

Aus der Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der
Medizinischen Hochschule Hannover



**AFP-L3% - ein Marker zur Evaluation
des Therapieansprechens nach
lokalablativer Therapie des HCC?**

Eine retrospektive Untersuchung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

in der Medizinischen Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Tabea Steinberg
aus Göttingen

**Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover
am: 08.02.2011**

**Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Hochschule
Hannover**

Präsident	Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Betreuer der Arbeit	Prof. Dr. med. Tim Greten
Referent	Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Lehmann- Mühlenhoff
Korreferent	Prof. Dr. med. Wolfgang Hiller
Tag der mündlichen Prüfung	08.02.2011
Promotionsausschussmitglieder	Prof. Dr. Jürgen Klempnauer Prof. Dr. Benno Ure Prof. Dr. Johann Karstens

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Das hepatozelluläre Karzinom	6
1.1.1	Epidemiologie	6
1.1.2	Ätiologie	6
1.1.3	Klinik	8
1.1.4	Klassifikation und Prognose des HCC	8
1.2	Diagnostik des HCC	11
1.2.1	Bildgebende Verfahren	11
1.2.2	Histologie/Zytologie	12
1.3	Serummarker des HCC	12
1.4	Therapie des HCC	17
1.4.1	Operative Therapien	17
1.4.2	Nicht operative Therapien	18
1.5	Zielsetzung und Fragestellung	21
2	Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	Datenerhebung	23
2.2.1	Therapieansprechen	24
2.2.2	Klinisches Krebsregister der Medizinischen Hochschule Hannover	25
2.3	Probenbestimmung	26
2.4	Software	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv	27
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	27
3.1.2	Diagnosesicherung	27
3.1.3	Anteil der Patienten mit Leberzirrhose und Child-Pugh-Stadium 28	
3.1.4	Alkohol-Toxizität und Leberzirrhose	28
3.1.5	Chronische Hepatitis und Leberzirrhose	29
3.1.6	Hämochromatose und Leberzirrhose	29
3.1.7	Okuda-Kriterien	29
3.1.8	Clip Score	30
3.1.9	Art und Ergebnis der Therapie	30
3.2	Mittelwerte der Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP vor und nach Therapie	32
3.3	Therapieansprechen und Serummarker	33
3.3.1	Veränderung der Tumormanifestation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie	33
3.3.2	Veränderung der Tumovaskularisation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie	37
3.4	Tumormarker im Krankheitsverlauf	39
4	Diskussion	48
4.1	Patientenkollektiv	49
4.2	Therapieansprechen und Serummarker	51

4.2.1	Veränderungen der Tumormanifestation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablative Therapie	53
4.2.2	Veränderung der Tumolvaskularisation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablative Therapie	55
4.3	Serummarker im Krankheitsverlauf.....	56
4.4	Abschließende Beurteilung der Ergebnisse.....	57
5	Zusammenfassung	59
6	Anhang	60
6.1	Literaturverzeichnis.....	60
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	65
6.3	Lebenslauf	66
6.4	Erklärung § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 Promotionsordnung	69
6.5	Danksagung	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Lens culinaris agglutinin A reaktives AFP (AFP-L3%).....	14
Abbildung 2:	Child-Pugh-Stadium	28
Abbildung 3:	Art der Therapie	31
Abbildung 4:	Tumormanifestation nach Therapie (n=62)	32
Abbildung 5:	Patient 3 – AFP.....	42
Abbildung 6:	Patient 3 - AFP-L3%	43
Abbildung 7:	Patient 3 - DCP	44
Abbildung 8:	Patient 8 - AFP.....	45
Abbildung 9:	Patient 8 - AFP-L3%	46
Abbildung 10:	Patient 8- DCP	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Child-Pugh Klassifikation.....	9
Tabelle 2:	Okuda Kriterien	9
Tabelle 3:	BCLC-Klassifikation.....	10
Tabelle 4:	Clip-Score	11
Tabelle 5:	Therapie/Ergebnis	25
Tabelle 6:	Therapie/Vaskularisation.....	25
Tabelle 7:	Geschlechts- und Altersverteilung (n=62)	27
Tabelle 8:	Diagnosesicherung (n=62)	27
Tabelle 9:	Zirrhose (n=62).....	28
Tabelle 10:	Alkohol-Toxizität der Zirrhose (n=58)	29
Tabelle 11:	Chronische Hepatitis (n=27).....	29
Tabelle 12:	Hämochromatose (n=62)	29
Tabelle 13:	Okuda Kriterien (n=58).....	30
Tabelle 14:	Clip Score (n=58)	30

Tabelle 15: Tumolvaskularisation nach Therapie	32
Tabelle 16: Mittelwert von AFP, AFP-L3% und DCP im Serum vor und nach Therapie.....	33
Tabelle 17: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP im Serum.....	34
Tabelle 18: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP-L3% im Serum.....	35
Tabelle 19: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von DCP im Serum	36
Tabelle 20: Veränderung der Tumolvaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP im Serum.....	37
Tabelle 21: Veränderung der Tumolvaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP-L3% im Serum.....	38
Tabelle 22: Veränderung der Tumolvaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von DCP im Serum	39
Tabelle 23: Patienten im Verlauf.....	41
Tabelle 24: RECIST-Kriterien.....	51
Tabelle 25: EASL-Guidelines	52

1 Einleitung

1.1 Das hepatozelluläre Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom ist eines der häufigsten Malignome weltweit. Es handelt sich um einen klinisch hochmalignen Tumor, der von den Zellen des Leberparenchyms ausgeht und dessen Wachstum schnell voranschreitet. Mit 70-85% ist das HCC die häufigste der lebereigenen Tumorerkrankungen (1).

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des HCC unterliegt deutlichen geographischen Schwankungen. Eine hohe Inzidenz findet sich in Teilen von Afrika und Asien mit 50-100 Fällen pro 100 000 Einwohner. Deutlich niedriger ist diese in den USA und im westlichen Europa mit weniger als zehn Fällen pro 100 000 Einwohner (2).

In den letzten zehn Jahren wurde in den USA und Europa ein starker Anstieg der HCC-Inzidenz registriert. Ursächlich dafür ist u. a. die Verbreitung der chronischen Hepatitis-C-Infektion in den 70er- und 80er-Jahren (3). Es ist davon aus zu gehen, dass sich dieser Trend auch in den kommenden Jahren fortsetzen wird.

1.1.2 Ätiologie

Die Risikofaktoren, die zu der Entstehung eines HCC führen, sind weitgehend bekannt. Bei 70-90% der hepatozellulären Karzinome ist eine Leberzirrhose ursächlich vorhanden (2).

Die molekularen Mechanismen auf dem Weg zur malignen Entartung sind nicht vollständig geklärt. Durch eine chronische Schädigung des Lebergewebes kommt es zu gesteigerten Zellumsatz, dieser führt in

Verbindung mit oxidativen Stress zu pathogenetischen Abweichungen. Die entstandenen chromosomalen Veränderungen bereiten über die Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgen den Weg zur malignen Transformation.

Das Risiko eines Patienten mit Leberzirrhose an HCC zu erkranken ist abhängig von Ätiologie, Dauer und Ausprägung der zugrunde liegenden Zirrhose. Das höchste Risiko ein HCC zu entwickeln besteht für Patienten, die auf Grund einer chronische Hepatitis-C-Infektion (ca. 60% Lebenszeitrisiko), Hepatitis-B-Infektion (ca. 50% Lebenszeitrisiko), oder Hämochromatose (ca. 40% Lebenszeitrisiko) an einer Leberzirrhose erkrankt sind. Ein mittleres Risiko besteht für die alkoholinduzierte Zirrhose (30% Lebenszeitrisiko), den Alpha-1-Antitrypsinmangel und die Autoimmunhepatitis. Ein niedrigeres Risiko besteht für die an Morbus Wilson (<10% Lebenszeitrisiko) und an der primär biliären Zirrhose Erkrankten (4).

In mehreren klinisch-epidemiologischen Studien wurde ein klarer Zusammenhang zwischen der HBV-Prävalenz und dem Entstehen von HCC nachgewiesen (5). In Taiwan, einem Gebiet mit hoher HBV-Prävalenz, zeigte sich, dass das Risiko ein HCC zu entwickeln bei HBsAg-positiven Einwohnern 70mal höher ist, als das von HBsAg-Negativen (6). In Europa und den USA ist Alkohol ein Hauptverursacher der Leberzirrhose und somit auch des HCC. Morgan et al. entdeckten, dass ein chronischer Alkoholkonsum von mehr als 80g pro Tag über zehn Jahre das Risiko an einem HCC zu erkranken um das Fünffache steigert (7).

Treten zwei oder mehr Risiken in Kombination auf, kommt es zu einem überproportionalen Anstieg des Risikos. Weitere Risikofaktoren, die über eine Schädigung der Leber zum HCC führen, sind das Aflatoxin des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus* und das radioaktive Röntgenkontrastmittel Thorotrast. Neuere Studien weisen darauf hin, dass auch bei Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko der Erkrankung am HCC besteht (8).

1.1.3 Klinik

Als klassische Symptome des HCC gelten Gewichtabnahme, Subikterus, Schmerz, die Ausbildung von Aszites sowie die Vergrößerung der Leber. Allerdings zeigen viele Patienten zu Beginn der Erkrankung meist uncharakteristische Symptome wie Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, Übelkeit sowie Druck- und Völlegefühl im Oberbauch. Diese Symptome werden häufig nicht als Frühstadium eines HCC erkannt, sondern für ein Voranschreiten der größtenteils vorhandenen chronischen Lebererkrankung gehalten. Hier liegt eine der Ursachen auf Grund derer das HCC häufig erst sehr spät im Krankheitsverlauf diagnostiziert wird. In seltenen Fällen kommt es vor, dass sich das HCC durch Tumorruptur oder Hämoperitoneum erstmanifestiert.

1.1.4 Klassifikation und Prognose des HCC

Zur Bestimmung des Tumorstadiums und der Prognose des HCC stehen verschiedene Scoring Systeme zur Verfügung. Hierzu zählen sowohl die traditionellen HCC-Scores als auch die Okuda-Kriterien. Zudem existieren neue prognostische Systeme wie z.B. die BCLC-Stadieneinteilung und der CLIP-Score. Um das Tumorstadium und die Prognose vom HCC Patienten richtig zu beurteilen, muss die Leberfunktion berücksichtigt werden. Zurzeit gilt keines der Scoring-Systeme als Goldstandard. Welches System die höchste prognostische Aussagekraft besitzt werden weitere Studien zeigen müssen (9).

