende Lebererkrankung, die zur HCC-Entstehung prädisponiert, verbessert wird. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die Lebertransplantation insgesamt etwa 70% (14, 43, 44).

1.5.1.3 Radiofrequenzablation/Perkutane Ethanolinjektion

Die Radiofrequenzablation und die perkutane Ethanolinjektion sind ebenfalls kurativ intendierte Therapieformen für Patienten im BCLC-Stadium A, die für eine Resektion oder Lebertransplantation nicht geeignet sind. Bei der RFA wird mit Hilfe von hochfrequentem Strom über eine perkutan eingebrachte Ablationssonde Wärme erzeugt, die zu einer Zerstörung des Tumorgewebes führt. Die RFA wird heute unter Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und -größe als

Standardmethode der perkutanen Tumorablation betrachtet (45) und ist insbesondere bei kleinen Tumoren mit ausreichendem Abstand zu großen Gefäßen und benachbarten Organen günstig (46). Die preiswertere PEI ist das älteste, klinisch eingesetzte, perkutane Verfahren zur Therapie des HCC. Hierbei wird sonographisch oder CT-gestützt absoluter Alkohol perkutan direkt in den Tumor injiziert, was zu einer Eiweißdenaturierung und in deren Folge zu einer Koagulationsnekrose im Tumor führt (47). Im Direktvergleich beider Methoden konnten mehrere Studien belegen, dass die RFA der PEI bzgl. des rezidivfreien Überlebens überlegen ist (48–50). Vergleicht man die RFA mit der Resektion, so sind Größe und Anzahl der Herde ausschlaggebend für die Wahl der Therapieform. Bei Patienten mit 1-3 Tumoren < 3cm sind die RFA und die Resektion im Ergebnis gleichwertig (4). Bei bis zu 3 Tumoren zwischen 3-5cm kann ebenfalls zwischen RFA und Resektion gewählt werden, hier sollte jedoch individuell und interdisziplinär entschieden werden und im Falle der Therapieentscheidung zur RFA vorher noch eine Embolisation erwogen werden (51, 52). Bei Tumoren > 5cm und ausreichend Leberreserven sollte eine Resektion erfolgen.

1.5.2 Palliativer Behandlungsansatz - BCLC B/C

1.5.2.1 Transarterielle Chemoembolisation

Gemäß Abb. 14 wird die TACE als Therapieform bei Patienten im BCLC-Stadium B empfohlen. Bei diesen Patienten ist ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich. Die Patienten weisen ein multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung auf, befinden sich im Child-Pugh-Stadium A oder B und ihr Performance-Status ist noch 0. Durch die tumorversorgende Arterie wird ein Gemisch eines Zytostatikums (meistens Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin oder Mitomycin C) mit Lipiodol direkt in die Leber appliziert und diese anschließend beispielsweise mit Gelfoam-Partikeln oder Polyvenyl-Alkohol-(PVA)-Partikeln embolisiert. Seit einigen Jahren werden vermehrt sog. „drug eluting beads“, also

mit Chemotherapie beladenen Partikel, für die TACE verwendet (53). Dies bewirkt eine Ischämie, die, gemeinsam mit den zytotoxischen Effekten, zu einer Teilnekrose des durch die Arterie versorgten Bereichs führt. Mit der TACE kann ein Überlebenszeitgewinn von 6-10 Monaten erreicht werden (4). International anerkannte Standards für die Durchführung der TACE existieren bislang nicht, so dass die publizierten Studien im Ergebnis nur schwer vergleichbar sind.

1.5.2.2 Sorafenib

Eine systemische zytostatische Chemotherapie hat sich bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in prospektiven randomisierten Studien im Wesentlichen als unwirksam herausgestellt. Sorafenib ist ein oraler Multikinaseinhibitor, der die Proliferation der Tumorzellen hemmt und Apoptose induziert. Zielstrukturen sind die Serin-Threonin-Kinasen RAF-1 und B-Raf, die Rezeptortyrosinkinasen der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) und des plättchenassoziierten Wachstumsfaktors Rezeptor b (PDGFR-b) (4). Eine systemische Therapie mit Sorafenib (Nexavar®) wird für Patienten im BCLC-Stadium C empfohlen. In diesem Stadium liegen bei noch erhaltener Leberfunktion Gefäßeinbrüche, Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor oder die Patienten sind in ihrem Performance-Status bereits eingeschränkt (ECOG \geq 1) (5). Bei einer Behandlung mit Sorafenib ergibt sich ein Überlebensvorteil gegenüber Placebo von drei Monaten (54).

1.5.2.3 Best Supportive Care

Bei sehr fortgeschrittener Erkrankung (BCLC-Stadium D) ist aufgrund der kurzen Überlebenszeit (< 3 Monate) und der meist schlechten Gesamtverfassung des Patienten oder einer signifikant eingeschränkten Leberfunktion mit hierdurch limitierter Prognose nur eine ärztliche Begleitung im Sinne von „Best Supportive Care“ sinnvoll.

1.6 Prognosefaktoren bei HCC-Patienten in der nicht-zirrhatischen Leber

Über Prognosefaktoren von HCC-Patienten in der nicht-zirrhatischen Leber ist bisher wenig bekannt. Die Tumorgröße und Behandlungsform sind wichtige Faktoren, die bereits identifiziert wurden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40-60%. Eine Resektion bringt dem Patienten eine signifikant bessere Prognose als nicht-chirurgische Behandlungsformen (55). Andere Autoren beschreiben, dass erhöhte AFP-Werte, der Residualtumorstatus, das Tumorgrading sowie Gefäßinvasion die Prognose verschlechtern (56, 57). Nicht zuletzt beeinflusst auch hier die Leberfunktion der postoperativ verbliebenen Leber die Prognose maßgeblich (58).

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose in Bezug auf prognostische Faktoren zu charakterisieren und miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden verschiedene demographische und klinische Faktoren in einer retrospektiven Analyse gegenübergestellt und ausgewertet. Weiterhin soll geklärt werden, ob die bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose gängigen Klassifikationen (BCLC, Clp-Score, Child-Pugh-Score) auch bei Patienten ohne Leberzirrhose aussagekräftig sind.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie. In einer Datenbank wurden die Daten von 714 Patienten mit HCC, die zwischen Februar 1994 und Januar 2013 im Universitätsklinikum Magdeburg behandelt wurden, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (bzw. so nah wie möglich an diesem Zeitpunkt) dokumentiert und analysiert. Teilweise fand die Erstdiagnose außerhalb des Uniklinikums Magdeburg statt, in diesem Fall wurden die außerhalb erhobenen Daten verwendet. Die Daten stammen aus Patientenakten aus den Archiven der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie und der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin sowie aus den klinikinternen digitalen Dokumentationssystemen Medos und Asena.

Von den 714 Patienten konnten insgesamt 664 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Bei 50 Patienten waren die Datensätze für eine statistische Auswertung unzureichend.

Von den 664 Patienten wiesen 571 Patienten ein HCC mit Leberzirrhose auf, bei 93 Patienten (14,01%) wurde die Diagnose eines HCC ohne Leberzirrhose gestellt.

2.2 Epidemiologische und klinische Parameter

2.2.1 Epidemiologische Parameter

Epidemiologische Parameter umfassen allgemeine Patientendaten wie: Vor- und Familienname, Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), sowie Angaben über den Todeszeitpunkt (soweit bekannt). Bei einem Verlust des Kontaktes wurde das

Datum des letzten Kontaktes zur Ermittlung der Anzahl der Überlebenstage genutzt und als zensiert markiert.

2.2.2 Serum Parameter

Zahlreiche Laborwerte wurden - soweit vorhanden - gemeinsam mit dem Datum der Laboruntersuchung dokumentiert: Albumin, Bilirubin, Quick, INR, alkalische Phosphatase, Kreatinin, ALAT, ASAT, Gamma-GT, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Harnstoff, Protein, Ca 19-9, sIL2-Rezeptor, Ferritin, Transferrinsättigung, IgA, IgG, IgM, Kupfer, Coeruloplasmin, α -1-Antitrypsin, Hepatitis B- und C-Serologie, Autoantikörper ANA, AMA, EIA, SMA, Konzentration des Tumormarkers AFP.

2.2.3 Klinische Parameter

Zu den klinischen Parametern zählten: Ätiologie der Lebererkrankung (soweit bekannt), Alkoholkonsum, Nikotinkonsum und ob eine Leberzirrhose, eine Autoimmunhepatitis, eine primäre biläre Zirrhose, eine Hämochromatose, ein α -1-Antitrypsinmangel oder eine Steatosis hepatis diagnostiziert wurde. Hierbei wurde der Patient in die Gruppe „mit Zirrhose“ zugeordnet, wenn sonographisch oder histologisch ein bindegewebiger Umbau eindeutig nachgewiesen wurde oder indirekte Zeichen wie eine portale Hypertension gekennzeichnet durch Splenomegalie, Aszites, oder Ösophagusvarizen, vorlagen. Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus sowie ein Nachweis von *Helicobacter pylori* wurden gesondert abgefragt, weiterhin wurden sämtliche bekannten Komorbiditäten erfasst.

2.2.4 Tumorrelevante Parameter

Zu den tumorrelevanten Parametern wurden das Tumorstadium (nach TNM-Klassifikation), das Child-Pugh-Stadium mit exaktem Punktwert, der Clp-Score, der BCLC-Score, die Tumorgröße/-lokalisation/-anzahl sowie die Lage des größten

Herdes und ob das Tumolvolumen größer als 50% der Leber ist, dokumentiert. Weiterhin wurde vermerkt, ob eine Pfortaderthrombose, Pfortaderhochdruck, Aszites, hepatische Enzephalopathie und/oder extrahepatische Metastasen vorlagen. Es wurde abgefragt, ob die Diagnose histologisch oder nicht-invasiv gestellt wurde. Ergänzend wurden noch der Karnofsky-Index sowie das ECOG-Stadium, der Therapieverlauf nach Diagnosestellung bzw. die letzte Therapie hinzugefügt.

2.3 Diagnostik

Grundsätzlich erfolgte die Diagnosestellung auf Grundlage der EASL Kriterien (5) bzw. der Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (4). Als bildgebende Diagnostika wurden in erster Linie Sonographie, CT, MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel und eine Gastroskopie durchgeführt. Zusätzlich dazu wurde später begonnen, auch bei Patienten mit Leberzirrhose die klinische Diagnose invasiv zu bestätigen und weiterhin eine extraläsionale Probe zur Charakterisierung der zugrundeliegenden Lebererkrankung zu gewinnen. Die Biopsie erfolgte mit sonographie- oder CT-gestützter Feinnadelpunktion.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden sowohl aus Papierakten als auch aus elektronischen Dokumenten der jeweiligen Patienten extrahiert und in einer Microsoft Excel-Datenbank zusammengetragen. Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS (v21.0.0; IBM Corporation, New York, N.Y., USA) und ist als explorativ zu betrachten. Daten die kategorial erhoben wurden, wurden als absolute Prozentzahlen angegeben. Zur Überprüfung der Homogenität von unabhängigen Proben in kontinuierlichen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Ein Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, wenn kategoriale Daten miteinander verglichen werden sollten. Eine Cox-Regressions Analyse erfolgte zur Prüfung von einzelnen Faktoren, die das Überleben beeinflussen können. Werte für die in der univariaten Cox-Regressions-Analyse ein signifikanter Einfluss auf das Überleben

der Patienten bewiesen werden konnte, wurden in einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse weiter miteinander verglichen. Eine Ausnahme davon stellen lediglich die beiden Staging Systeme BCLC-Score und CLIP-Score dar, die durch verschiedene tumorabhängige und klinische Faktoren beeinflusst werden. Die mittlere Überlebenszeit für einzelne das Überleben beeinflussende Faktoren wurde sowohl durch den Log-Rank Test als durch die Kaplan-Meier Schätzung berechnet. Alle Testverfahren wurden zweiseitig durchgeführt. Die Signifikanz wurde bei 0,05 festgelegt. Die gesamte Analyse wurde gemeinsam mit Herrn Antweiler aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikum Magdeburgs angefertigt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenspezifische- und demographische Merkmale

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Verhältnis von Männern zu Frauen in der Kohorte „HCC mit Leberzirrhose“ betrug 4,5:1. Von diesen 571 Patienten waren 18% weiblich (n=103) und 82% männlich (n=468). In der Kohorte „HCC ohne Leberzirrhose“ lag der Anteil an Frauen signifikant (p=0,045) höher. Von 93 Patienten waren 27% weiblich (n=25) und 73% männlich (n=68). Hier betrug der Quotient Mann/Frau 2,7:1.

Im Vergleich zu HCC-Patienten mit Leberzirrhose wurden HCC-Patienten ohne Leberzirrhose in einem höherem Lebensalter (p=0,004) erstdiagnostiziert (siehe Abb. 6). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Leberzirrhose war 66 Jahre bei Erstdiagnose (31-85 Jahre), das der Patienten ohne Leberzirrhose lag bei 69 Jahren (32-85 Jahre). Innerhalb der Gruppe „HCC ohne Leberzirrhose“ erfolgte die Erstdiagnose bei Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren. Männer waren bei Erstdiagnose mit durchschnittlich 71 Jahren nicht signifikant älter (p=0,383). Der Performance-Status bei Erstdiagnose unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (p=0,432) (Abb.6).