Da das Vorhandensein und die Ausprägung der Leberzirrhose für die Prognose des HCC eine wichtige Rolle spielen, sollte an dieser Stelle die Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose Erwähnung finden. Als besonders nützlich hat sich die Child-Pugh-Klassifikation beim Auffinden von Patienten mit schlechter Leberfunktion erwiesen (9).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 40	40 - 50	> 50
Albumin im Serum (mg/dl) [$\mu\text{mol/l}$]	> 3.5 [< 34]	2.8 – 3.5 [34 - 51]	< 2.8 [> 51]
Quick	> 70	40 - 70	< 40
Ascites (klinisch nachweisbar)	Fehlend	leicht	deutlich
Enzephalopathie (Grad)	Keine	Grad 1 bis 2	Grad 3 bis 4

Tabelle 1: Child-Pugh Klassifikation

Okuda-Kriterien: Zu den Okuda-Kriterien zählen Tumorausdehnung, Aszites, Albumin und Bilirubin (siehe Tabelle 2). Besonders bei der prognostischen Beurteilung von Tumoren im Spätstadium leisten die Okuda-Kriterien gute Dienste. Im Frühstadium der Erkrankung - bei der Entscheidung ob ein operatives Therapieverfahren in Frage kommt - sind die Okuda-Kriterien weniger geeignet (9).

Für Patienten ohne spezifische Therapie zeigte eine Studie eine Überlebensdauer von 8,3 Monaten im Stadium I, 2,0 Monaten im Stadium II und 0,7 Monaten im Stadium III (10).

Punkte	0	1
Tumorausdehnung	< 50% der Leber	> 50% der Leber
Aszites	Nein	Ja
Albumin (g/l)	> 30	< 30
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<50	>50

Stadium I: 0 Punkte

Stadium II: 1-2 Punkte

Stadium III: 3-4 Punkte

Tabelle 2: Okuda Kriterien

BCLC-Klassifikation (BCLC): Die Barcelona Clinical Liver Cancer Classification versucht durch die Erfassung der Tumorausdehnung und verschiedener Leberfunktionsparameter ein Therapieschema zu bieten, das dem jeweiligen Krankheitsstadium gerecht wird (11). Hier werden Patienten mit sehr frühem und frühem Stadium (BCLC-A, Zwischenstadium; BCLC-B, fortgeschrittenes Stadium; BCLC-C sowie dem Endstadium BCLC-D) unterschieden.

BCLC Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	keine portale Hypertension normales Bilirubin
A2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension normales Bilirubin
A3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension Bilirubin erhöht
A4	ECOG 0	≤ 3 Herde < 3 cm	CP A oder B
B	ECOG 0	groß multilokulär	CP A oder B
C	ECOG 1 – 2	Gefäßinvasion oder Metastasen	CP A oder B
D	ECOG 3 – 4	egal	CP C

Tabelle 3: BCLC-Klassifikation

CLIP-Score: Der CLIP-Score (Cancer of the Liver Italien Score) kombiniert Prädiktoren des HCC (Höhe des AFP-Wertes, die Tumormorphologie und das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose) mit dem Schweregrad der Leberzirrhose.

Farinati et al. fanden in einer Studie mit 154 Patienten eine Überlebensdauer von 31, 27, 13, 8, 2 und 2 Monaten für Patienten mit einem Clip-Score von 0, I, II, III, IV und V-VI (12).

	0	1	2
Child-Pugh Stadium	A	B	C
HCC-Morphologie	Solitär und Ausdehnung <50%	Multiloculär und Ausdehnung <50%	Infiltrativ oder Ausdehnung >50%
AFP (ng/ml)	<400	>400	
Pfortaderthrombose	Nein	Ja	

Tabelle 4: Clp-Score

1.2 Diagnostik des HCC

Bei der Diagnostik des HCC gibt es drei große Säulen:

1. Bildgebende Verfahren
2. Serummarker
3. Histologie/ Zytologie

1.2.1 Bildgebende Verfahren

Zur bildgebenden Diagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, von denen besonders die Sonographie, Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die Angiographie Verwendung finden.

Sonographie (US): Die abdominale Sonographie ist eine schnelle, kostengünstige und vielerorts verfügbare Untersuchungsmethode. Das Verfahren ist jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Zudem sind die Ergebnisse durch die Dynamik der Untersuchung schwer reproduzierbar. Jede mit US festgestellte solide fokale Raumforderung, insbesondere bei zirrhotischen Leberveränderungen, ist als potentielles HCC anzusehen. Doch gerade in zirrhotisch verändertem Lebergewebe ist

die konventionell sonographische Beurteilung erschwert, da das Lebergewebe durch den Umbau eine unregelmäßige Struktur aufweist (9). Durch Farbdoppler- und Powerdopplersonographie mit Kontrastmittel lässt sich die Sensitivität der Sonographie zusätzlich steigern. Außerdem sind auf diesem Weg Tumervaskularisation und -infiltration beurteilbar. Die Differentialdiagnosen umfassen unter anderem Malignome der Leber, Metastasen, atypische Hämangiome, Adenome und fokale noduläre Hyperplasien.

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (NMR):

Ein Vorteil des CT gegenüber der Sonographie liegt in der Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse. Durch Lipiodol-CT und kontrastmittelverstärktes CT lässt sich die Spezifität des CT deutlich steigern.

1.2.2 Histologie/Zytologie

Die histologische Diagnosesicherung wird in den allermeisten Fällen mit Hilfe einer sonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion (FNP; Nadeldurchmesser < 1mm) durchgeführt. Bei ungünstiger Lage des Tumors oder erhöhter Blutungsgefahr kann laparoskopisch oder intraoperativ Gewebe zur histologischen Sicherung gewonnen werden.

Eine Tumorbiopsie ist mit dem Risiko der Tumorzellverschleppung verbunden. Daher sollte bei einem in der Bildgebung typischen HCC-Befund und signifikant erhöhten AFP-Wert auf eine histologische Sicherung mittels FNP verzichtet werden (13).

1.3 Serummarker des HCC

Der qualitative oder quantitative Nachweis von Serummarkern kann Auskunft über das Vorliegen, den Verlauf und die Prognose der Erkrankung geben.

Ein idealer Tumormarker sollte Frühstadien der Erkrankung erfassen und eine Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken bzw. benignen

und malignen Erkrankungen ermöglichen. Außerdem sollte er folgende Kriterien erfüllen:

- Tumor- und Organspezifität
- Korrelation von Tumormasse mit Konzentration
- Prognostische Aussagekraft
- Hilfe bei der Therapieentscheidung
- Früher Hinweis auf Metastasen und Rezidive

Allerdings ist die Konzentration der Serummarker abhängig von verschiedenen Faktoren. Nicht nur die Tumormasse, sondern auch seine Lokalisation, Gefäßversorgung und Ausscheidungsrate (Nieren- und Leberinsuffizienz) beeinflussen die Konzentration im Serum der Patienten erheblich. Zusätzlich spielt die Mitoserate und die Ausprägung des nekrotischen Zerfalls im Tumorgewebe eine entscheidende Rolle (9).

Der zurzeit gängigste Tumormarker des HCC ist das Alpha-Fetoprotein (AFP). Studien zu weiteren potentiellen Markern laufen: Isotypen des AFP, Des-Gamma- Carboxyprothrombin und Glypican-3. In der Routinediagnostik findet in Deutschland zurzeit nur AFP Anwendung.

1.3.1. Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP ist ein onkofetales Glykoprotein (72-kDa-) mit einem Kohlenhydratanteil von 4%, das bei HCC und Keimzelltumoren reexprimiert wird. Die klinische Spezifität von AFP für HCC ist jedoch limitiert, denn es kommt auch bei anderen Lebererkrankungen zu einem AFP-Anstieg.

Physiologisch wird AFP während der Schwangerschaft von den Dottersackzellen und in der Fetalzeit von Leber- und Mukosazellen des Darms synthetisiert. Die physiologischen Funktionen von AFP in der Fetalzeit ähneln denen des Albumins. Hierzu gehören unter anderen die Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks, der Transport von Hormonen,

Bilirubin und organischen Kationen sowie verschiedene immunosuppressive Mechanismen. Finden sich im Serum von Schwangeren pränatal ungewöhnlich hohe AFP-Konzentrationen ist dies ein Hinweis für einen Neuralrohrdefekt des Feten.

Erhöhte AFP-Werte bis 500 µg/l können auch bei Cholangiokarzinomen auftreten. Werte >500µg/l sind ein starker Hinweis auf ein HCC oder Keimzelltumore. Aber auch AFP-Werte unter 100µg/l, die sich kontinuierlich erhöhen, können HCC-verdächtig sein.

Leberschäden, wie z.B. bei einer Leberzirrhose, und karzinogene Prozesse führen zu einer Reexpression des fetalen Antigen AFP. Daher finden sich positive AFP Werte auch bei chronischer Hepatitis (15%-58%) und bei Leberzirrhose (11%-47%) (14). Die so limitierte Spezifität erschwert insbesondere bei Hochrisikopatienten mit chronischen Lebererkrankungen die Diagnose. Auch bei kleinen Tumoren, die für eine kurative Therapie infrage kommen, finden sich oft nur leicht oder gar nicht erhöhte AFP Werte (15).

1.3.2. Lens culinaris agglutinin A reaktives AFP (AFP-L3%)

Beim AFP-L3% handelt es sich um einen Subtyp des AFP. Einige Studien, meist aus dem asiatischen Raum, haben gezeigt, dass es sich beim AFP-L3% um einen Serummarker handelt, der signifikant mit einer schlechten Prognose der HCC Patienten korreliert (16-18).

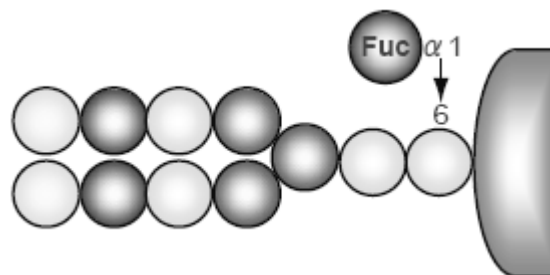


Abbildung 1: Lens culinaris agglutinin A reaktives AFP (AFP-L3%)

Bei der Bestimmung des AFP-L3% wird die Affinität zum Lektin Lens culinaris genutzt. Mittels Elektrophorese und Antikörper- Blotting wird der Anteil des AFP-L3% am totalen AFP ermittelt.

Meist wird als Standard-Cut-Off Point ein AFP-L3% von 10% des totalen AFP gewählt. Es gibt allerdings auch Studien, die mit einem Standard-Cut-Off Point von 15% arbeiten. Leerapun et al. haben einen Standard-Cut-Off Point von 35% benutzt und erreichten so eine Spezifität von 100%. Allerdings lag nun die Sensitivität bei nur 33% (19).

AFP-L3 % scheint bei mehreren klinischen Fragen von Nutzen zu sein:

- Frühdiagnose von HCC
- Prognostischer Indikator nach Therapie
- Biologischer Malignität-Faktor

Insbesondere bei Patienten mit mäßig erhöhten Serum-AFP und chronischer Lebererkrankung ist die Diagnose HCC häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu stellen. Da geringe Erhöhungen des Serum-AFPs bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen auch ohne ein HCC auftreten. In prospektiven Studien an Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis C und B war AFP-L3% in der Lage 3 -18 Monate eher als bildgebende Verfahren HCCs zu detektieren (20;21).

Für die Langzeitprognose nach einer Therapie mit PEI scheint ein erhöhtes AFP-L3% im Serum der Patienten ein signifikanter negativer Prädiktor zu sein. Durch die Bestimmung von AFP-L3% vor und nach Therapien ist es möglich, das Therapieansprechen präziser als durch AFP vorauszusehen (22).

Okuda et al. untersuchten in einer Studie an 130 HCC-Patienten die prognostische Relevanz von AFP-L3% nach kurativer operativer Therapie. Auch hier stellte man fest, dass AFP-L3% ($p < 0.0001$) der wichtigste unabhängige negativprädiktive Faktor für die Prognose der Patienten nach operativer Therapie ist (14).

AFP-L3% positives HCC besitzt eine kürzere Zell-Verdopplungszeit und Fernmetastasen kommen signifikant häufiger bei Patienten dieser Erkrankung vor (24;25). Zudem finden sich bei AFP-L3% positiven Patienten deutlich häufiger pathologische Auffälligkeiten, wie infiltratives Tumorwachstum, Kapselinfiltration und Pfortaderthrombosen (17;26).

In Japan wird AFP-L3% bereits zur Früherkennung und als prognostischer Indikator nach Therapie verwendet. Die meisten Studien wurden ebenfalls in Japan durchgeführt, es ist fraglich, ob in Europa und den USA auf Grund ethnischer und ätiologischer Unterschiede ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind. Bisher gibt es nur wenige Studien zum klinischen Nutzen von AFP-L3% in Europa und den USA. In Pittsburgh, USA, untersuchten Carr et. al. den klinischen Nutzen von AFP-L3%. Auch hier wurde eine Korrelation der Höhe von AFP-L3% im Serum und Prognose festgestellt (26). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass sich AFP-L3% auch in der Bevölkerung westlicher Industriestaaten als Serummarker für HCC eignet.

1.3.3. Des-gamma carboxy prothrombin (DCP)

DCP wird auch -Protein induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)-genannt. Es handelt sich um eine abnorme Prothrombin-Form, die bei Schäden der Leberzellen durch einen Defekt in der posttranslationalen Carboxylierung des Prothrombins entsteht (26).

Liebmann et al. zeigten 1984 mittels hochspezifischer polyklonaler Antikörper gegen DCP erstmals, dass DCP bei HCC-Patienten spezifisch erhöht ist (27). DCP hat sich –im Vergleich zu AFP- als sensitiver erwiesen (28). Allerdings zeigen neuere Studien, dass der klinische Nutzen von DCP stark von der Tumorgröße abhängt. So ist die Aussagekraft für Tumore < 3cm schlechter und erst ab einer Größe von > 5cm besser als die des AFP (29).

DCP zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Metastasen. Allerdings konnte in einer US-Studie keine Verbindung

zwischen der Höhe des DCP und der Prognose gefunden werden (26). Diese Ergebnisse weichen von Ergebnissen ähnlicher Studien in Japan ab (30). Es wird vermutet, dass dies durch ethnische Unterschiede oder Unterschiede in der Ätiologie des HCC in den USA und Japan verursacht wird. DCP erreichte in einer Studie in den USA eine Sensitivität für HCC von 72,7 %. Durch die Kombination von DCP und AFP-L3 % wurde sogar eine Sensitivität von 84,8 % erreicht (26).

1.4 Therapie des HCC

Abhängig vom Tumorstadium bestehen für das HCC verschiedene operative und nicht-operative Therapieoptionen. Als operative Therapien stehen die Leberteilresektion und die Lebertransplantation zur Verfügung. Die nicht-operativen Verfahren umfassen perkutane Therapieverfahren, wie die Injektion zytozoider Substanzen (Ethanol, Essigsäure), oder Ablation des Tumorgewebes mit Radiofrequenz, Mikrowelle, Laser oder Kälte per Sonde, transarterielle Therapieverfahren, wie die transarterielle Chemoembolisation, die Strahlentherapie und systemisch-medikamentöse Therapien.

Da das HCC größtenteils erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt wird, können die operativen Verfahren nur für 5 % der HCC Patienten in Betracht gezogen werden (31). Zu den potentiell kurativen Therapieansätzen, die vor allem für Patienten im BCLC-A-Stadium infrage kommen, (31) werden momentan vier Verfahren gezählt: Leberteilresektion, totale Hepatektomie mit Lebertransplantation, perkutane Ethanol Injektion (PEI) und Radiofrequenzablation (RFTA).

1.4.1 Operative Therapien

Die Wahl des operativen Verfahrens ist abhängig vom Ausmaß des Tumors und der meist gleichzeitig vorliegenden Leberzirrhose. Da die Diagnose HCC zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird, kommt eine operative Therapie nur für weniger als 5% der Patienten infrage (31).

Leberteilresektionen: Ist die Leber gesund, können bei der Leberteilresektion bis zu drei Viertel des Lebergewebes entfernt werden, die Restleber hypertrophiert (32). Da bei Zirrhose die Gefahr besteht, dass die Funktion der Restleber ungenügend ist, muss vor Resektion die Leberfunktion genau geprüft werden.

Totale Hepatektomie mit Lebertransplantation: Die Lebertransplantation stellt onkologisch betrachtet das effektivste Behandlungskonzept dar. Es wird nicht nur das maligne Tumorgewebe entfernt, sondern auch das potentiell entartende zirrhotische Lebergewebe (2). Bei der Lebertransplantation ist auf Grund der postoperativ notwendigen immunsuppressiven Behandlung der Ausschluss von Metastasen besonders wichtig. Zur Auswahl der für die Lebertransplantation geeigneten Patienten dienen die von Mazzaferro et al. entworfenen Milan-Kriterien (solitärer Herd < 5 cm Durchmesser bzw. max. 3 Herde < 3 cm) (33). Das 5-Jahresüberleben nach Transplantation, das in den 80er-Jahren noch bei ca. 40 % lag, wurde von einigen großen Transplantationszentren auf 70% gesteigert (31).

1.4.2 Nicht operative Therapien

Perkutane Therapieverfahren: Perkutane Therapieverfahren gewinnen in den letzten Jahren mehr und mehr an Bedeutung. Sonographisch gesteuerte Injektion chemischer Substanzen in den Tumor, oder Ablation des Tumorgewebes mit Radiofrequenz, Mikrowelle, Laser oder Kälte per Sonde, führen zu einer Zerstörung des Tumorgewebes.

Das zurzeit am häufigsten zur Anwendung kommende perkutane Therapieverfahren ist die PEI. Die PEI ist ein kostengünstiges Therapieverfahren bei dem unter kontinuierlicher sonographischer Kontrolle 96 % Alkohol in den Tumor injiziert werden. Der Erfolg der Therapie ist abhängig von folgenden Kriterien: Alter und Allgemeinzustand des Patienten, Lage, Anzahl und Größe der Tumorfölesionen und dem Vorhandensein einer Leberzirrhose. Im Vergleich zum harten zirrhotischen

Lebergewebe, das den Tumor ummantelt, ist das HCC-Gewebe weich, so verteilt sich der Alkohol gut im Tumorgewebe, schont aber das umgebende Lebergewebe. Die Injektion des reinen Alkohols führt zur Proteindenaturierung, zellulärer Dehydratation und Thrombose der kleineren tumorversorgenden Gefäße. Um eine vollständige Tumornekrose zu erzielen, muss die Behandlung in den meisten Fällen mehrmals wiederholt werden.

Indiziert ist die PEI besonders bei maximal drei intrahepatischen Tumorherden, einer Tumorgröße von < 5 cm (besser < 3 cm) und guter Leberfunktion (34). Die PEI gilt als sichere und komplikationsarme Behandlungsmethode. Treten Nebenwirkungen auf, handelt es sich meist um Schmerzen und postinterventionelles Fieber. Zuletzt Genanntes tritt nach der ersten Behandlung häufig auf, da hier die Ausdehnung der Tumornekrose am stärksten ist. Selten kommt es zu schweren Nebenwirkungen wie Hämoperitoneum, Leberabszessen, Hämobilie, Pleuraergüssen, Portalvenenthrombose und peritonealen Blutungen. Da es sich bei der PEI um eine lokale Therapie handelt, ist eine engmaschige Tumornachsorge erforderlich.

Radiofrequenzablation (RFTA): Eine Alternative zur PEI stellt sie RFTA dar. Die RFTA scheint vergleichbar gute Ergebnisse wie die Leberresektion zu erzielen. Um ihren Stellenwert in der Behandlung des HCC genauer beurteilen zu können, bedarf es allerdings weiterer Studien (35). In aktuellen Studien scheint sich die Überlegenheit der RFTA gegenüber der PEI abzuzeichnen (36).

Transarterielle Chemoembolisation (TACE): Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird in die tumorversorgende Arterie ein Chemotherapeutikum injiziert. Hier wird die Tatsache zunutze gemacht, dass das Tumorgewebe hauptsächlich arteriell über die Arteria hepatica mit Blut versorgt wird, wohingegen die Versorgung des Lebergewebes größtenteils über die Pfortader geschieht.

Meist handelt es sich um die Kombination eines Zytostatikums (Epirubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Cisplatin oder Carboplatin) mit dem öligen

Kontrastmittel Lipiodol. Nach der Injektion wird das Gefäß zusätzlich mit Gelatineschwammteilchen (Gelfoam) oder Puderpartikeln verschlossen, um die Auswaschung des Chemotherapeutikums zu verlangsamen (9).

Die TACE ist keine kurative Therapieoption und kommt daher nicht als Primärmaßnahme in frühen Stadien infrage. Eingesetzt wird die TACE bei großen HCC, die auf Grund ihrer zwerchfell-, kapsel- oder gefäßnahen Lage nicht für ein anderes Verfahren wie Operation, PEI, RFTA infrage kommen. Ziel der TACE ist eine Tumornekrose und Reduktion von Satellitenherden und Tumorthromben.

Zu den Nebenwirkungen der TACE zählen Übelkeit, Fieber, Schmerzen, Leukozytose und vorübergehende Verschlechterung der Leberfunktion. Als absolute Kontraindikationen der TACE gelten die Pfortaderthrombose, extrahepatische Metastasen, eine klinisch fortgeschrittene Lebererkrankung (Child C) und ein Okuda-Stadium 3 (WHO-Stadium 3 und 4) (31).

Strahlentherapie: Die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung des HCC ist zurzeit nicht abschließend geklärt. Das HCC ist ein strahlensensibler Tumor, aber auch das umgebende Lebergewebe und das Gewebe der Nachbarorgane ist sehr strahlensensibel. Dies führt zu einer stark reduzierten Bestrahlungsdosis von 50 Gy. Ein interessanter neuer Therapieansatz scheint in der lokalen Bestrahlung des HCC mit ¹³¹Jod angereichertem Lipiodol oder Yttrium⁹⁰-markierten Glass-Mikrosphären zu liegen (31).