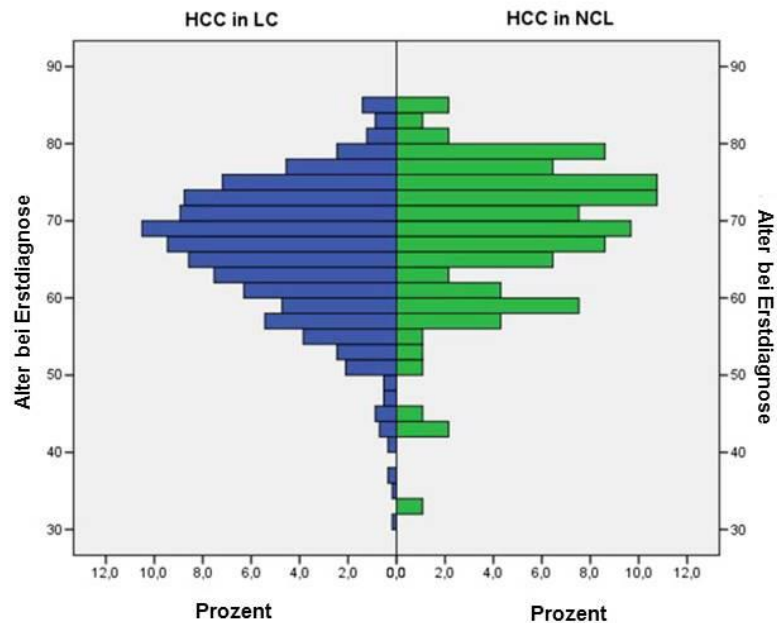


Abbildung 6: Altersverteilung von HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose bei Erstdiagnose

3.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist in den beiden Gruppen signifikant verschieden ($p=0,008$). Während in der Kohorte der HCC-Patienten mit Leberzirrhose bei nahezu jedem zweiten (49,91%) Alkohol als auslösender Faktor identifiziert werden konnte, spielte diese Ursache in der Gruppe der Patienten ohne Leberzirrhose eine untergeordnete Rolle. Hier konnte Alkohol nur in 15,05% der Fälle als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Eine virale Hepatitis wurde bei 7,53% der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose nachgewiesen; bei den HCC-Patienten mit Leberzirrhose waren es 15,94% (Abb.7).

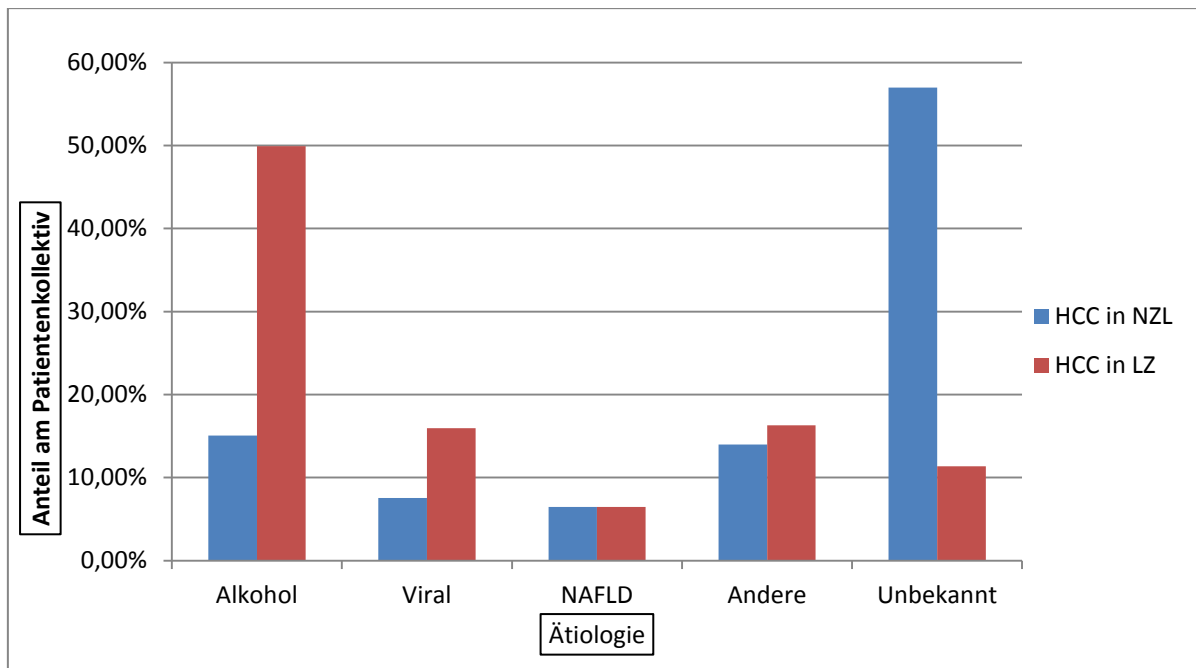


Abbildung 7: Ätiologie des HCC- Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose bezüglich anamnestisch bzw. klinisch gesicherter Ursachen (Alkohol: chronischer oder Z.n. Alkoholabusus; Viral: chronische Hepatitis B/C Infektion bzw. Z.n. Hepatitis B/C Infektion; Andere: Hämochromatose, Primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsinmangel, V.a./ gesicherte Cholangitis)

Bei 56,99% der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose konnten keine Risikofaktoren für eine mögliche chronische Lebererkrankung identifiziert werden, jedoch konnte eine hohe Prävalenz für Risikofaktoren des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus (37,74%), arterielle Hypertonie (58,5%) oder BMI > 25kg/m² (22,64%) gezeigt werden. Hingegen nicht signifikant war der Nikotinkonsum (p=0,308).

3.1.3 Metabolisches Syndrom

Eine NAFLD konnte bei 6 Patienten der Kohorte „ohne Leberzirrhose“ gefunden werden. Fünf dieser Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, vier hatten einen BMI > 25kg/m² und fünf waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. In der gesamten Gruppe der HCC-Patienten ohne Zirrhose hatten 33,3% einen BMI zwischen 25–30 kg/m² und 8,6% waren mit einem BMI > 30kg/m² per Definition fettleibig. Bei 45,16% (n=42) bestand ein Diabetes mellitus und bei 29% wurde eine Steatosis hepatis diagnostiziert.

3.2 Tumorbedingte Merkmale

Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Tumorbedingte Merkmale in beiden Gruppen, modifiziert nach (59)

Parameter		HCC in NZL; n = 93		HCC in LZ; n = 571		P
		n/median	%/range	n/median	%/range	
Anzahl der Herde		n = 93		n = 569		0.053
	1	46	49,46	213	37,43	
	2	5	5,38	60	10,54	
	≥3	42	45,16	296	52,02	
Größe des größten Herdes(cm)		9	2-20	7	1-22	0.002
Lokalisation des Herdes	Linker Leberlappen	24	25,81	184	32,22	0.123
	Rechter Leberlappen	34	36,56	157	27,50	
	Beide Leberlappen	28	30,11	207	36,25	
	fehlende Angaben	7	7,52	23	4,03	
Portale Venenthrombose		n = 86		n = 517		0.732
	Ja	27	31,4	172	33,27	
	Nein	59	69,60	345	66,73	
Extrahepatische Metastasen		n = 86		n = 508		0.028
	Ja	32	37,21	131	25,79	
	Nein	54	62,79	377	74,21	
Aszites		n = 84		n = 535		< 0.001
	Ja	17	20,24	237	44,30	
	Nein	67	79,76	298	55,70	
BCLC-Stadium		n = 93		n = 571		0.006
	A	13	14,00	100	17,50	
	B	32	34,40	169	29,60	
	C	48	51,60	242	42,40	
	D	0	0,00	60	10,50	
CLIP-Score		n = 82		n = 483		0.015
	0	14	17,07	60	12,42	
	1	20	24,39	111	22,98	
	2	16	19,51	103	21,33	
	3	25	30,49	88	18,22	
	4	5	6,10	59	12,22	
	5	2	2,44	52	10,77	
	6	0	0,00	10	2,07	

3.2.1 Tumorstadium bei Erstdiagnose

Die Auswertung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose ergab, dass im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose HCC-Patienten ohne Leberzirrhose in einem signifikant fortgeschrittenen Tumorstadium erkannt wurden ($p=0,006$ für die BCLC-Klassifizierung und $p=0,015$ für den CLIP-Score). 34,4% der Patienten ohne Leberzirrhose befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in einem Stadium B der BCLC-Klassifizierung und 51,6% bereits im Stadium C (Abb. 8).

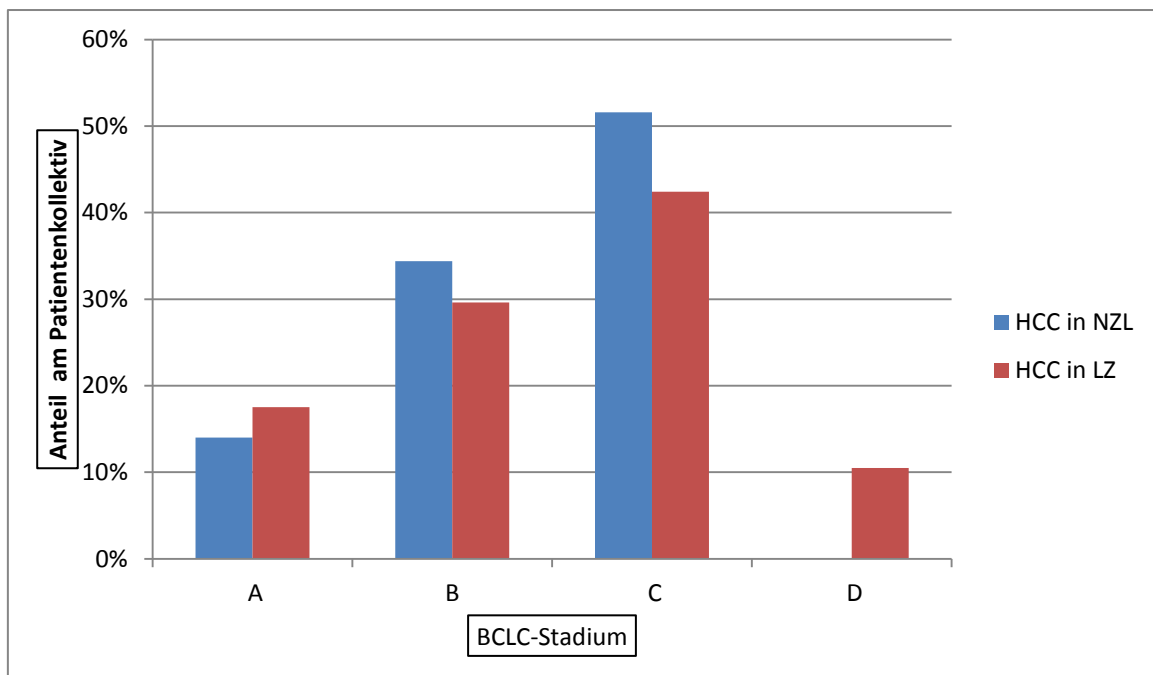


Abbildung 8: Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose bezüglich des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose

3.2.2 Aszites

Bei vergleichbarer, nicht signifikanter Häufigkeit einer Pfortaderthrombose ($p=0,732$) hatten Patienten ohne Leberzirrhose bei Erstdiagnose signifikant ($p<0,001$) seltener (20,24%) Aszites als Patienten mit Leberzirrhose (44,30%) (Abb.9).

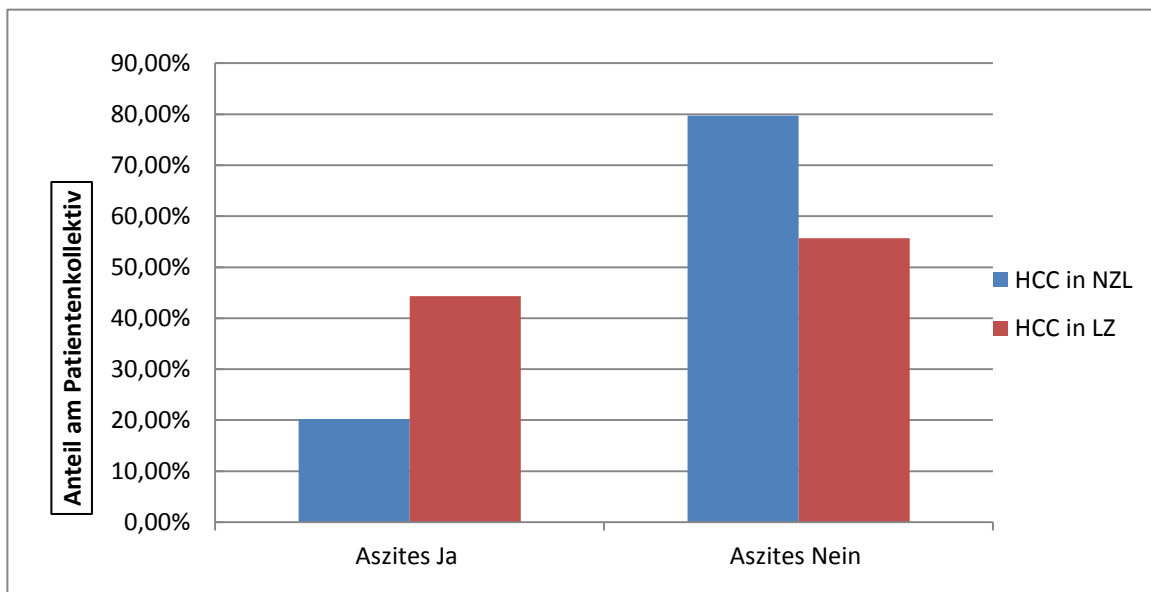


Abbildung 9: Aszites bei Erstdiagnose- Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose

3.2.3 Anzahl und Größe der HCC-Herde bei Erstdiagnose

Bei fast jedem Zweiten (49,46%) HCC-Patienten ohne Leberzirrhose konnte im Gegensatz zur Kohorte mit Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur ein HCC-Herd gefunden werden. Hier hatten 52,02% der Patienten bei Diagnosestellung mehr als drei HCC-Herde. Auch waren die Herde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Untergruppe der Patienten ohne Leberzirrhose signifikant ($p=0,002$) größer.