Systemisch-medikamentöse Therapie: Bis vor kurzem gab es noch keine wirksame systemische Therapie. Sorafenib (Nexavar®), ein Multityrosinkinase-Inhibitor, lieferte in einer internationalen multizentrischen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie sehr gute Ergebnisse. Es zeigte sich in dieser Studie ein Überlebensvorteil von beinahe 3 Monaten für die mit Sorafenib behandelte Gruppe (37).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Ausgewählt wurden 62 Patienten aus einem Patientenkollektiv, das sich in den Jahren 1999 bis 2007 in der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie mit HCC vorstellte. Als Aufnahmekriterien dieser Studie galten die Diagnose HCC (AASLD-Kriterien), ein mindestens einmalig aufgetretener AFP-Wert zwischen 10-200 ng/ml vor der Behandlung, sowie eine Therapie mit TACE oder PEI.

1. Diese retrospektive Studie untersucht die Bedeutung von AFP, AFP-L3% und DCP in Bezug auf das Therapieansprechen nach lokalablativer Therapie des HCC.

Zu diesem Zweck wurde im Serum von 62 an HCC erkrankten Patienten, die Höhe des AFP, AFP-L3% und DCP jeweils direkt vor und zwei Monate nach lokalablativer Therapie bestimmt.

Verglichen wurde die Zu- bzw. Abnahme der Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP mit dem Therapieansprechen. Als Therapieformen wurden die lokalablativen Verfahren TACE und PEI ausgewählt. Zur Beurteilung des Therapieansprechens wurden Veränderungen der Tumorgröße und die Tumolvaskularisation nach der Therapie betrachtet.

Im Einzelnen sollte folgenden Fragen in dieser Studie nachgegangen werden:

- Findet sich ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße nach Therapie und der Zu- bzw. Abnahme der Tumormarker AFP, AFP-L3% und DCP?
- Findet sich ein Zusammenhang zwischen der Tumolvaskularisation nach Therapie und der Zu- bzw. Abnahme der Tumormarker AFP, AFP-L3% und DCP?

- Eignen sich die Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP als Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens?

2. Ergänzend wurde bei acht Patienten die Zu- und Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP im Verlauf ihrer Erkrankung ausführlicher verfolgt. Hierzu wurde an mindestens vier Zeitpunkten - ebenfalls jeweils direkt vor und zwei Monate nach lokalablativer Therapie (TACE/ PEI) - die Höhe des AFP-L3% im Serum der Patienten bestimmt und ebenfalls in Hinblick auf das Therapieansprechen untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden ausschließlich die Daten von Patienten mit HCC, die sich in den Jahren 1999 bis 2007 in der Gastroenterologischen Tagesklinik der Medizinischen Hochschule Hannover vorstellten. Aus diesem Patientenpool entsprachen 62 Patienten folgenden Voraussetzungen:

- Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ nach den AASLD Kriterien.
- Lokalablative Therapie mit TACE und/oder PEI
- Mindestens einmalig vor der Behandlung eine AFP-Konzentration von 10-200 ng/ml

2.2 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv überwiegend aus den Datensätzen des klinischen Krebsregisters Hannovers erhoben und gegebenenfalls durch Informationen aus dem Patientenakten der Gastroenterologischen Tagesklinik der Medizinischen Hochschule Hannover im Archivierungsprogramm ALIDA der Medizinischen Hochschule Hannover ergänzt.

Um die Bedeutung von AFP, AFP-L3% und DCP auf den Krankheitsverlauf zu beschreiben, wurden folgende Patientendaten und klinische Parameter erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnosedatum
- Herkunft

- Zirrhose
- Zirrhosestadium (Child Pugh)
- Hepatitisserologie
- C2-Toxizität
- Andere Lebererkrankungen (Hämochromatose)
- Laborwerte (Bilirubin, Albumin, Cholinesterase, Quick)
- Pfortaderthrombose
- Aszites
- Enzephalopathie
- Okuda
- Clip-Score

Die erhobenen Daten wurden für die Auswertung anonymisiert.

2.2.1 Therapieansprechen

Die Daten zum Therapieansprechen, die in dieser Studie ausgewertet werden, stammen ebenfalls aus der Datenbank des klinischen Krebsregisters der Medizinischen Hochschule Hannover. Neben der Basisdokumentation für Tumorerkrankungen umfasst die Dokumentation des Krebsregisters eine organspezifische Dokumentation für HCC. Diese besteht aus folgenden Formularen:

- HCC Diagnose
- HCC Status
- HCC Therapie

Das Formular zur Therapie des HCC bietet eine Übersicht zu Art, Datum, Anzahl und Ergebnis der jeweiligen Behandlung. Das Therapieansprechen bei lokalablativer Therapie wird in zwei Rubriken erfasst, die in Tabelle 6 und 7 beschrieben werden.

1. Therapie/Ergebnis:

0	Kein Tumor vorhanden (weder vorher noch nachher)
1	Vollständige Tumorfreiheit (Resektion im Gesunden und keine Metastasen bzw. Vollremission)
2	Teilweise Tumorfreiheit (Teilresektion bzw. Teilremission)
3	Verminderung der Tumormasse (ohne Erreichen einer definierten Remission)
4	Tumormanifestation unverändert (no change)
5	Progress
8	Kein Ergebnis der Therapie festgestellt
9	Keine Angabe zum Ergebnis der Therapie

Tabelle 5: Therapie/Ergebnis

2. Therapie/Vaskularisation:

1	Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor)
2	Tumor teilweise vaskularisiert
3	Tumor nicht vaskularisiert (avitaler Tumor)
9	Keine Angabe zur Vaskularisation

Tabelle 6: Therapie/Vaskularisation

2.2.2 Klinisches Krebsregister der Medizinischen Hochschule Hannover

Das Tumorzentrum, das seit 1995 als zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannovers besteht, hat zur Aufgabe, die laufenden wissenschaftlichen und praktischen Arbeiten auf dem Gebiet der Tumorprävention, -früherkennung, -therapie, -diagnostik, -nachsorge und -datenerfassung zu koordinieren und zu unterstützen.

Erfasst werden die Daten im Tumorzentrum mit dem Dokumentationssystem H.I.T – Hannoversches Informationssystem für Tumordaten. Dieses System ist in der durch die ANSI-Norm definierte

Datenbank- und Programmiersprache MUMPS (Massachusetts General Hospital Utility Multiprogramming System) geschrieben und dient der Auswertung und Demonstration medizinischer Daten. Aufgrund seiner variablen Konzeption können ständig neue Datenstrukturen und Arbeitsabläufe eingefügt werden.

2.3 Probenbestimmung

Bestimmt wurden die Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP durch die Firma WAKO Chemicals GmbH. Das Gerät LiBASys (Liquid Binding Assay System) bestimmt automatisch die Marker AFP-L3% und DCP.

Wako Pure Chemical Industries, Ltd.
Fuggerstrasse 12
41468 Neuss
Germany

2.4 Software

1. Microsoft Word
2. Microsoft Excel
3. Microsoft PowerPoint
4. ALIDA
5. H.I.T.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden insgesamt 62 Patienten einbezogen, die im Folgenden beschrieben werden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 62 Patienten waren 10 (16 %) weiblichen und 52 (84 %) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 66 Jahren mit einer Standardabweichung von ± 9 Jahren, wobei das Alter des jüngsten Patienten 42 Jahre und das des ältesten 82 Jahre betrug.

Geschlecht	
Weiblich	10/16 %
Männlich	52/84 %
Altersverteilung bei Erstdiagnose (Jahre)	66 \pm 9 (42-82)

Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung (n=62)

3.1.2 Diagnosesicherung

Die Diagnose HCC konnte bei 55 (89 %) Patienten histologisch oder zytologisch gesichert werden. Bei 7 (11 %) Patienten wurde weder eine histologische noch eine zytologische Untersuchung zur Diagnosesicherung vorgenommen.

Diagnosesicherung	
Histologisch oder zytologisch gesichert	55/89 %
Nicht histologisch oder zytologisch gesichert	7/11 %

Tabelle 8: Diagnosesicherung (n=62)

3.1.3 Anteil der Patienten mit Leberzirrhose und Child-Pugh-Stadium

Bei 58 der Patienten (94 %) lag zum Zeitpunkt der betrachteten Therapie eine Leberzirrhose vor, bei 4 Patienten (7 %) wurde keine Leberzirrhose nachgewiesen.

Zirrhose	
Zirrhose	58/94 %
Keine Zirrhose	4/7 %

Tabelle 9: Zirrhose (n=62)

Zum Zeitpunkt der für diese Studie infrage kommenden Therapien fand sich bei 51 (88 %) der Patienten mit Leberzirrhose ein Child-Pugh-Stadium A, bei 5 (9 %) ein Child-Pugh-Stadium B und bei 2 (3 %) ein Child-Pugh-Stadium C.

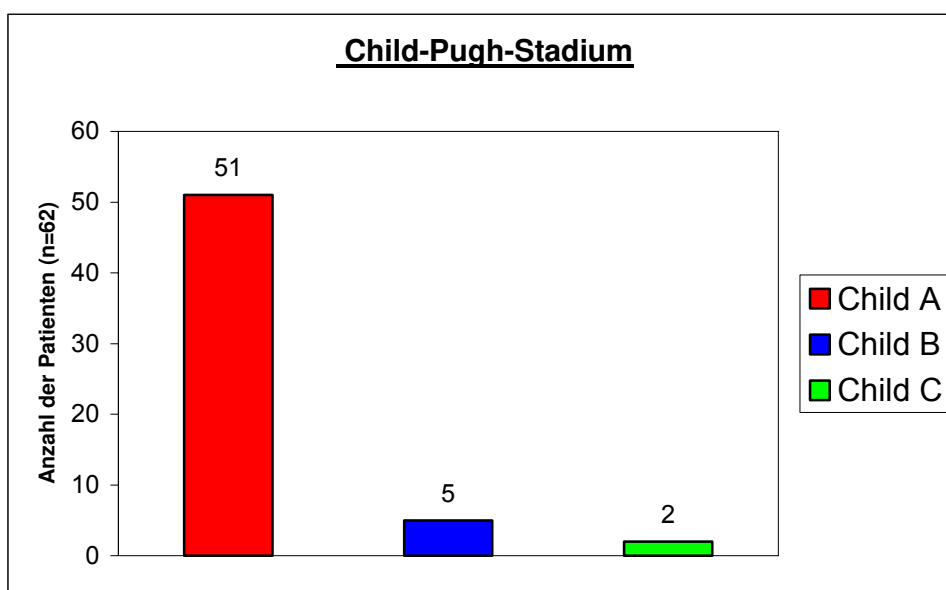


Abbildung 2: Child-Pugh-Stadium

3.1.4 Alkohol-Toxizität und Leberzirrhose

Eine alkoholtoxische Genese der Leberzirrhose konnte bei 24 (41 %) der Patienten nachgewiesen werden.

Akohl-Toxizität der Zirrrose	
Alkohol-Toxizität	24/41 %
Keine Alkohol-Toxizität	34/59 %

Tabelle 10: Alkohol-Toxizität der Zirrrose (n=58)

3.1.5 Chronische Hepatitis und Leberzirrhose

Bei insgesamt 27 der 58 Patienten mit Leberzirrhose wurde eine chronische Hepatitis nachgewiesen. Der größte Anteil mit 17 (63 %) liegt bei einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, gefolgt von 7 (26 %) Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion. Bei jeweils einem Patienten wurde Hepatitis B und C, Hepatitis C und Autoimmunhepatitis und eine toxische Hepatitis diagnostiziert.

Chronische Hepatitis	
Hepatitis B	7/26 %
Hepatitis C	17/63 %
Hepatitis B und C	1/4 %
Hepatitis C und Autoimmunhepatitis	1/4 %
Toxische Hepatitis	1/4 %

Tabelle 11: Chronische Hepatitis (n=27)

3.1.6 Hämochromatose und Leberzirrhose

Eine Hämochromatose fand sich bei 4 (7 %) der 58 Patienten mit Leberzirrhose.

Hämochromatose	
Hämochromatose	4/7 %
Keine Hämochromatose	58/94 %

Tabelle 12: Hämochromatose (n=62)

3.1.7 Okuda-Kriterien

Es konnten bei allen 62 Patienten die Okuda-Kriterien ermittelt werden. 27 (44 %) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Therapie im Okuda-Stadium I und 35 (57 %) im Stadium II. Keiner der Patienten wies ein Okuda-Stadium III auf.

Okuda Kriterien	
I	27/44 %
II	35/57 %
III	0

Tabelle 13: Okuda Kriterien (n=58)

3.1.8 Clip Score

Der Clip Score konnte für 58 Patienten zum Zeitpunkt der Therapie bestimmt werden. 5 (9 %) Patienten wiesen einen Clip Score von 0 auf, bei 24 (41 %) der Patienten fand sich ein Clip Score von 1, bei 23 (40 %) von 2 und bei 6 (10 %) von 3. Einen Clip Score von 4-6 fand sich bei keinem der Patienten.

Clip Score	
0	5/9 %
1	24/41 %
2	23/40 %
3	6/10 %
4-6	0

Tabelle 14: Clip Score (n=58)

3.1.9 Art und Ergebnis der Therapie

In dieser Studie wurde zunächst jeweils eine Sitzung pro Patient betrachtet. Infrage kam die Therapie durch TACE oder PEI. Es wurden 34 (55 %) der Patienten mit PEI, 28 (45 %) mit TACE behandelt. Im Weiteren wird zwischen den beiden Therapieformen nicht unterschieden.

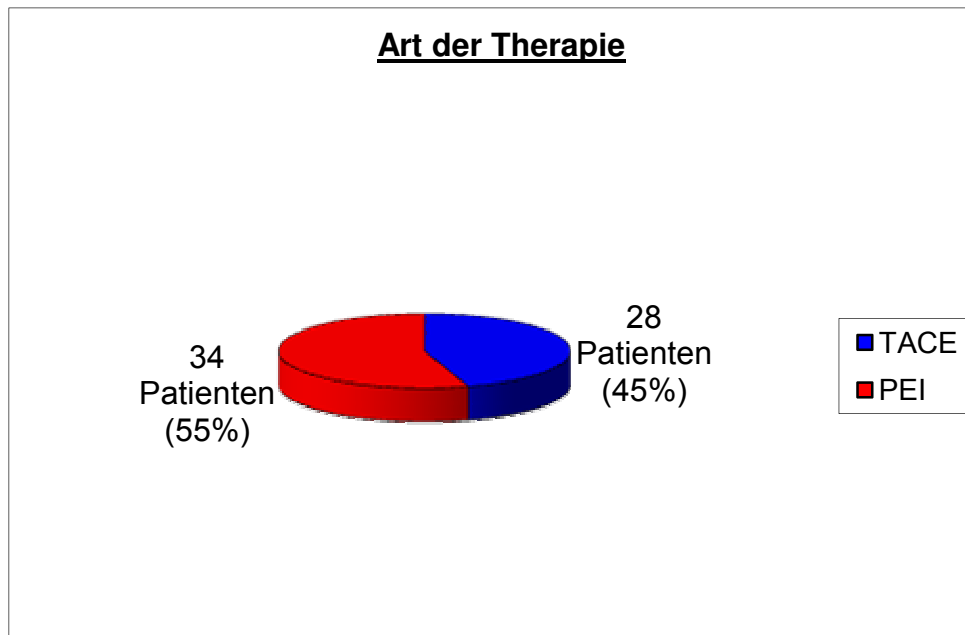


Abbildung 3: Art der Therapie

Zur Bestimmung der Tumormanifestation wurden die Kriterien des Tumorzentrums vollständig übernommen: 0= kein Tumor vorhanden, 1= vollständige Tumorfreiheit (Resektion im Gesunden und keine Metastasen bzw. Vollremission), 2= teilweise Tumorfreiheit (Teilresektion bzw. Teilremission), 3= Verminderung der Tumormasse (ohne Erreichen einer definierten Remission), 4= Tumormanifestation unverändert (no change), 5= Progress, 8= kein Ergebnis der Therapie festgestellt, 9= keine Angabe zum Ergebnis der Therapie. Bei den Patienten dieser Studie kam es bei 13 (21 %) der Patienten zu einer Verminderung der Tumormasse, bei 27 (44 %) fand keine Änderung der Tumormanifestation statt und bei 22 (36 %) zeigte sich ein Progress der Erkrankung.

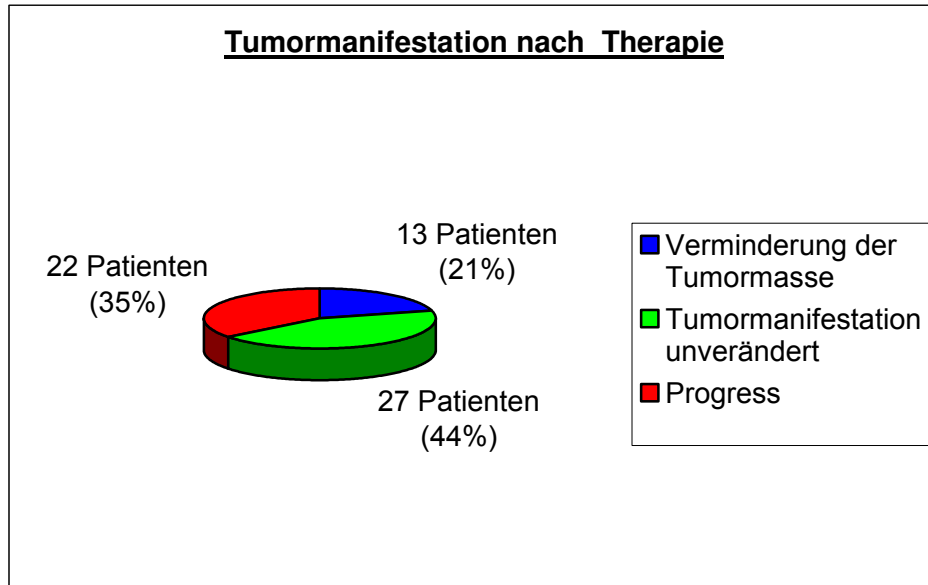


Abbildung 4: Tumormanifestation nach Therapie (n=62)

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung des Therapieerfolgs war die Tumervaskularisation. Auch hier wurden die Daten aus dem Archiv des Tumorzentrums übernommen: 1= Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor), 2= Tumor teilweise vaskularisiert, 3= Tumor nicht vaskularisiert (avitale Tumor), 9= keine Angabe zur Tumervaskularisation. Bei 22 (35 %) fand sich nach Therapie ein vaskularisierter/vitaler Tumor, bei 26 (42 %) ein nur teilweise vaskularisierter Tumor und bei 14 (22 %) der Patienten ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor.

Tumervaskularisation nach Therapie	
1= Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor)	22/35 %
2= Tumor teilweise vaskularisiert	26/42 %
3= Tumor nicht vaskularisiert (avitale Tumor)	14/23 %

Tabelle 15: Tumervaskularisation nach Therapie

3.2 Mittelwerte der Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP vor und nach Therapie

Die Serummarker AFP, AFP-L3% und DCP wurden jeweils vor und nach Therapie bestimmt. Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte (n=62) der

Serummarker vor und nach Therapie. AFP wies vor der Therapie im Mittel eine Höhe von 200,7 ng/ml auf und stieg nach Therapie im Mittel auf 334,9 ng/ml. AFP-L3% lag vor Therapie im Mittel bei 17,5 % und fiel nach Therapie auf 17,1 %. Bei DCP kam es zu einer Abnahme des Mittelwertes. Vor Therapie lag der Mittelwert für DCP bei 171,6 ng/ml und nach Therapie bei 66,9 ng/ml.

Tumormarker	Vor Therapie	Nach Therapie
AFP (ng/ml)	200,7	334,9
AFP-L3 % (%)	17,5	17,1
DCP (ng/ml)	171,6	66,9

Tabelle 16: Mittelwert von AFP, AFP-L3% und DCP im Serum vor und nach Therapie

3.3 Therapieanprechen und Serummarker

3.3.1 Veränderung der Tumormanifestation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie

Die Höhe von AFP, AFP-L3% und DCP im Serum der Patienten wurde jeweils direkt vor und zwei Monate nach einer lokalablativen Therapie bestimmt. In dem nächsten Schritt wurde eine Korrelation zwischen der Zunahme bzw. einem Gleichbleiben/Abnehmen von AFP, AFP-L3% und DCP im Serum und Veränderungen der Tumorgröße gesucht.

Bei insgesamt 32 der Patienten kam es nach Therapie zu einer Zunahme von AFP im Serum. 7 (22 %) dieser 32 Patienten zeigten eine Verminderung der Tumormasse, 16 (50 %) wiesen keine Veränderung der Tumormanifestation auf und bei 9 (28 %) dieser 32 Patienten fand ein Progress der Tumorerkrankung statt.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat AFP nach Therapie bei insgesamt 30 der Patienten. Von diesen 30 Patienten zeigten 6 (20 %) eine Verminderung der Tumormasse, 11 (37 %) zeigten keine Veränderung der Tumormanifestation und bei 13 (43 %) der 30 Patienten wurde ein Progress der Tumorerkrankung festgestellt.

AFP Zu- oder Abnahme	Ergebnis der Therapie			
	Verminderung der Tumormasse	Tumormanifestation unverändert	Progress	Gesamt
AFP-Zunahme nach Therapie	7 22 %	16 50 %	9 28 %	32 100 %
AFP nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	6 20 %	11 37 %	13 43 %	30 100 %
Gesamt	13 21 %	27 44 %	22 36 %	62 101 %

Tabelle 17: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP im Serum

AFP-L3% im Serum nahm bei insgesamt 16 der Patienten nach Therapie zu. 4 (25 %) dieser 16 Patienten zeigten eine Verminderung der Tumormasse, bei 7 (44 %) der Patienten wurde keine Veränderung der Tumormanifestation gefunden und bei 5 (31 %) wurde ein Progress der Tumorerkrankung festgestellt.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat AFP-L3% nach Therapie bei insgesamt 46 der Patienten. Bei 9 (20 %) dieser 46 Patienten kam es durch die Therapie zu einer Verminderung der Tumormasse, 20 (43 %) zeigten keine Veränderung der Tumormanifestation und bei 17 (37 %) der 46 Patienten fand ein Progress der Tumorerkrankung statt.