3.2.4 Extrahepatische Metastasen

In 28,8% aller untersuchten Fälle konnten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits extrahepatische Metastasen nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Gruppe mit Leberzirrhose (25,79%) ließen sich bei den HCC-Patienten ohne Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose signifikant ($p=0,028$) häufiger (37,21%) extrahepatische Manifestationen nachweisen (Abb.10). Die häufigsten Lokalisationen extrahepatischer Metastasen waren bei der Kohorte ohne Leberzirrhose Lymphknoten (16,16%), gefolgt von der Nebenniere 10,10%) und dem Peritoneum (5,05%). Bei der Kohorte mit Leberzirrhose waren die häufigsten Lokalisationen von extrahepatischen Metastasen Lymphknoten (8,40%), Lunge (7,74%) und Knochen (4,61%) (Abb.11).

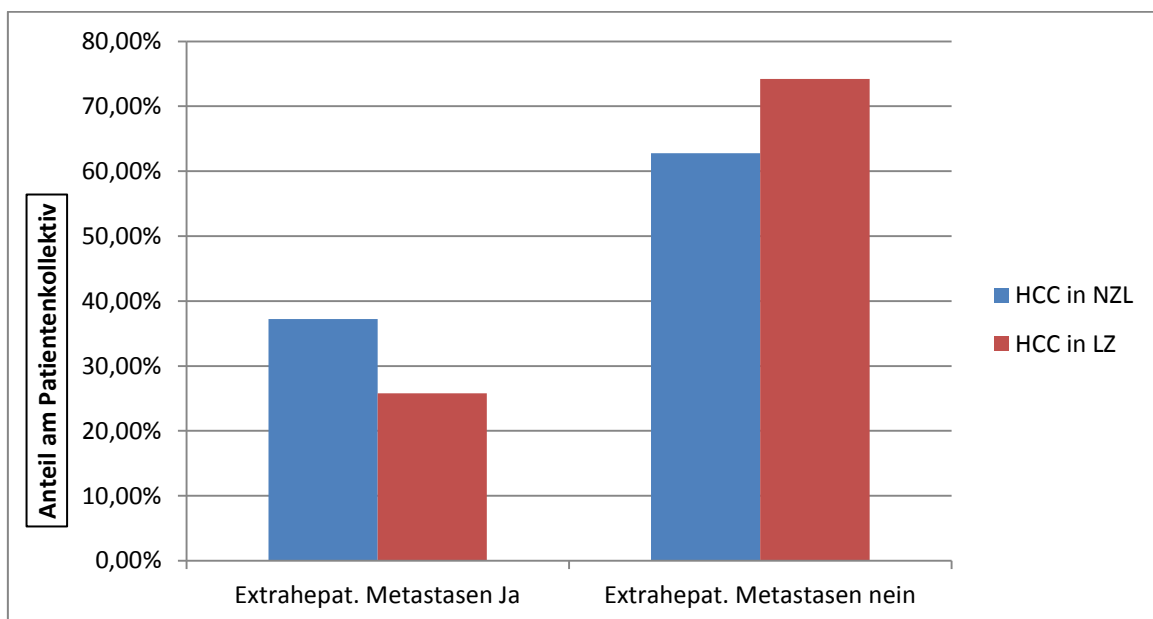


Abbildung 10: Extrahepatische Metastasen bei Erstdiagnose von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose

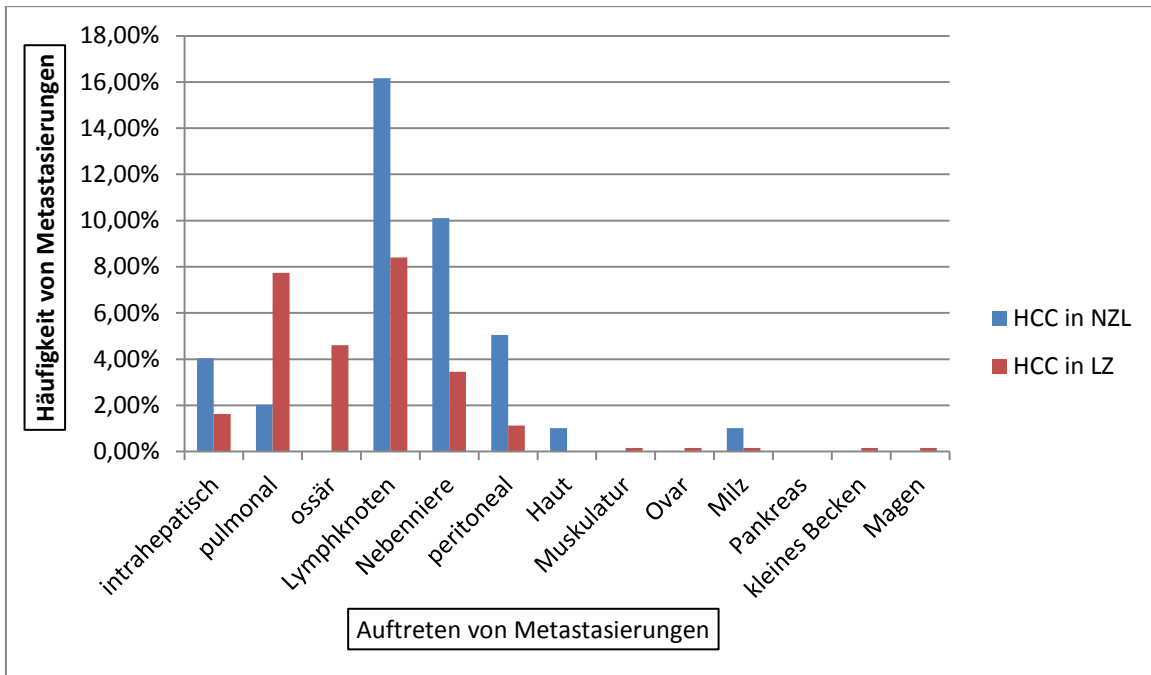


Abb. 11: Verteilung der Metastasen nach Ort und Häufigkeit bei HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose

3.3 Laborparameter

Eine Übersicht aller ausgewerteten Laborparameter zeigt Tabelle 5:

Tabelle 5: Laborparameter bei Erstdiagnose

Parameter (SI-Einheiten)	Patienten mit HCC in NZL			Patienten mit HCC in LZ			p
	n	Median	Range	n	Median	Range	
Bilirubin [µmol/l]	88	11,50	3,3-497,0	547	20,60	3,3-709,1	< 0,001
Quick [%]	89	97,00	18-120	547	86,00	18-120	< 0,001
Albumin [g/l]	81	40,10	15,6-71,0	507	36,10	9,5-72,5	< 0,001
ALAT [µmol/s*l]	87	0,75	0,04-7,72	545	0,77	0,12-31,20	0,11
ASAT [µmol/s*l]	86	0,76	0,17-12,11	546	1,11	0,26-25,90	< 0,001
GGT [µmol/s*l]	80	2,43	0,19-36,28	518	3,26	0,17-66,51	0,002
Alkalische Phosphatase [µmol/s*l]	81	3,59	0,38-36,46	506	3,41	0,69-138,69	0,737
Kreatinin [µmol/l]	87	78	45-480	535	77	2-557	0,622
Harnstoff [mmol/l]	83	5,80	2,1-44,2	513	5,90	1,6-35,8	0,437
Ferritin [[ng/l]	32	452,50	21-2928	233	356,00	3-7585	0,553
Transferrin-sättigung [%]	29	25,50	8,0-95,3	166	30,30	4,5-119,0	0,31
Coeruloplasmin [g/l]	16	0,38	0,29-0,53	112	0,36	0,12-2,31	0,951
Hämoglobin [mmol/l]	82	8,20	5,7-18,7	505	8,10	4,1-13,7	0,997
Thrombozyten [Gpt/l]	81	261,00	84-693	506	166,50	33-799	< 0,001
PTT [sek.]	84	28,50	22,1-60,0	527	31,50	19,2-80,2	< 0,001
IgA [g/l]	15	2,56	0,61-22,80	101	5,42	1,27-43,30	< 0,001
IgM [g/l]	13	0,97	0,5-2,6	96	1,19	0,2-15,5	0,274
IgG [g/l]	14	13,05	8 - 28	103	16,3	2 -46	0,117
CA 19-9 [U/ml]	22	35,50	1,5-7520	226	60	<0,5-8483,0	0,057
AFP [ng/l]	85	32,10	1-378813,00	531	62	0,6-1460000,00	0,168

3.3.1 Leberfunktions- und Syntheseparameter

Die Auswertung der Leberfunktionsparameter ergab signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) in beiden Gruppen. HCC-Patienten mit Leberzirrhose hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose deutlich erhöhte Leberfunktionsparameter (Bilirubin) und erhöhte Parameter zur Detektion entzündlicher Aktivität oder toxischer Schädigungen (ASAT, GGT) (Abb.12)..

Auch die Thrombozytenzahl sowie die für die Lebersynthese repräsentativen Werte wie Quick und Albumin waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Untergruppe der HCC-Patienten mit Leberzirrhose signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt, bzw. im Vergleich zur Kohorte der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose erhöht (PTT-Zeit) (Abb.13).

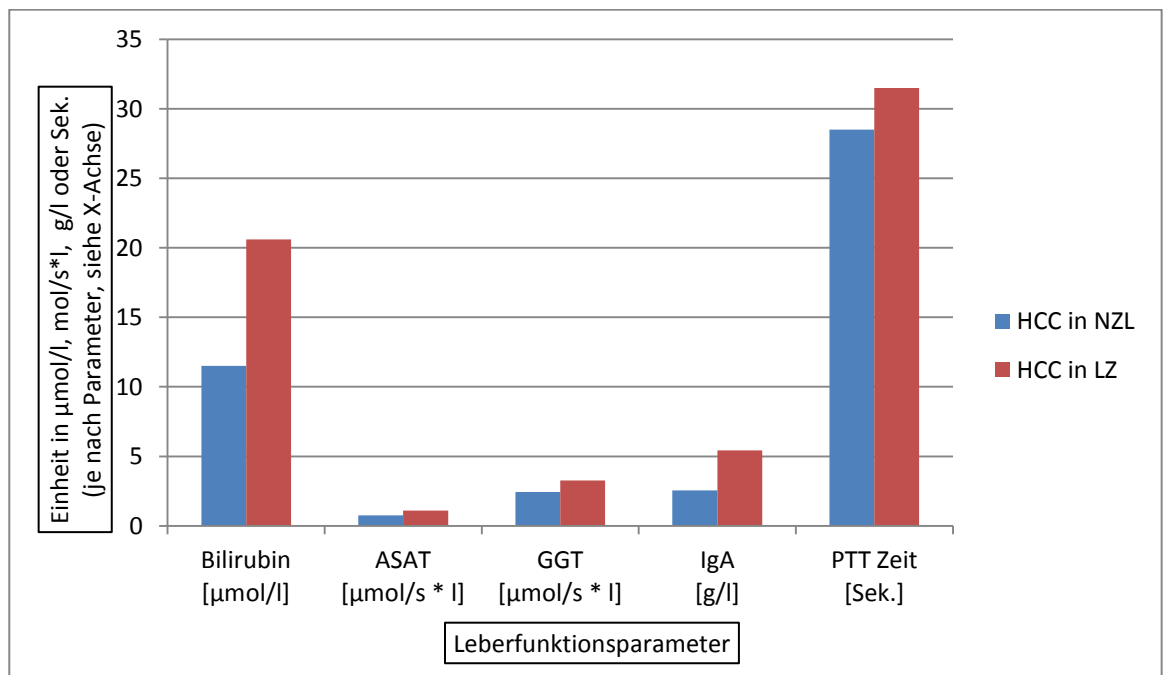


Abbildung 12: Leberfunktionsparameter bei Erstdiagnose – Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose

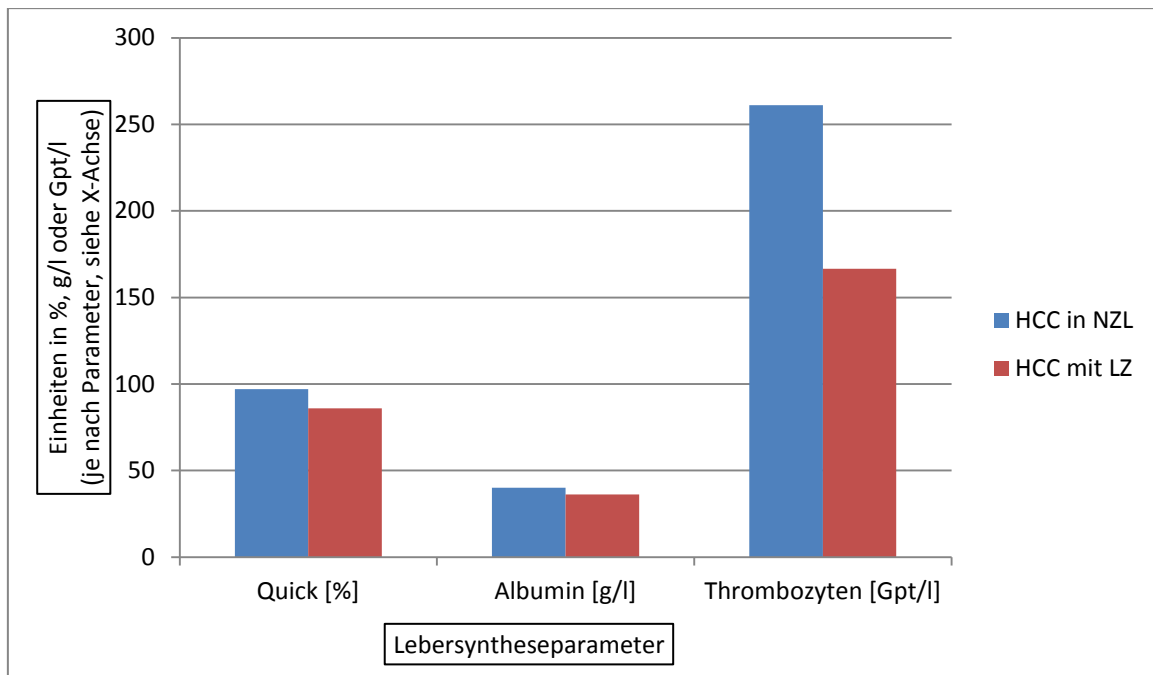


Abbildung 13: Lebersyntheseparameter bei Erstdiagnose- Vergleich von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose

Die übrigen ausgewerteten Laborparameter zeigten ebenso wie das AFP keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

3.4 Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens

3.4.1 Cox-Regressions-Analyse demographischer und tumorabhängiger Faktoren

In der univariaten Cox-Regressions-Analyse konnten zahlreiche Faktoren identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Überlebenszeit von Patienten ohne Leberzirrhose haben. Dazu zählen: extrahepatischen Metastasen ($p=0,005$), eine Pfortaderthrombose ($p=0,029$), erhöhte Werten von AFP ($p=0,031$) und/oder ASAT ($p=0,050$), eine verringerter Anzahl von Thrombozyten ($p=0,049$) oder ECOG-Status 1 oder 2 ($p=0,017$) (Abb. 15-20)

In einer multivariaten Analyse bestätigten sich als Faktoren mit einem signifikantem Einfluss auf das Überleben die Anwesenheit von extrahepatischen Metastasen ($p=0,031$) und eine verringerte Anzahl an Thrombozyten ($p=0,006$).

Ob die Patienten bei der Erstdiagnose älter oder jünger als 65 Jahre alt waren, zeigte bezogen auf die Überlebenszeit keinen signifikanten Unterschied (Abb.14).

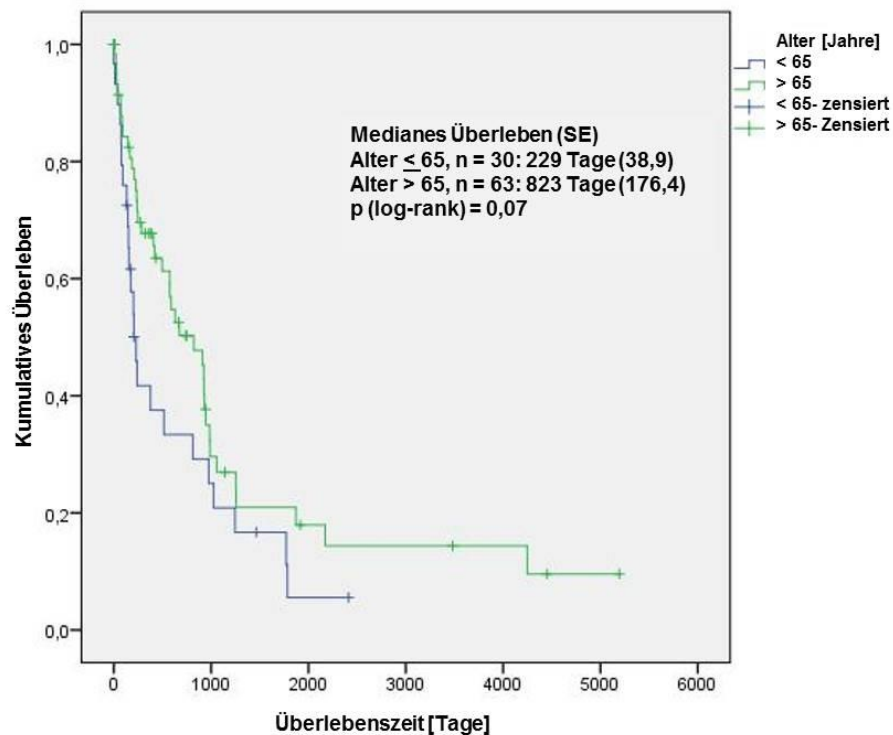


Abbildung 14: Einfluss des Alters [in Jahren] bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

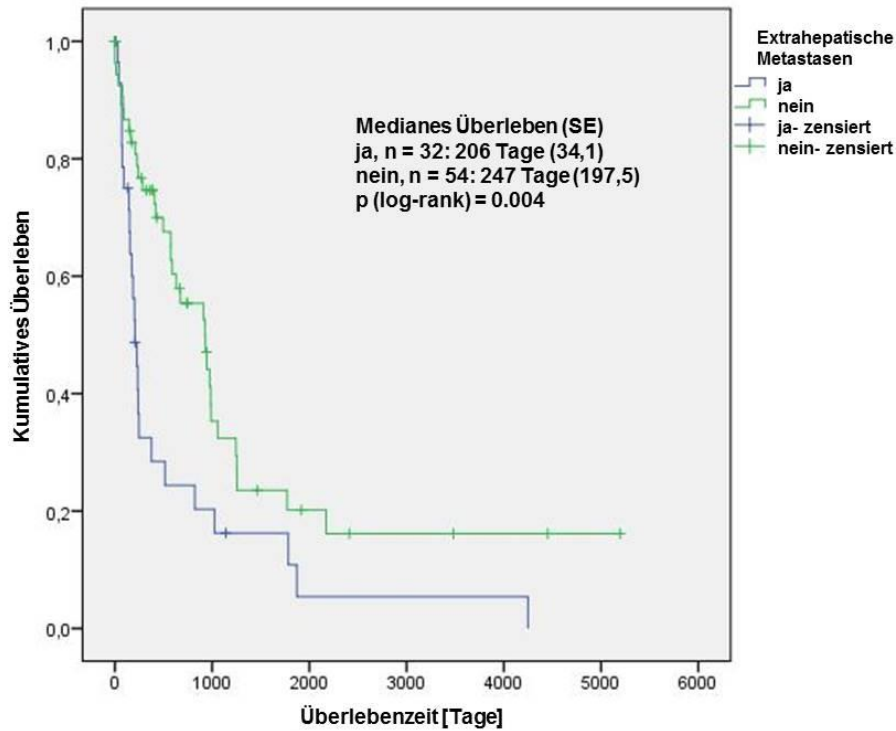


Abbildung 15: Einfluss von extrahepatischen Metastasen bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

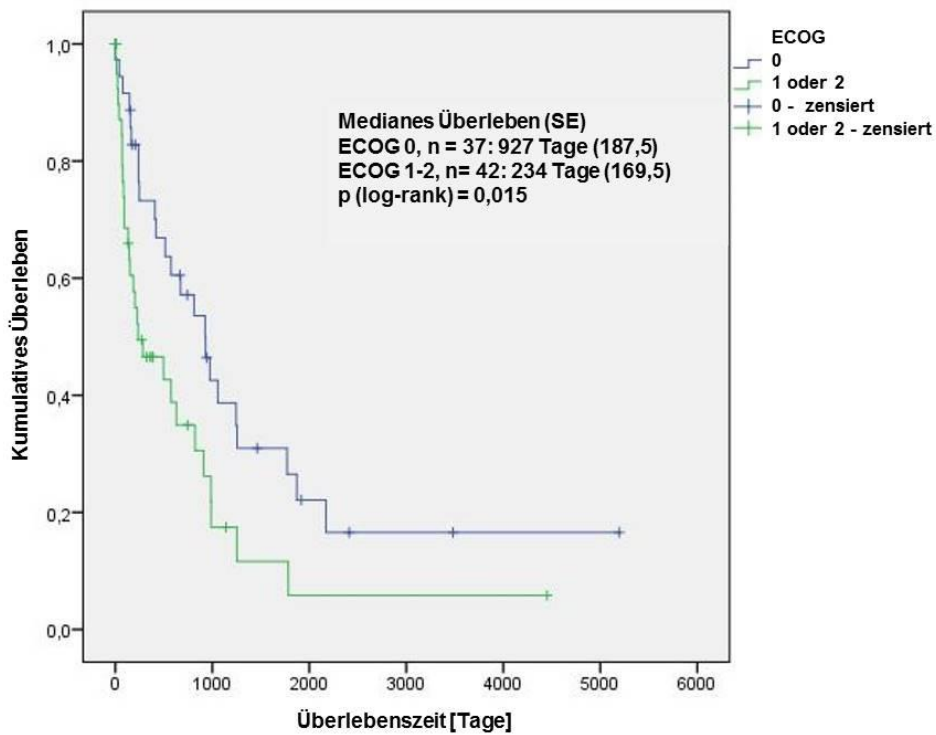


Abbildung 16: Einfluss des ECOG-Status bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

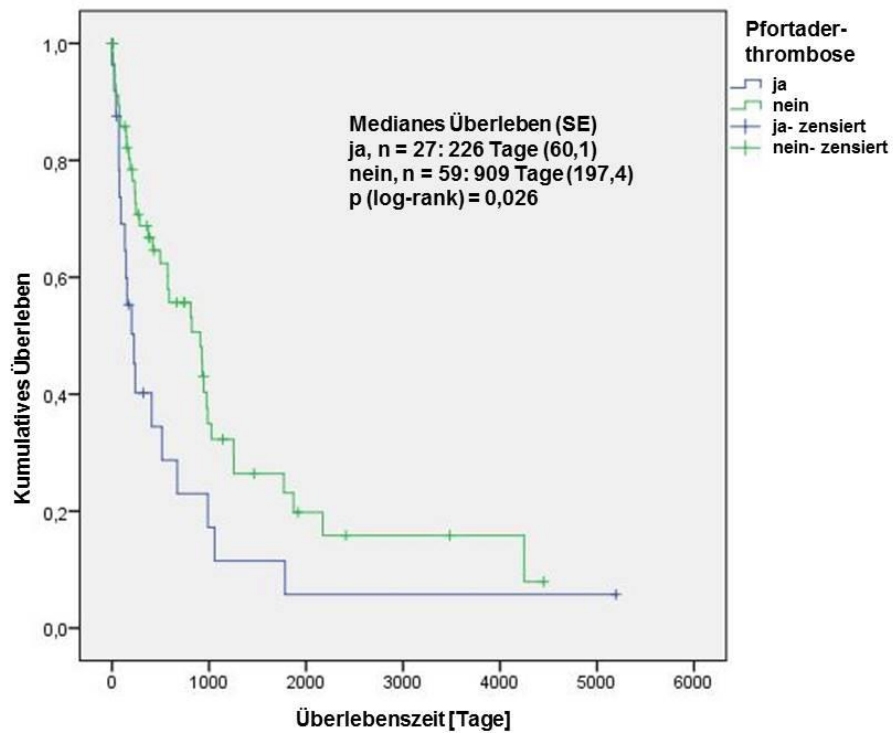


Abbildung 17: Einfluss einer Pfortaderthrombose bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

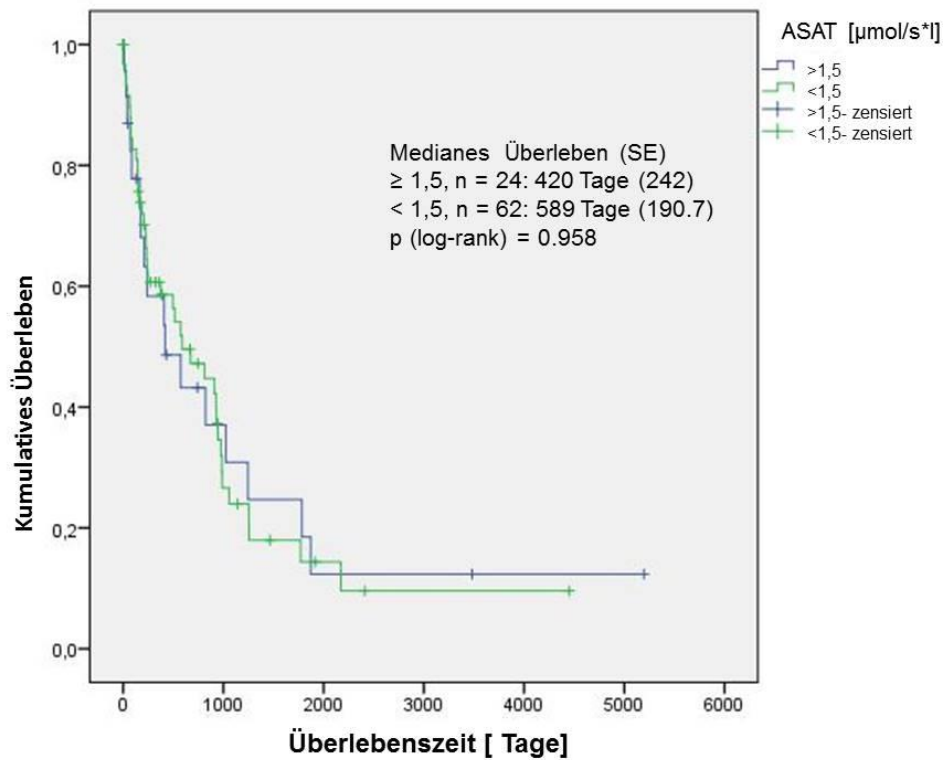


Abbildung 18: Einfluss des ASAT-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

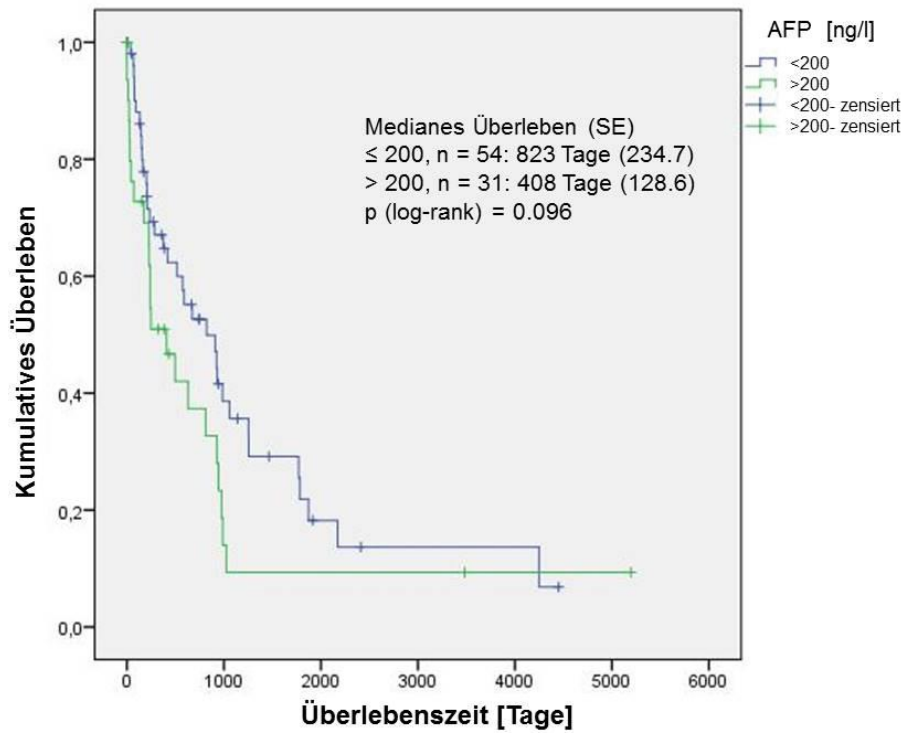


Abbildung 19: Einfluss des AFP-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

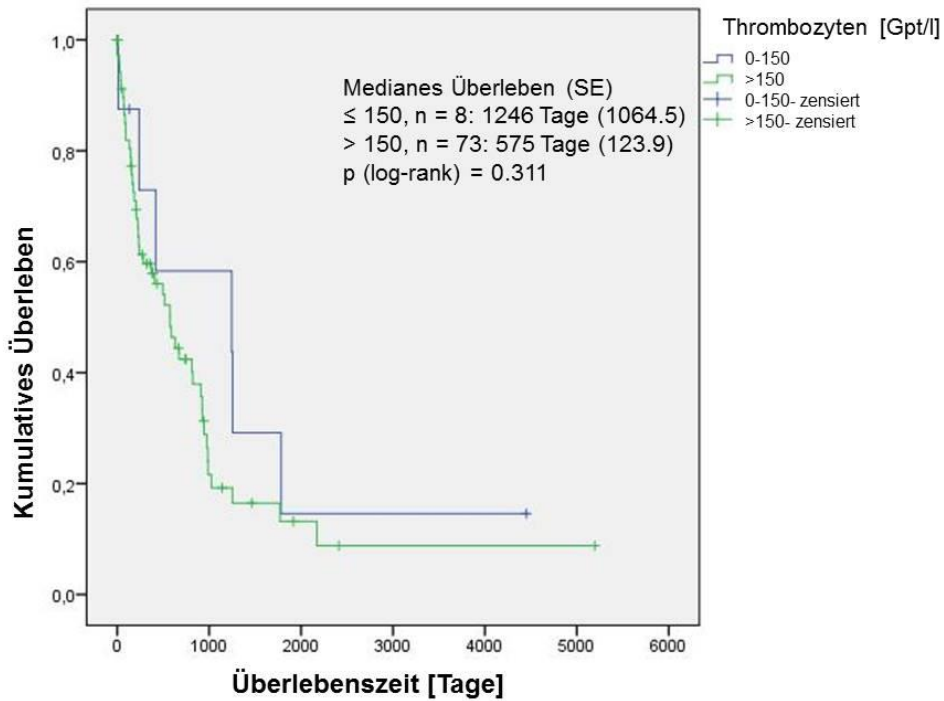


Abbildung 20: Einfluss des Thrombozyten-Wertes bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

3.4.2 Cox-Regressions-Analyse der Staging Systeme BCLC- und Clip-Score

Im Direktvergleich der beiden Stagingssysteme BCLC und CLIP korreliert die Stadieneinteilung im BCLC-System etwas besser mit der Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose als der CLIP-Score (Abb. 21 und 22).

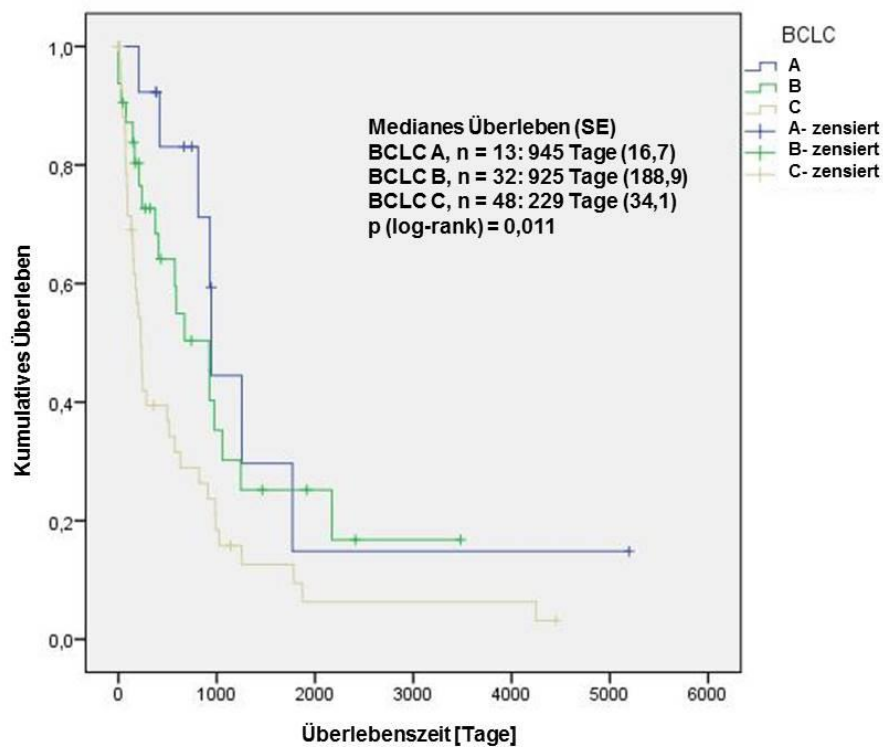


Abbildung 21: Einfluss des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

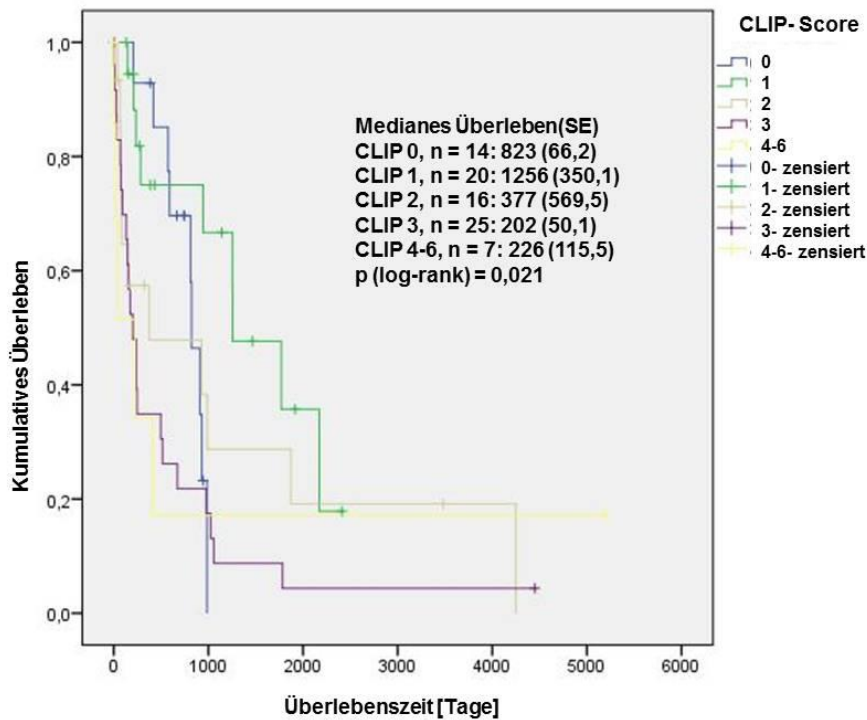


Abbildung 22: Einfluss des CLIP-Scores bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose (univariate Cox-Regressions-Analyse)

Wenn man die Überlebenszeiten von HCC-Patienten mit Leberzirrhose mit denen von Patienten ohne Leberzirrhose vergleicht, gibt es bezogen auf die Staging Einstufung im BCLC-Score keinen signifikanten Unterschied. Es ist jedoch ein Trend zu einem verlängerten Überleben zugunsten der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose zu erkennen. Patienten, die im BCLC-Stadium A erstdiagnostiziert wurden, überlebten im Median 945 Tage ohne Zirrhose und 951 Tage mit Zirrhose ($p=0,422$). Patienten im mittleren Stadium (BCLC B/C) überlebten ohne Zirrhose durchschnittlich 925 Tage und mit Zirrhose 501 Tage ($p=0,100$). Patienten im BCLC Stadium D überleben im Mittel ohne Zirrhose 229 Tage und mit Zirrhose 209 Tage ($p=0,438$) (Abb. 23).

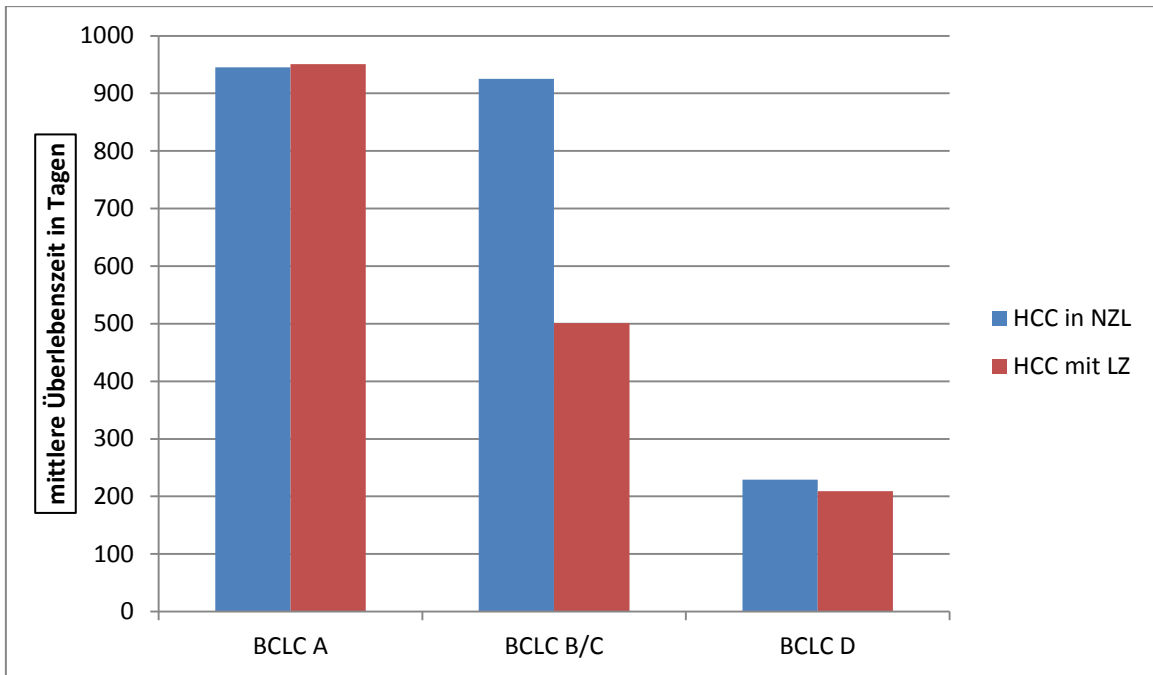


Abbildung 23: mittlere Überlebenszeit von HCC-Patienten ohne und mit Leberzirrhose je nach BCLC-Stadium bei Erstdiagnose