AFP-L3% Zu- oder Abnahme	Ergebnis der Therapie			
	Verminderung der Tumormasse	Tumormanifestation unverändert	Progress	Gesamt
AFP L3%- Zunahme nach Therapie	4 25 %	7 44 %	5 31 %	16 100 %
AFP L3% nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	9 20 %	20 43 %	17 37 %	46 100 %
Gesamt	13 21 %	27 44 %	22 36 %	62 101 %

Tabelle 18: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP-L3% im Serum

Im Serum von insgesamt 27 der Patienten kam es nach Therapie zu einer Zunahme von DCP. 5 (19 %) dieser 27 Patienten zeigten eine Verminderung der Tumormasse, 13 (48 %) wiesen keine Veränderung der Tumormanifestation auf und bei 9 (33 %) der 27 Patienten fand ein Progress der Tumorerkrankung statt.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat DCP nach Therapie bei insgesamt 35 der Patienten. Von diesen 35 Patienten zeigten 8 (23 %) eine Verminderung der Tumormasse, 14 (40 %) zeigten keine Veränderung der Tumormanifestation und bei 13 (37 %) der 35 Patienten wurde ein Progress der Tumorerkrankung festgestellt.

DCP Zu- oder Abnahme	Ergebnis der Therapie			
	Verminderung der Tumormasse	Tumormanifestation unverändert	Progress	Gesamt
DCP-Zunahme nach Therapie	5 18 %	13 48 %	9 33 %	27 100 %
DCP nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	8 23 %	14 40 %	13 37 %	35 100 %
Gesamt	13 21 %	27 44 %	22 36 %	62 101 %

Tabelle 19: Veränderung der Tumormanifestation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von DCP im Serum

Als Therapieergebnis der insgesamt 62 betrachteten Behandlungen wurde bei der Beurteilung der Tumormanifestation 13mal eine Verminderung der Tumormasse, 27mal keine Veränderung der Tumormanifestation und 22mal ein Progress der Erkrankung gefunden.

3.3.2 Veränderung der Tumolvaskularisation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie

Neben der Tumormanifestation wurde als weiteres Kriterium bei der Ermittlung des Therapieerfolges die Vaskularisation des Tumors beurteilt. Auch hier wurde nach einer Korrelation zwischen der Zunahme bzw. dem Gleichbleiben/Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP im Serum und Veränderungen der Tumolvaskularisation gesucht.

Von den insgesamt 32 Patienten, die nach Therapie eine Zunahme von AFP im Serum zeigten, wurde bei 13 (41 %) ein vaskularisierter/vitaler Tumor gefunden, bei 9 (28 %) war der Tumor teilweise vaskularisiert und bei 10 (31 %) dieser 32 Patienten war nach Therapie ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor zu finden.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat AFP nach Therapie bei insgesamt 30 der Patienten. Bei 9 (30 %) war nach Therapie ein vaskularisierter/vitaler Tumor zu finden, 17 (57 %) zeigten einen nur teilweise vaskularisierten Tumor und bei nur vier (13 %) der 30 Patienten war der Tumor nach Therapie nicht vaskularisiert/avital.

AFP Zu- oder Abnahme	Tumolvaskularisation nach Therapie			
	Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor)	Tumor teilweise vaskularisiert	Tumor nicht vaskularisiert (avitale Tumor)	Gesamt
AFP-Zunahme nach Therapie	13 41 %	9 28 %	10 31 %	32 100 %
AFP nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	9 30 %	17 57 %	4 13 %	30 100 %
Gesamt	22 35 %	26 42 %	14 23 %	62 100 %

Tabelle 20: Veränderung der Tumolvaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP im Serum

Von den 16 Patienten, die nach Therapie eine Zunahme von AFP-L3% im Serum aufwiesen, zeigten nach Therapie 8 (50 %) Patienten einen vaskularisierten/vitalen Tumor, bei 6 (38 %) Patienten war der Tumor nach Therapie teilweise vaskularisiert und bei nur 2 (13 %) war nach Therapie ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor zu finden.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat AFP-L3% nach Therapie bei insgesamt 46 der Patienten. Bei 14 (30 %) dieser Patienten wurde nach Therapie ein vaskularisierter/vitaler Tumor gefunden, bei 20 (44 %) ein nur teilweise vaskularisierter Tumor und bei 12 (26 %) ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor.

AFP-L3% Zu- oder Abnahme	Tumervaskularisation nach Therapie			
	Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor)	Tumor teilweise vaskularisiert	Tumor nicht vaskularisiert (avitale Tumor)	Gesamt
AFP L3%-Zunahme nach Therapie	8 50 %	6 38 %	2 13 %	16 100 %
AFP L3% nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	14 30 %	20 44 %	12 26 %	46 100 %
Gesamt	22 35 %	26 42 %	14 23 %	62 100 %

Tabelle 21: Veränderung der Tumervaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von AFP-L3% im Serum

Bei insgesamt 27 der 62 Patienten kam es zu einer Zunahme von DCP im Serum. 10 (37 %) Patienten zeigten nach Therapie einen vaskularisierten/vitalen Tumor, bei 12 (44 %) war der Tumor nur teilweise vaskularisiert und bei 5 (19 %) war der Tumor nach Therapie nicht vaskularisiert/avital.

Gleich geblieben ist oder abgenommen hat DCP nach Therapie bei insgesamt 35 der 62 Patienten. Bei 12 (34 %) dieser Patienten war der Tumor nach Therapie vaskularisiert/vital, bei 14 (40 %) nur teilweise vaskuliert und bei 9 (26 %) fand sich ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor.

DCP Zu- oder Abnahme	Tumervaskularisation nach Therapie			
	Tumor vaskularisiert (vitaler Tumor)	Tumor teilweise vaskularisiert	Tumor nicht vaskularisiert (avitale Tumor)	Gesamt
DCP-Zunahme nach Therapie	10 37 %	12 44 %	5 19 %	27 100 %
DCP nach Therapie gleich geblieben oder abgenommen	12 34 %	14 40 %	9 26 %	35 100 %
Gesamt	22 21 %	26 44 %	14 36 %	62 101 %

Tabelle 22: Veränderung der Tumervaskularisation nach Therapie in Korrelation mit der Zu-/Abnahme von DCP im Serum

Als Therapieergebnis der insgesamt 62 betrachteten Behandlungen wurde im Hinblick auf die Tumervaskularisation 22mal ein vaskularisierte/vitaler Tumor, 26mal ein teilweise vaskularisierter und 14mal ein nicht vaskularisierter/avitale Tumor gefunden.

3.4 Tumormarker im Krankheitsverlauf

Um einen genaueren Eindruck über das Verhalten der Serummarker im Krankheitsverlauf zu gewinnen, wurden die drei Marker bei 8 der 62 Patienten vor und nach lokalablativer Therapie zu vier Zeitpunkten bestimmt. Tabelle 24 gibt einen Überblick über das Therapieergebnis und

Ergebnisse

die Tumorvaskularisation nach Therapie im Zusammenhang mit Ab- bzw. Zunahme der Serummarker.

	Therapie Art	Ergebnis	Vaskularisation	AFP (ng/ml)		AFP-L3% (%)		DCP (ng/ml)	
				Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
1	PEI	Unverändert	Avital	2,3	2,1	ND	ND	ND	1,2
	PEI	Progress	Vital	2,3	1,5	ND	ND	3	2,5
	PEI	Unverändert	Avital	1,5	2,4	ND	ND	2,5	3,4
	PEI	Unverändert	Avital	2,7	2,4	ND	ND	6,6	2,2
2	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	3,2	3,1	ND	ND	2,1	1,9
	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	3,1	4,3	ND	ND	1,9	1,2
	PEI	Unverändert	Avital	4	3,5	ND	ND	1,1	1,2
	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	4,3	2,5	ND	ND	12,7	121,7
3	PEI	Progress	Vital	1194	1448	85	81,2	ND	ND
	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	1448	1648	81,2	79,6	ND	1,1
	PEI	Progress	Vital	82,4	132,4	79,6	67,2	ND	ND
	PEI	Progress	Vital	1148,2	3870	62	72,2	ND	ND
4	TACE	Vermindert	Vital	5	4,2	ND	ND	143,2	ND
	TACE	Unverändert	Teilweise vaskul.	4,2	3,1	ND	ND	ND	1,8
	TACE	Unverändert	Vital	2,5	1,8	ND	ND	ND	ND
	PEI	Vermindert	Vital	1,9	2	ND	ND	1,2	ND
5	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	36,6	45,2	ND	ND	ND	ND
	PEI	Unverändert	Teilweise vaskul.	45,2	29,2	ND	ND	ND	ND
	PEI	Progress	Teilweise vaskul.	29,2	1,1	ND	ND	ND	1
	PEI	Unverändert	Avital	ND	1,2	ND	ND	ND	ND
6	TACE	Vermindert	Teilweise vaskul.	3,3	3,5	ND	ND	13,1	1,2
	PEI	Progress	Teilweise vaskul.	3,5	2,8	ND	ND	1,2	ND
	PEI	Unverändert	Avital	3	11,4	ND	13,4	3,8	10
	TACE	Unverändert	Teilweise vaskul.	21,8	3,6	35,9	ND	49,5	16,3
7	TACE	Vermindert	Teilweise vaskul.	73,8	76	72,6	68,5	8,9	26,6

Ergebnisse

	Therapie Art	Ergebnis	Vaskularisation	AFP (ng/ml)		AFP-L3% (%)		DCP (ng/ml)	
				Vorher	Nachher	Vorher	Nachher	Vorher	Nachher
	TACE	Unverändert	Teilweise vaskul.	93,4	127,2	75,8	75,8	18,7	51,4
	TACE	Unverändert	Teilweise vaskul.	127,2	110,1	75,8	81,4	51,4	59,3
8	PEI	Unverändert	Avital	14,9	7,6	ND	ND	ND	ND
	PEI	Progress	Vital	249,3	498,1	55	43	61,8	39,8
	PEI	Progress	Vital	662,4	2148	36,8	37	64,2	85,7
	PEI	Progress	Vital	2806	2712	38,6	20,2	95,4	125,9

(ND = Not Detectable)

Tabelle 23: Patienten im Verlauf

Zur genaueren Betrachtung wurden Patient 3 und 8 ausgesucht, deren Krankheitsverlauf im Folgenden intensiver beleuchtet wird.

Patient 3: Wurde insgesamt viermal mit PEI behandelt.

AFP: Nach der ersten Therapie zeigte sich beim Follow up ein Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. Der AFP-Wert stieg von 1194 ng/ml auf 1448 ng/ml an. Nach der zweiten Therapie zeigte sich keine Veränderung der Tumormanifestation und eine teilweise vorhandene Tumolvaskularisation. Der AFP-Wert stieg von 1448 ng/ml auf 1648 ng/ml. Als Therapieansprechen auf die dritte Therapie zeigte Patient 3 einen Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. AFP stieg von 82,4 ng/ml auf 132,4 ng/ml. Als Therapieansprechen auf die vierte Therapie war ein Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe zu finden. Der AFP-Wert stieg von 1148,2 ng/ml auf 3870 ng/ml.

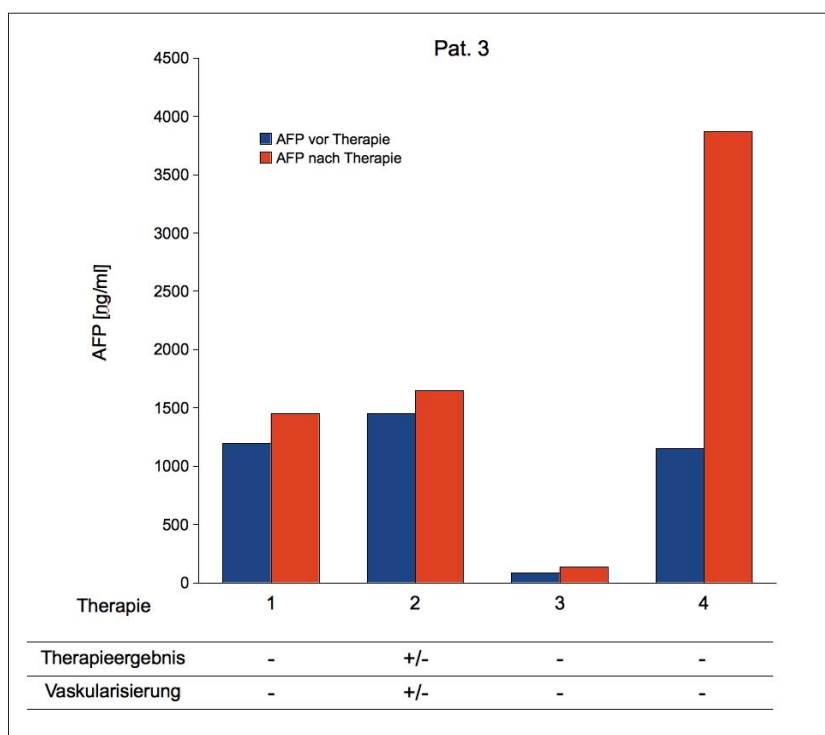


Abbildung 5: Patient 3 – AFP

- Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe
- /+ keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation
- + Abnahme der Tumorgöße bzw. Avitales Tumorgewebe

AFP-L3%: Nach der ersten Therapie zeigte sich ein Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. AFP-L3% war vor Therapie bei 85 % und fiel nach Therapie auf 81,2 % ab. Nach der zweiten Therapie zeigte sich keine Veränderung der Tumormanifestation und eine teilweise vorhandene Tumolvaskularisation. Der AFP-L3% Wert fiel von 81,2 % auf 79,6 % ab. Als Therapieansprechen auf die dritte Therapie zeigte Patient 3 einen Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. AFP-L3% fiel von 79,6 % nach der Therapie auf 67,2 % ab. Als Therapieansprechen der vierten Therapie wurde bei Patient 3 wiederum ein Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe festgestellt. AFP-L3% stieg nach dieser Therapie von 62 % auf 72,2 % an.

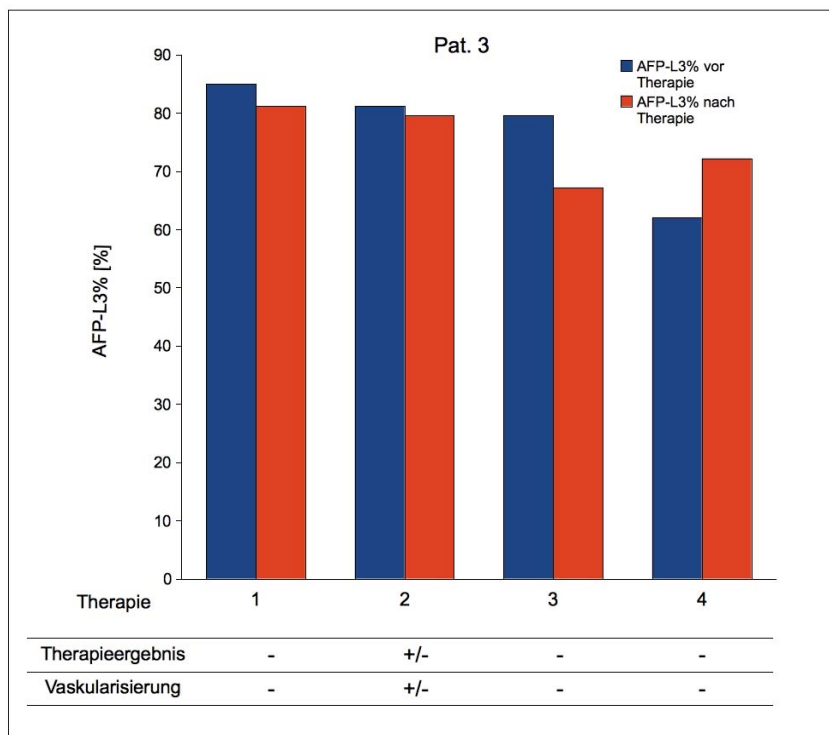


Abbildung 6: Patient 3 - AFP-L3%

- Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe
- /+ keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation
- + Abnahme der Tumorgöße bzw. Avitales Tumorgewebe

DCP: Nach der ersten Therapie zeigte sich beim Follow up ein Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. DCP war vor Therapie negativ und blieb es auch nach Therapie. Nach der zweiten Therapie zeigten sich keine Veränderung der Tumormanifestation und eine teilweise vorhandene Tumolvaskularisation. Der DCP Wert stieg hier zum einzigen Zeitpunkt dieser Untersuchung über die Nachweisgrenze auf 1,1 ng/ml. Als Therapieansprechen auf die dritte und vierte Therapie zeigte Patient 3 einen Krankheitsprogress mit vitalem Tumorgewebe. DCP war bei Therapie drei und vier vor und nach Therapie unterhalb der Nachweisgrenze.

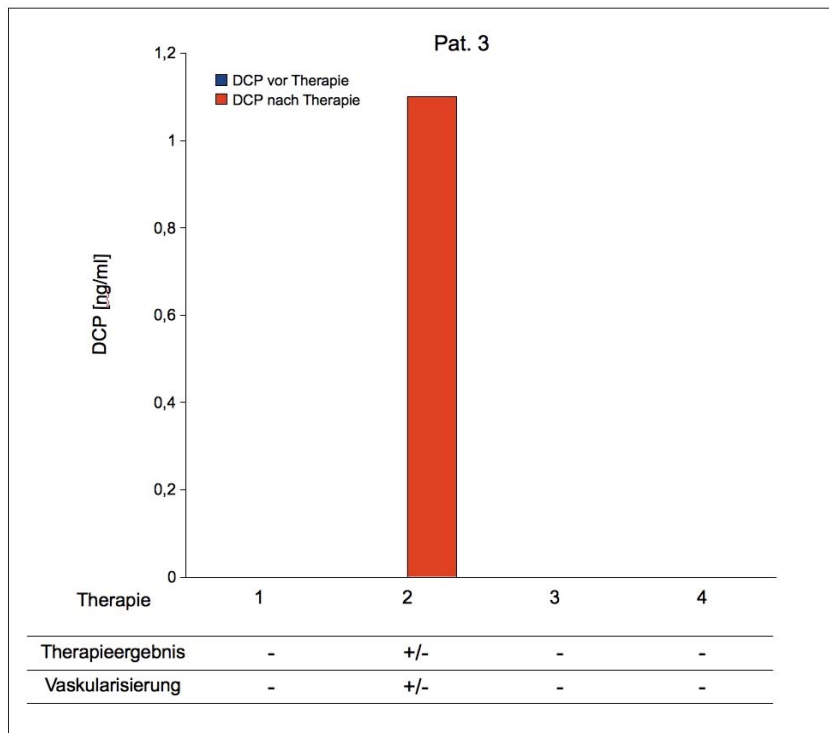


Abbildung 7: Patient 3 - DCP

- **Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe**
- /+ **keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation**
- + **Abnahme der TumorgroÙe bzw. Avitales Tumorgewebe**

Patient 8: Wurde, wie auch Patient 3, viermal mit PEI behandelt.

AFP: Nach der ersten Therapie zeigte sich beim Follow up keine Veränderung der Tumormanifestation mit avitalem Tumorgewebe. Der AFP-Wert fiel von 14,9 ng/ml auf 7,6 ng/ml ab. Nach der zweiten Therapie zeigten sich ein Progress der Erkrankung und eine vitale Tumolvaskularisation. Der AFP-Wert stieg von 249,3 ng/ml auf 498,1 ng/ml. Auch nach der dritten und vierten Therapie zeigte Patient 8 einen Progress der Erkrankung mit vitaler Tumolvaskularisation. AFP stieg nach der dritten Therapie von 662,4 ng/ml auf 2148 ng/ml, nach der vierten von 2806 ng/ml auf 2712 ng/ml an.

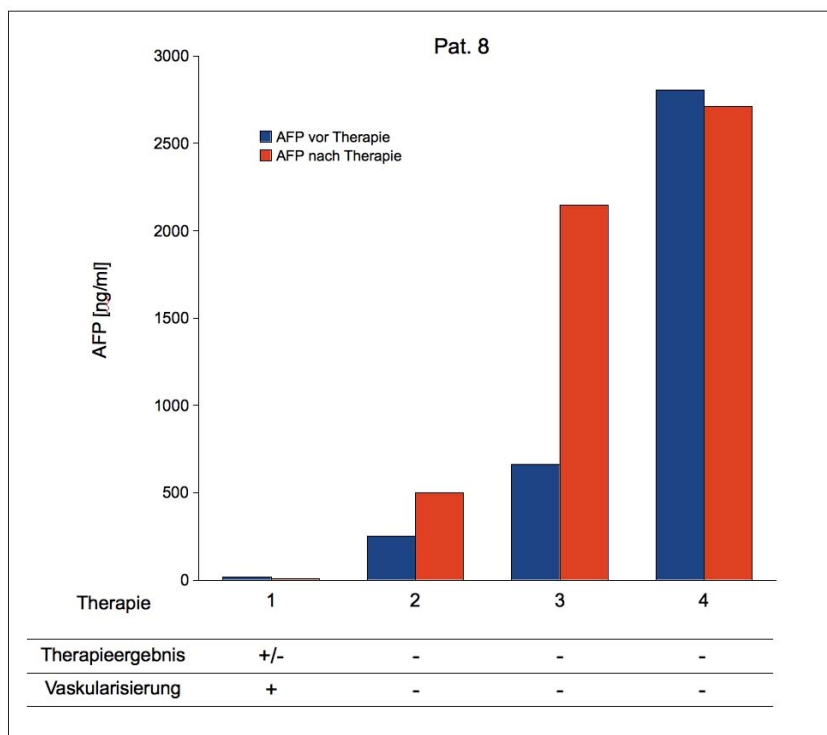


Abbildung 8: Patient 8 - AFP

- **Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe**
- /+ **keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation**
- + **Abnahme der Tumorgöße bzw. Avitales Tumorgewebe**

AFP-L3%: Nach der ersten Therapie fand sich eine unveränderte Tumormanifestation mit avitaler Tumolvaskularisation. AFP-L3% war vor Therapie negativ und blieb es auch nach Therapie. Auf die zweite Therapie sprach Patient 8 mit einem Progress der Erkrankung und vitaler Tumolvaskularisation an. AFP-L3% war vor Therapie bei 55 % und sank nach Therapie auf 43 % ab. Auch nach der dritten und vierten Therapie zeigte Patient 8 einen Progress der Erkrankung mit vitaler Tumolvaskularisation. AFP-L3% war vor der dritten Therapie bei 36,8 % und stieg nach Therapie auf 37 % an. Vor der vierten Therapie lag das AFP-L3% bei 38,6 % und fiel nach dieser auf 20,2 % ab.