3.5 Ausgewählte Therapieverfahren

Zu den angewendeten kurativ intendierten Therapieverfahren zählten die Resektion, die RFA oder eine Lebertransplantation. Eingesetzte palliative Behandlungen an unserem Zentrum waren: TACE, systemische Therapie (Chemotherapie oder Sorafenib), Y90-Radioembolisation, HD-interstitielle Brachytherapie sowie BSC. Im Gegensatz zu 18% der HCC-Patienten aus der Kohorte der Patienten mit Leberzirrhose wurden knapp ein Drittel (30,12%) der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose kurativ intendiert behandelt. Von diesen 30,12% der Patienten erhielt die Mehrheit (23,66%) eine Resektion. Im palliativen Behandlungsansatz wurde in den meisten Fällen (23,66% HCC in NZL und 29,3% HCC in LZ) eine systemische Therapie mittels Chemotherapie oder Sorafenib durchgeführt. Einen Überblick über die gesamte Auswertung gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Behandlungsformen für HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose

	Therapieform	HCC in der NCL		HCC mit LZ	
		n	%	n	%
Kurativer Behandlungsansatz	Resektion	22	23,66	69	12,01
	RFA/Thermoablation	5	5,38	27	4,7
	Lebertransplantation	1	1,08	8	1,4
Gesamt		28	30,11	104	18,2
Palliativer Behandlungsansatz	Transarterielle Chemoembolisation	14	15,05	128	22,4
	Systemische Therapie (Chemotherapie oder Sorafenib)	22	23,66	167	29,3
	Y90-Radioembolisation	3	3,23	23	4
	HD-interstitielle Brachytherapie	12	12,9	52	9,1
	Best supportive care	5	5,38	20	3,5
Gesamt		56	60,22	390	68,3
	Keine Angaben	9	9,68	77	13,5

3.5.1 Therapie der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium

Eine Auswertung im Hinblick auf die durchgeführte Therapie der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose und dem BCLC-Stadium bei Erstdiagnose ergab einige Abweichungen von der in der BCLC-Klassifizierung enthaltenen Therapieempfehlung (siehe Abb.5). Im intermediären Stadium B wird beim HCC mit Leberzirrhose als Therapie eine TACE empfohlen. Bei den HCC-Patienten ohne Leberzirrhose wurde bei 15,65% eine Resektion sowie bei 3,13% eine RFA möglich, somit konnten diese Patienten noch eine kurative Behandlung erhalten. Für die HCC-Patienten in NZL, die sich im BCLC-Stadium C befanden, wird der Unterschied noch deutlicher. Hier erhielten, obwohl für dieses Stadium nur noch eine palliative Therapie mit Sorafenib empfohlen wird, immer noch knapp 1/3 der Patienten eine kurative Behandlung; 27,09% erhielten eine Resektion und 2,08% eine RFA (Abb.24).

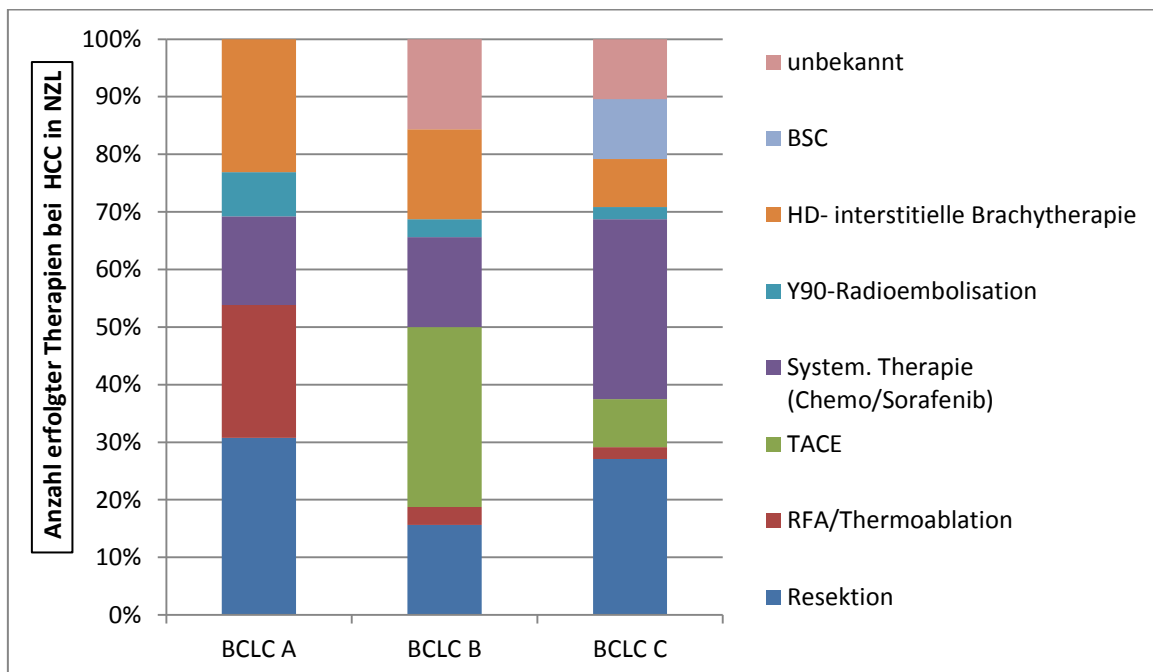


Abbildung 24: Erfolgte Therapie von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose unter Berücksichtigung des BCLC-Stadiums bei Erstdiagnose

4. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, HCC-Patienten ohne Leberzirrhose aus dem Zeitraum Februar 1994 bis Januar 2013 hinsichtlich verschiedener demographischer und klinischer Faktoren zu charakterisieren und hinsichtlich klinischer, epidemiologischer und therapeutischer Charakteristika mit HCC-Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose zu vergleichen.

Weiterhin sollte geklärt werden, ob die bei HCC-Patienten mit zugrundeliegender Leberzirrhose gängigen Stagingssysteme auch bei Patienten ohne Leberzirrhose angewendet werden können.

Auch wenn sich durch das retrospektive Design und die teilweise geringe Anzahl an Daten in einigen Bereichen der Analyse Limitierungen und teilweise nicht signifikante Ergebnisse zeigten, können dennoch viele in den letzten Jahren publizierte Daten bestätigt werden. An einigen Stellen ergaben sich im Direktvergleich mit schon publizierten Daten allerdings auch Unterschiede (58, 60).

4.1 Epidemiologie

In unserem Patientenkollektiv fand sich in 14% der Fälle das HCC in der nicht-zirrhatischen Leber, was nach aktueller Literaturlage im erwarteten Bereich liegt (61, 62), auch wenn es einzelne Autoren gibt, deren Angaben für das HCC ohne Leberzirrhose teilweise erheblich höher lagen (13, 63). Weiterhin zeigte sich die nicht-zirrhatische Kohorte bei Erstdiagnose signifikant älter als die zirrhatische Kohorte. Auch dies weicht von einigen publizierten Arbeiten ab (63, 64). Trevisani et al. untersuchten bereits 1995 die Unterschiede zwischen HCC-Patienten mit und ohne Leberzirrhose. In ihrer Studie war jedoch der Anteil von HCC-Patienten mit Leberzirrhose bei Erstdiagnose signifikant älter (61,5 Jahre \pm 0,5 Jahre, $p=0,007$) als der Anteil von Patienten ohne Leberzirrhose (58 Jahre \pm 1,6 Jahre), wobei insgesamt gesehen unsere Kohorte deutlich älter war (66 Jahre LZ, 69 Jahre NZL) (64). Wir können in unserer Auswertung auch die bereits häufig publizierte erhöhte Frauenquote beim HCC in der nicht-zirrhatischen Leber im

Vergleich zum HCC mit Leberzirrhose bestätigen. In unsere Auswertung liegt der Quotient Mann/Frau bei 2,7:1. Evert und Dombrowski kamen 2008 bei ihrer Auswertung auf einen Quotienten von 1,55:1 bis 2,28:1 (13), Trevisani et al. kamen auf einen Quotienten von 1,55:1 (64), Wörns et al. kamen in ihrer Analyse einer großen deutschen Kohorte auf einen Quotienten von 2,5:1 (55) und Gianni et al. kamen 2013 auf einen Quotienten von 1,5:1.

4.2 Performance-Status bei Erstdiagnose

Über 50% unserer Patienten beider HCC-Kohorten (mit und ohne Leberzirrhose) stellten sich initial wegen erster Symptome vor und waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im Performance-Status beeinträchtigt. Dies steht im Kontrast zu Ergebnissen einer großen deutschen Studie aus dem Jahr 2012 (55): 86% der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose waren in dieser Studie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht in ihrem Performance-Status eingeschränkt (ECOG 0), wenngleich ebenfalls fast die Hälfte dieser Patienten wegen tumorbedingter Symptome erstmalig den Arzt aufsuchten.

4.3 Metabolisches Syndrom/NAFLD/NASH

Bei den durch uns untersuchten Patienten ließen sich in der Gruppe der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose oftmals Faktoren des metabolischen Syndroms nachweisen, deren Stellenwert insbesondere bei fehlenden weiteren Risikofaktoren zunehmend diskutiert werden muss. Bei einer Subgruppe wurde eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung diagnostiziert. Das metabolische Syndrom und seine Komponenten stellen für eine Mehrheit der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose wahrscheinlich die Grundlage ihrer Erkrankung dar und sind, obwohl als Risikofaktor des HCC bekannt, in der Bevölkerung deutlich unterdiagnostiziert (65, 66). HCC-Patienten, deren zugrundeliegende Lebererkrankung eine NAFLD ist, wiesen häufig ebenfalls Kriterien nach, die ein metabolisches Syndrom nahelegen und haben verglichen mit Patienten mit anderen Ursachen des HCC deutlich seltener klinische oder histologische Zeichen einer Leberzirrhose (67).

Es ist bekannt, dass dreiviertel der adipösen Patienten im Laufe dieser Erkrankung ein NAFLD entwickeln. Von diesen entwickeln ca. 25 % eine NASH und von dieser Gruppe wiederum ca. 20% ein Zirrhose (68). In unserer Auswertung ist die Anzahl der NAFLD-Patienten deutlich unterrepräsentiert. Dies liegt vermutlich daran, dass wir das NAFLD oftmals histologisch nicht gesichert haben oder aber in den retrospektiv erhobenen Analysen aus Daten der klinischen Routine diese nicht adäquat beschrieben waren. Es ist zu erwarten, dass die reelle Zahl deutlich höher ist. Mehrere Studien haben belegt, dass Adipositas (BMI > 35 kg/m²) das Risiko ein HCC zu entwickeln signifikant erhöht. Das relative Risiko (RR) hierfür liegt je nach Autor bei 1.52- 4.5 (69–75). Als Ursache wird vermutet, dass Adipositas zu einer generalisierten, chronischen unterschweligen Entzündungsreaktion führt, welche die Entwicklung eines HCC begünstigt (76). Adipositas führt zu einem erhöhtem Leptinspiegel, welches ein proinflammatorisches, proangionetisches und profibrogenetisches Zytokin ist und einen wachstumsfördernden Effekt hat (77). Gleichzeitig ist bei der Adipositas der Adiponectinspiegel -ein antiinflammatorisches Zytokin- verringert (78). Adipositas beeinflusst auch durch eine Veränderung der Darmflora die Progression der NAFLD und der Entwicklung eines HCC. Lipopolysaccharide (LPS) sind ein Hauptbestandteil der äußeren Zellwand von Gram-negativen Bakterien. LPS sind Endotoxine, welche nach Eintritt in den Blutkreislauf eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Unklar ist allerdings bisher, ob die Adipositas die Akkumulation des LPS primär verursacht oder ob die durch die Adipositas veränderte Darmflora dies verursacht. Möglicherweise sind auch beide Vorgänge gleichzeitig ausschlaggebend (79, 80)

Weiterhin wird vermutet, dass Tumorsuppressorgene bei der Entwicklung einer Steatosis eine wichtige Rolle spielen. Sie können Leberzellschäden verursachen und in Kombination mit anderen komplexen Dysregulierungsmechanismen und Wegen zur NAFLD das Ausbilden eines HCC auch ohne Leberzirrhose begünstigen (67, 81, 82). Dyson et al. haben 2014 in einer großen Studie beschrieben, dass NAFLD in einigen Regionen Europas schon heute die führende Ursache der leber-assoziierten Erkrankungen ist, wenn es um die Entwicklung eines HCC geht, wobei bei ca. ¼ dieser Patienten weder klinisch, radiologisch noch histologisch eine Zirrhose nachweisbar war (83). Über 70% unserer HCC-Patienten ohne Zirrhose hatten als Risikofaktor für das HCC einen Diabetes

mellitus Typ 2. Viele Studien haben belegt, dass schon Diabetes mellitus allein einen Risikofaktor für die Entstehung eines HCC darstellt (84). Eine Analyse innerhalb der SEER-Datenbank fand heraus, dass für Diabetiker ein 2,9-faches Risiko besteht, ein HCC zu entwickeln (85). Andere Autoren beschreiben, dass bereits eine Insulin Resistenz die Ausbildung eines HCCs begünstigen kann (86). Torres et al. kommt zu dem Schluss, dass die Zahl der NASH-Patienten mit Zunahme der Faktoren des metabolischen Syndroms steigt (87)

4.4 Rolle von Alkohol bei der HCC Entstehung

Obwohl bisher keine direkt hepatokanzerogene Wirkung des Alkohols nachgewiesen werden konnte, ist auffällig, dass 15% unserer HCC-Patienten ohne Leberzirrhose signifikante Mengen an Alkohol regelmäßig konsumieren. Alkohol ist als Risikofaktor bei der Entstehung von Lebererkrankungen identifiziert, eine Rolle bei der Entstehung von HCC auch in der nicht-zirrhösen Leber muss angenommen werden. Verschiedene Autoren bekräftigen diese Annahme mit ihren Studien; 12-21,4% der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose weisen einen pathologischen Alkoholkonsum auf (55, 58, 88, 89). Dies impliziert, dass das Vorhandensein einer alkoholtoxischen Leberzirrhose keine zwingende Voraussetzung bei der Entstehung eines HCC infolge eines Alkoholabusus darstellt. Möglicherweise reicht auch eine Entzündung der Leber schon aus, um die Karzinogenese zu initiieren. Aktuell ist noch unklar, ob eine Fibrose hierzu erforderlich ist. Eine schwedische Studie belegte für Menschen mit regelmäßig erhöhtem Alkoholkonsum ein 2,4-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Gesamtbevölkerung, ein HCC zu entwickeln, welches sich zusammen mit einer bereits bestehenden Leberzirrhose auf das 22,4-fache Risiko an einem HCC zu erkranken, erhöhte (90). Zudem ist eine Interaktion zwischen einer alkoholischen Lebererkrankung und anderen Risikofaktoren sehr wahrscheinlich. Demzufolge sind Fettleibigkeit und das metabolische Syndrom Faktoren, die das Voranschreiten einer alkoholischen Lebererkrankung begünstigen und das Risiko erhöhen, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln und auch daran zu versterben (91). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte zwischen der viralen

Hepatitis und massivem Alkoholkonsum gezeigt werden (92), jedoch spielen virale Hepatitiden in der von uns untersuchten Kohorte nur eine untergeordnete Rolle.

4.5 Extraläsionale Probenentnahme

Da wir anfänglich nicht standardisiert bei allen HCC-Patienten neben der Biopsie der Läsion auch Proben des umliegenden Lebergewebes entnommen haben, ist die Anzahl an Proben von extraläsionalem Gewebe gering. Auch wenn von den wenigen Patienten mit Biopsie außerhalb des HCC-Herdes eine noch geringere Anzahl ohne jeglichen Leberschaden waren, impliziert dies dennoch für einen kleinen Anteil von Patienten die Möglichkeit einer direkten Hepatokarzinogenese aus der gesunden Leber heraus (wie z.B. Adenom-Karzinom-Sequenz). Bei den meisten Patienten konnte histologisch jedoch ein chronischer Leberschaden nachgewiesen werden, ohne dass das Vollbild einer Zirrhose vorlag. Dieses Ergebnis entspricht auch den Ergebnissen verschiedener anderer Arbeitsgruppen. Gianni et al. haben 2013 in einer großen, italienischen Multi-Center-Studie ebenfalls gezeigt, dass über 81% der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose dennoch verschiedene zugrundeliegende chronische Lebererkrankungen vorliegen hatten. Sie gehen demnach davon aus, dass lediglich in 0,3% der Fälle das HCC aus einer vollständig gesunden Leber entstanden ist und dass bei allen anderen Patienten die Begleiterkrankungen das Ausbilden eines HCC begünstigt haben, auch wenn es zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch zu keiner Leberzirrhose gekommen war (89). Auch Wörns et al. beschreiben in einer großen Mainzer Studie, dass bei der histologischen Auswertung extraläsional gewonnener Proben nur in 4% der Fälle keinerlei histopathologische Lebererkrankungen gefunden wurden. In allen anderen Fällen wurden verschiedene Stadien der Entzündung, Verfettung oder Fibrose gefunden (55). Diese Ergebnisse zeigen, dass eine chronische Lebererkrankung - von Zufallsbefunden abgesehen - vor Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines HCCs oftmals nicht erkannt und somit behandelt werden. Demzufolge besteht für Patienten mit Risikofaktoren dringend die Notwendigkeit zur Teilnahme an Surveillanceprogrammen.

4.6 Laborparameter

Einige der von uns bei der Erstdiagnose ausgewerteten Laborparameter zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Eine Erhöhung des Leberfunktionsparameters Bilirubin, sowie der GGT, welches der Detektion toxischer Schädigungen dient, waren in der Kohorte mit Leberzirrhose zu erwarten, da bei diesen Patienten auf Grund der Leberzirrhose ein entsprechender Schaden am Lebergewebe vorliegt, der diese Werte erklärt. Dies deckt sich gleichzeitig mit den signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit und ohne Leberzirrhose bzgl. der Lebersynthesewerte Albumin, und Quick. Vermutlich als Konsequenz einer portalen Hypertension, die durch eine Pfortaderthrombose oder eine große Tumormenge hervorgerufen wurde, kommt es zu einer Thrombozytopenie und in 20% der Fälle zur Ausbildung von Aszites. Durch einen latenten Entzündungsprozess der Leber, nachgewiesen durch einen erhöhten ASAT, kann es zu einer Reduktion der Lebersynthesekapazität und dadurch zu einer PTT-Verlängerung kommen, welches in der Summe das Überleben von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose negativ beeinflusst. Erhöhte IgA-Werte weisen auf eine (alkoholtoxische) Leberschädigung hin und beeinflussen ebenfalls negativ das Überleben. Es werden in der Literatur jedoch teilweise weitere Laborparameter beschrieben, die in unserer Auswertung nicht berücksichtigt wurden, wie z.B. die Hyperkalziämie (93). Dies ist ein interessanter Aspekt und könnte bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

4.7 Tumorausdehnung bei der Erstdiagnose

In Analogie zu anderen Studien konnte bei unserer Auswertung bei nahezu jedem zweiten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine einzelne, aber signifikant größere Tumorkläsion nachgewiesen werden (60, 94). In unserer Kohorte hatten 25% der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits extrahepatische Metastasen. Dies ist verglichen mit den Angaben anderer Autoren (55, 95), bei denen die Zahlen bei bis zu 15% der Patienten liegen deutlich höher und unterstreicht ein weiteres Mal den prognostisch ungünstigen späteren Diagnosezeitpunkt aufgrund der fehlenden Überwachungsstrategien für Patienten mit chronischer Lebererkrankung aber ohne Vollbild der Leberzirrhose.

4.8 Vergleich der Stagingssysteme BCLC und CLIP

Auch wenn das BCLC-System für HCC-Patienten mit Leberzirrhose entwickelt und evaluiert wurde, korreliert das Überleben der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose sehr gut mit dieser Klassifizierung. Der CLIP-Score hingegen war weniger gut geeignet, um eine Prognose bezüglich des Überlebens zu geben. Nicht-zirrhose HCC-Patienten, die sich gemäß der BCLC-Klassifizierung bei der Erstdiagnose in einem Stadium B befanden, zeigten verglichen mit den zirrhosen HCC-Patienten sogar einen nicht signifikanten Trend zu einem verlängerten Überleben. Dies ist am ehesten darin begründet, dass bei diesen Patienten oftmals noch eine kurativ intendierte Behandlung durchgeführt werden kann, selbst wenn der Tumor außerhalb der Milan-Kriterien liegt. Obwohl die Anzahl der Patienten, die sich in einem frühen Tumorstadium vorstellten eher gering war, war feststellbar, dass zusätzlich zu den Patienten, die sich im Stadium A gemäß BCLC-Klassifizierung befanden haben, auch Patienten im Stadium B einer kurativ intendierten Therapie zugeführt werden konnten. Der limitierende Faktor bei einer Resektion ist die Leberfunktion. Es liegt auf der Hand, dass für zirrhose Patienten, deren Leberfunktion schon durch die Grunderkrankung der Leberzirrhose meistens sehr eingeschränkt ist, insbesondere kurativ intendierte Therapien mit notwendigerweise ausgedehnteren Resektionen auf Grund des postoperativ zu erwartenden Leberfunktionsverlust problematisch bis unmöglich sind. Bei HCC-Patienten ohne Leberzirrhose, deren Leberfunktion noch ausreichend gut ist, könnte die Resektion daher durchaus auch ausgedehnter sein, ohne dass bei diesen Patienten postoperativ Komplikationen bzgl. der Leberfunktion zu erwarten wären. Dieses Vorgehen wird auch in der deutschen S3-Leitlinie so gefordert, wo festgelegt wurde, dass die Tumorgöße alleine bei HCC-Patienten ohne Leberzirrhose nur in Ausnahmefällen ein Ausschlusskriterium für eine primäre Resektion darstellt, bzw. dass eine primäre Resektion grundsätzlich immer zu favorisieren ist, so lange nicht Kriterien der nicht-Resektibilität wie extrahepatische Tumormanifestation, allgemeine Inoperabilität auf Grund der Komorbidität des Patienten, fehlende funktionelle Reserve oder Tumorbefall aller drei Lebervenen vorliegen (4). Auch Wörns et al. konnte 2012 den Nutzen dieser Empfehlung belegen (55). Minagawa et al. fanden heraus, dass auch eine Re-Resektion bei Rezidiven bei HCC-Patienten ohne

Leberzirrhose Therapie der Wahl ist, wenn primär ein Herd reseziert wurde, der Patient ein Jahr lang rezidivfrei war und weiterhin keine portale Infiltration vorliegt (96). Aus diesem Grund wäre eine Modifikation der (auf HCC-Patienten mit Leberzirrhose zugeschnittenen) gängigen Behandlungspfade für HCC-Patienten ohne Leberzirrhose sinnvoll und wichtig,

4.9 Überleben

Weil die Leberfunktion bei Patienten mit HCC ohne Leberzirrhose in der Regel nicht signifikant beeinträchtigt ist, hängt das Überleben von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose hauptsächlich von tumorabhängigen Faktoren wie Tumorgröße, Anwesenheit von Satellitenläsionen oder einer Tumorkapsel, Gefäßinvasion, dem Grading, R0-Resektion und der Menge an intraoperativer Blutübertragung ab (42, 57, 95, 97–101). Analysen von gemischten Kohorten, die chirurgisch und medikamentös behandelt wurden, fanden zudem, dass ein chronischer Nikotinkonsum, der klinische Performance-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Tumorstadium bezugnehmend auf die BCLC-Klassifikation, eine Siderose im nicht-tumorösen Lebergewebe sowie die Auswahl der ersten Therapie relevante Faktoren bezüglich des Überlebens sind (55, 89).

Unsere Studie bestätigt in der univariaten explorativen Analyse, dass tumorrelevante Faktoren wie Pfortaderthrombose und extrahepatische Tumormanifestation signifikant das Überleben der Patienten beeinflussen. Die Tumorgröße und Anzahl der intrahepatisch gelegenen Tumorherde hingegen hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der AFP-Wert bei Erstdiagnose zeigte in der univariaten explorativen Analyse ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose. Dies bestätigt die Aussage in der aktuellen S3-Leitlinie. Hier wird nochmals unterstrichen, dass dieser Wert zur Verlaufsbeobachtung verwendet werden kann, jedoch auf Grund seiner Ungenauigkeit nicht mehr zur Diagnostik verwendet werden soll. AFP ist auch im Rahmen chronischer Lebererkrankungen erhöht. Dies könnte ein weiterer Beweis dafür sein, dass in unserer Kohorte der HCC-Patienten ohne Leberzirrhose genau wie in der Studie von Gianni et al. (89) viele

unserer „vermeindlich“ Lebergesunden doch zugrundeliegende chronische Lebererkrankungen aufweisen. Erhöhte AFP-Konzentrationen im Serum wurden in zahlreichen Studien als negativer prognostischer Faktor belegt – dies trifft also auch auf Patienten ohne Zirrhose zu (11). Risikofaktoren wie z.B. intraoperativer Blutverlust wurden nicht analysiert. Bei der multivariaten Analyse waren nur die Anwesenheit von Metastasen und eine Thrombozytopenie das Überleben signifikant beeinflussende Faktoren.

5. Zusammenfassung

Das HCC in der nicht-zirrhatischen Leber unterscheidet sich in einigen distinkten Punkten vom HCC in der zirrhatischen Leber. Die Mehrheit der nicht-zirrhatischen HCC-Patienten zeigte Zeichen einer chronischen Leberschädigung, auch wenn eine Zirrhose weder klinisch noch histologisch nachweisbar war.

Risikofaktoren für eine Leberzirrhose sowie Risikofaktoren für eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung konnte bei der Mehrheit unserer Patienten gefunden werden. Aus diesem Grund sollten auch für diese Patienten Früherkennungsprogramme auf ihre Kosteneffizienz überprüft werden.

In unserer Kohorte war die Anzahl der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden bzw. sich schon mit extrahepatischen Metastasen präsentierten, deutlich größer im Vergleich zu Publikationen selektionierter chirurgisch behandelter Patienten.

Das BCLC-Staging System, welches ursprünglich nur entwickelt wurde, um eine Aussage bzgl. des Überlebens für HCC-Patienten mit Leberzirrhose unter Einbeziehung der Leberfunktion, des Performance-Status und des Tumorstagings treffen zu können, lässt sich auch auf HCC-Patienten ohne Leberzirrhose übertragen. Trotzdem sollten chirurgische Entscheidungen nicht auf diesem Staging System beruhen, da insbesondere für nicht-zirrhatische HCC-Patienten oftmals noch kurativ intendierte operative Behandlungsoptionen bestehen, selbst wenn der Tumor formal durch seine Ausdehnung die MILAN-Kriterien überschritten hat.

6. Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2010; 127(12):2893–917.
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2010 [cited 2015 Jun 23]; 127(12):2893–917. Available from: URL: 21351269.
3. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2009; 27(2):80–92.
4. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom, Onkologie. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom [cited 2015 Aug 3].
5. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 2012; 56(4):908–43.
6. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973; 60(8):646–9.
7. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2000; 31(4):840–5.
8. KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH. Present status of clinical cancer chemotherapy. *The American journal of medicine* 1950; 8(6):767–88.
9. Global cancer statistics, 2012 - Torre - 2015 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [cited 2015 Jun 23]. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/pubmedmitsfx.han.med.uni-magdeburg.de/doi/10.3322/caac.21262/full>.
10. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2006.
11. Schütte K, Kipper M, Kahl S, Bornschein J, Götze T, Adolf D et al. Clinical characteristics and time trends in etiology of hepatocellular cancer in Germany. *Digestion* 2013; 87(3):147–59.
12. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine* 2010; 3(2):169–79.
13. Evert M, Dombrowski F. Hepatozelluläre Karzinome in der nichtzirrhotischen Leber. *Der Pathologe* 2008; 29(1):47–52.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2011; 53(3):1020–2.

15. Chen C, Yang H, Su J, Jen C, You S, Lu S et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1):65–73.
16. Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Der Internist* 2007; 48(2):117–25.
17. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54(4):533–9.
18. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126(2):460–8.
19. Hai S, Kubo S, Shuto T, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T et al. Hepatocellular carcinoma arising from nonalcoholic steatohepatitis: report of two cases. *Surgery today* 2006; 36(4):390–4.
20. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease* 2004; 8(3):521-33, viii.
21. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2010; 51(5):1820–32.
22. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in US Veterans is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015.
23. Nakayama M, Okamoto Y, Morita T, Matsumoto M, Fukui H, Nakano H et al. Promoting effect of citrulline in hepatocarcinogenesis: possible mechanism in hypercitrullinemia. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1990; 11(5):819–23.
24. Zhou H, Ortiz-Pallardó ME, Ko Y, Fischer HP. Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PIZ a risk factor for primary liver carcinoma? *Cancer* 2000; 88(12):2668–76.
25. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S79-86.
26. Teckman JH, Mangalat N. Alpha-1 antitrypsin and liver disease: mechanisms of injury and novel interventions. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2015; 9(2):261–8.
27. [Der Titel "#0" kann nicht dargestellt werden – Die Vorlage "Literaturverzeichnis - Internetdokument - Feld "Autor" leer" beinhaltet nur Felder, welche bei diesem Titel leer sind.]
28. Tao L, Cai L, He X, Liu W, Qu Q. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *The American surgeon* 2010; 76(11):1210–3.
29. Di Bisceglie, Adrian M, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *Journal of hepatology* 2005; 43(3):434–41.

30. Schütte K, Schulz C, Malfertheiner P. Hepatocellular Carcinoma: Current Concepts in Diagnosis, Staging and Treatment. *Gastrointest Tumors* 2014; 1(2):84–92.
31. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 2006; 44(1):217–31.
32. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 1998; 28(3):751–5.
33. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56(4):918–28.
34. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; 5(6):649–55.
35. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease* 1999; 19(3):329–38.
36. Duseja A. Staging of hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2014; 4(Suppl 3):S74-9.
37. Schultheiß M, Bettinger D, Neeff HP, Brunner TB, Thimme R. Das hepatozelluläre Karzinom - Therapieoptionen 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2015; 140(14):1063–8.
38. Llovet JM, Bruix J. Early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Baillière's best practice & research. Clinical gastroenterology* 2000; 14(6):991–1008.
39. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2009; 7(4):350–91.
40. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease* 2005; 25(2):181–200.
41. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012; 379(9822):1245–55.
42. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, Le Bail B, Bioulac-Sage P et al. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons* 2005; 201(5):656–62.
43. Hanish SI, Knechtle SJ. Liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2011; 25(8):752–7.
44. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001; 33(5):1080–6.
45. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and

percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009; 24(2):223–7.

46. Crocetti L, Lencioni R. Thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 2008; 8:19–26.

47. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, Sio I de et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997; 32(11):1168–73.

48. Lin S, Lin C, Lin C, Hsu C, Chen Y. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma or ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127(6):1714–23.

49. Lencioni RA, Allgaier H, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228(1):235–40.

50. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129(1):122–30.

51. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247(1):260–6.

52. Peng Z, Zhang Y, Liang H, Lin X, Guo R, Chen M. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012; 262(2):689–700.

53. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and interventional radiology* 2010; 33(1):41–52.

54. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine* 2008; 359(4):378–90.

55. Wörns MA, Bosslet T, Victor A, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Heise M et al. Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2012; 47(6):718–28.

56. Witjes, Caroline D M, Polak WG, Verhoef C, Eskens, Ferry A L M, Dwarkasing RS, Verheij J et al. Increased alpha-fetoprotein serum level is predictive for survival and recurrence of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers. *Digestive surgery* 2012; 29(6):522–8.

57. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *Journal of the American College of Surgeons* 2007; 205(1):27–36.

58. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2010; 42(5):341–7.
59. Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC gastroenterology* 2014; 14:117.
60. Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *Journal of visceral surgery* 2011; 148(1):3–11.
61. Vilarinho S, Taddei T. Therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: new advances and challenges. *Current treatment options in gastroenterology* 2015; 13(2):219–34.
62. Leung C, Yeoh SW, Patrick D, Ket S, Marion K, Gow P et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 2015; 21(4):1189–96.
63. Chang C, Chau G, Lui W, Tsay S, King K, Wu C. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2004; 139(3):320-5; discussion 326.
64. Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, Pizzo M, Stefanini GF, Mazziotti A et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995; 75(9):2220–32.
65. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *Journal of hepatology* 2012; 56(6):1384–91.
66. Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, Harrison SA. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience. *Digestive diseases and sciences* 2015.
67. Ertle J, Dechêne A, Sowa J, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2011; 128(10):2436–43.
68. Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, Ahmed KT, Ibdah JA. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. *World journal of gastrointestinal oncology* 2013; 5(9):186–94.
69. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi, Abdullah M S. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S97-103.
70. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine* 2003; 348(17):1625–38.
71. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjørge T, Lindkvist B, Hallmans G et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2012; 131(1):193–200.

72. Nakagawa H. Recent advances in mouse models of obesity- and nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocarcinogenesis. *World journal of hepatology* 2015; 7(17):2110–8.
73. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *International journal of cancer* 2013; 132(3):645–57.
74. Oh SW, Yoon YS, Shin S. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(21):4742–54.
75. Samanic C, Chow W, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer causes & control : CCC* 2006; 17(7):901–9.
76. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010; 59(10):1303–7.
77. Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang Y et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122(5):1399–410.
78. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine reviews* 2012; 33(4):547–94.
79. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature reviews. Microbiology* 2013; 11(9):639–47.
80. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(3):317–24.
81. Cazanave SC, Mott JL, Elmi NA, Bronk SF, Werneburg NW, Akazawa Y et al. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoapoptosis. *The Journal of biological chemistry* 2009; 284(39):26591–602.
82. Herzer K, Hofmann TG, Teufel A, Schimanski CC, Moehler M, Kanzler S et al. IFN-alpha-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma involves promyelocytic leukemia protein and TRAIL independently of p53. *Cancer research* 2009; 69(3):855–62.
83. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of hepatology* 2014; 60(1):110–7.
84. Niwa Y, Ishikawa K, Ishigami M, Honda T, Achiwa K, Izumoto T et al. Effect of hyperglycemia on hepatocellular carcinoma development in diabetes. *Biochemical and biophysical research communications* 2015; 463(3):344–50.
85. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2011; 54(2):463–71.

86. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism: clinical and experimental* 2016.
87. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Seminars in liver disease* 2012; 32(1):30–8.
88. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20(43):15943–54.
89. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, Savarino V, Farinati F, Del Poggio P et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2013; 45(2):164–9.
90. Kuper H, Ye W, Broomé U, Romelsjö A, Mucci LA, Ekborn A et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2001; 34(4 Pt 1):714–8.
91. Chiang DJ, McCullough AJ. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clinics in liver disease* 2014; 18(1):157–63.
92. Yuan J, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer* 2004; 101(5):1009–17.
93. Newman NB, Jabbour SK, Hon, Jane Date C, Berman JJ, Malik D, Carpizo D et al. Hepatocellular Carcinoma Without Cirrhosis Presenting With Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *Journal of clinical and experimental hepatology* 2015; 5(2):163–6.
94. Sarpel U, Ayo D, Lobach I, Xu R, Newman E. Inverse relationship between cirrhosis and massive tumours in hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012; 14(11):741–5.
95. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, Alexandrescu S, Firoozmand A, Popescu I et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Annals of surgical oncology* 2014; 21(1):147–54.
96. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery* 2003; 238(5):703–10.
97. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Del Gaudio M et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for long-term survival and tumour recurrence in a single centre. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 17 Suppl 2:119–29.
98. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Massucco P, Polastri R, Bouzari H. Liver resection for large-size hepatocellular carcinomas in 47 non-cirrhotic patients--no mortality and long-term survival. *Hepato-gastroenterology* 2006; 53(71):768–72.

99. Faber W, Sharafi S, Stockmann M, Denecke T, Sinn B, Puhl G et al. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery* 2013; 153(4):510–7.

100. Bège T, Le Treut, Y Patrice, Hardwigsen J, Ananian P, Richa H, Campan P et al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case European series. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2007; 11(5):619–25.

101. Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul J, Fayet G, Lajarte-Thirouard A de, Boudjema K. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival. *Journal of the American College of Surgeons* 2005; 201(5):663–70.

7. Danksagungen

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. P. Malfertheiner, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen, bedanken.

Ganz besonders möchte ich Frau PD Dr. K. Schütte für die großartige Betreuung, die fachliche Unterstützung, die Geduld, die aufmunternden Worte und Emails sowie die Ausdauer mich immer wieder zu motivieren und letztlich diese Arbeit fertigzustellen, bedanken.

Auch Herrn Dipl.-Math. Dipl.-Biol. K. Antweiler aus dem Institut für Biometrie und medizinischer Mathematik möchte ich für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Meinen Eltern möchte ich für die große Unterstützung schon während des Studiums aber auch danach bis zum heutigen Tag danken.

Als letztes möchte ich meinem Ehemann Oliver Poranzke und meinen beiden Kindern Lisa und Jonas danken. Auch sie haben mich immer wieder motiviert, unterstützt, waren immer sehr verständnisvoll und haben mich oft entbehren müssen.

Danke!

8. Ehrenerklärung

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

„Charakterisierung und Prognose von HCC-Patienten mit einer nicht-zirrhotischen Leber“

in der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Frau PD Dr. K. Schütte 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 08.02.2016

Janine Poranzke

9. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten

Name Janine Poranzke
Geburtsdatum 25.05.1980
Geburtsort Wermelskirchen
Familienstand verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

05/2000 Abitur am Lessing Gymnasium und Berufskolleg Düsseldorf

Berufsausbildung

10/1997- 09/2000 Abschluss: Staatlich geprüfte Biologisch technische Assistentin am Lessing Berufskolleg Düsseldorf

Anstellungen

10/2000- 09/2002 Biologisch technische Assistentin bei der Firma Cardion AG, Erkrath

10/2002- 04/2003 Biologisch technische Assistentin am Institut für Umweltmedizinische Forschung, Universität Düsseldorf

05/2003- 09/2003 Biologisch technische Assistentin bei der Firma Memorec Biotec GmbH, Köln

Hochschulausbildung

10/2003- 10/2010 Studium der Humanmedizin
Otto- von- Guericke Universität Magdeburg

- Sommer 2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- WS08/09: Babypause
- 08/2009- 07/2010: Praktisches Jahr
- Approbation 27.10.2010

11/2010- 03/2011 Promotionsstudentin

Beruflicher Werdegang

04/2011- 12/2011 Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Seit 01/2012 Assistenzärztin in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde; AMEOS Klinikum St. Salvator, Halberstadt

Janine Poranzke

10. Veröffentlichungen

- 1 Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, Arend J, Ricke J, Malfertheiner P.: Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol.* 2014 Jul 3;14:117.
- 2 Albrecht A, Thiere M, Bergado-Acosta JR, Poranzke J, Müller B, Stork O.: Circadian modulation of anxiety: a role for somatostatin in the amygdala. *PLoS One.* 2013 Dec 20;8(12):e84668.