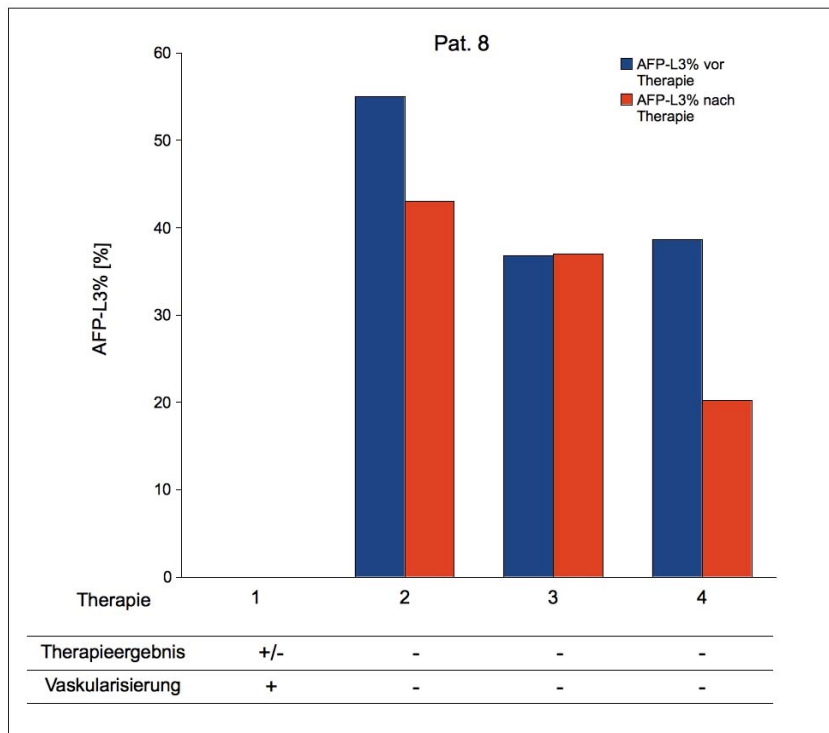


Abbildung 9: Patient 8 - AFP-L3%

- Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe
- /+ keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation
- + Abnahme der Tumorgöße bzw. Avitales Tumorgewebe

DCP: Nach der ersten Therapie fand sich eine unveränderte Tumormanifestation mit avitaler Tumolvaskularisation. DCP war, wie AFP-L3%, vor Therapie negativ und blieb es auch nach Therapie. Nach der zweiten Therapie zeigte Patient 8 einen Progress der Erkrankung und eine vitale Tumolvaskularisation. DCP war vor Therapie bei 61,8 ng/ml und sank nach Therapie auf 39,8 ng/ml. Auch nach der dritten und vierten Therapie zeigte Patient 8 einen Progress der Erkrankung mit vitaler Tumolvaskularisation. Vor der dritten Therapie lag der DCP Wert bei 64,2 ng/ml und stieg nach Therapie auf 85,7 ng/ml an. Vor der vierten Therapie lag das DCP bei 95,4 ng/ml, welches nach der Therapie auf 125,9 ng/ml anstieg.

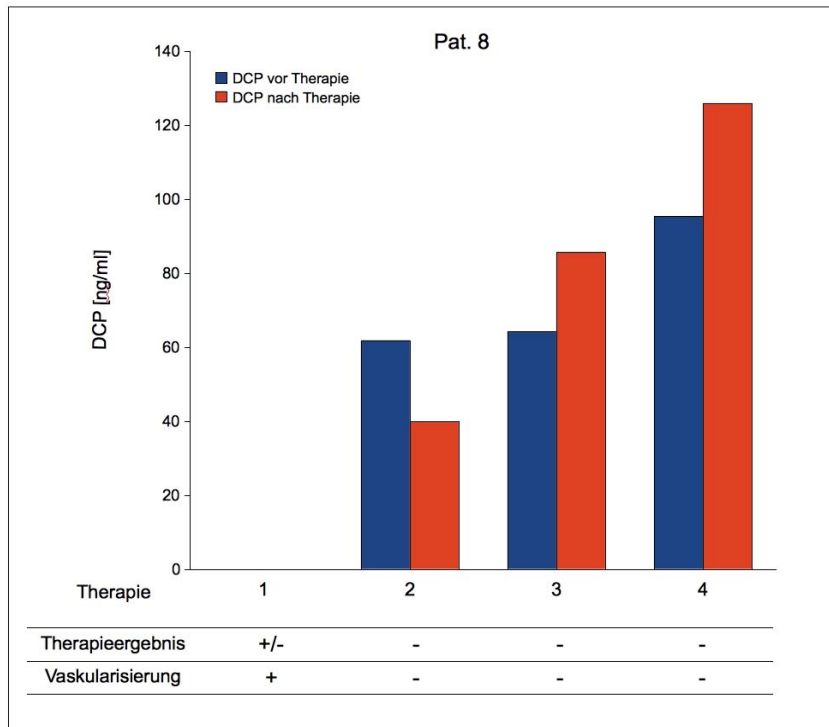


Abbildung 10: Patient 8- DCP

- Krankheitsprogress bzw. Vitales Tumorgewebe
- /+ keine Veränderung der Tumormanifestation bzw. teilweise vorhandene Tumolvaskularisation
- + Abnahme der TumorgroÙe bzw. Avitales Tumorgewebe

4 Diskussion

Das HCC ist weltweit einer der häufigsten Tumore, dessen Inzidenz auch in den USA und Europa kontinuierlich steigt (38). Vom HCC betroffen sind besonders Patienten mit Leberzirrhose. In Europa stellt das HCC bei Patienten dieses Kollektivs die häufigste Todesursache dar (39).

Serologische Marker wie AFP, AFP-L3% und DCP spielen bereits bei Diagnosestellung und der Beurteilung der Prognose des HCC eine wichtige Rolle.

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen AFP, AFP-L3% und DCP und dem Therapieansprechen untersucht. Die Beurteilung des Therapieansprechens ist ein wichtiger Aspekt in der onkologischen Therapie. Bildgebende Methoden zur Bestimmung des Therapieansprechens sind nach wie vor fehleranfällig und schwierig zu beurteilen (40). Bei der Behandlung von Patienten, deren HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose entstand, steht die Medizin vor einem Dilemma. Einerseits muss das nicht vom HCC betroffene Lebergewebe unbedingt geschont werden, um eine gute Prognose zu ermöglichen, andererseits folgt auf eine unvollständige und zu schwache Therapie ein Progress der Erkrankung mit wiederum schlechter Prognose. Ein Serummarker der in der Lage ist, Therapieansprechen zu beurteilen, könnte bei der Wahl der richtigen Behandlungsstrategie eine wesentliche Rolle spielen.

Verschiedene Studien - insbesondere aus dem asiatischen Raum - haben sich mit der Bedeutung des AFP-L3% als prognostischen Indikator nach der Therapie beschäftigt (14;30;41;23).

Yamashita et al. untersuchten das Therapieansprechen und die Prognose nach TACE in einer Studie mit 29 Patienten. Zur Beurteilung des Therapieansprechens wurde von ihnen die Reduktion der Tumormasse und - zur Beurteilung der Krankheitsprognose - die Überlebensraten

untersucht. Das Patientengut wurde in drei Gruppen aufgeteilt: Zur 1. Gruppe zählten Patienten, die vor Therapie AFP-L3% positiv waren und nach dieser negativ wurden. Die 2. Gruppe bestand aus Patienten, die sowohl vor als auch nach Therapie AFP-L3% positiv waren. Die 3. Gruppe umfasste Patienten, die vor und nach Therapie keinen positiven Wert für AFP-L3% aufwiesen. Die Studie zeigte, dass die Patienten der 1. Gruppe hinsichtlich der Überlebenszeit im Vergleich zu der 2. Gruppe einen deutlichen Überlebensvorteil hatten (23).

Okuda et al. untersuchten AFP-L3% nach einer operativer Therapie. Hier wurde insbesondere überprüft, ob sich AFP-L3% zur Detektion residualer Tumoren nach einer operativer Therapie eignet. Es konnte gezeigt werden, dass ein positiver AFP-L3%-Wert nach der Therapie einen Hinweis auf einen eventuellen Residualtumor sowie eine schlechte Prognose liefert (14).

In den zuvor genannten Studien wurde die Höhe des AFP-L3% nach Therapie zur Beurteilung der Prognose herangezogen. Aber auch ein erhöhtes AFP-L3% vor Therapie scheint auf eine schlechte Prognose und einen raschen Krankheitsprogress hinzudeuten. Song et al. untersuchten an 46 Patienten die prognostische Relevanz von AFP-L3% vor einer Therapie mit TACE. Hier zeigte sich, dass die 2-Jahres Überlebensrate bei Patienten, die AFP-L3% positiv waren, deutlich niedriger war, als die der AFP-L3% negativen Patienten (42). Auch Aoyagi et al. befanden, dass sich AFP-L3% vor Therapie gemessen als Faktor zur Einschätzung der Prognose eignet (43).

4.1 Patientenkollektiv

Von den 62 Patienten waren 10 (16 %) weiblichen und 52 (84 %) männlichen Geschlechts.

Wie auch in anderen europäischen und außereuropäischen Studien ist die HCC-Prävalenz der Männer deutlich höher als die der Frauen (30;23;43). Die Ursache dafür ist nicht endgültig geklärt, es kann aber davon ausgegangen werden, dass es einen Zusammenhang mit den Risikofaktoren des HCC gibt.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 66 Jahren. Dies deckt sich mit vergleichbaren Studien (30;22;23).

Bei 58 (94 %) der 62 Patienten konnte eine Leberzirrhose nachgewiesen werden. Diese Prozentzahl liegt etwas über der von vergleichbaren Studien.

Ein möglicher Zusammenhang ist hier in der Selektion des Patientenkollektives bezüglich der Wahl des Therapieverfahrens zu sehen, da zu den Voraussetzungen für die Durchführung der PEI das Vorhandensein einer Leberzirrhose zählt. Die Leberzirrhose ist unabhängig von ihrer Ätiologie als der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCC zu sehen.

Bei den Patienten mit Leberzirrhose wurde das Child-Pugh-Stadium errechnet. Den prozentual größten Anteil bildete das Child-Pugh-Stadium A mit 51 (88 %) der Patienten. Child-Pugh-Stadium B fand sich bei fünf (9 %) der Patienten und ein Child-Pugh-Stadium C bei zwei (3 %) der Patienten.

Bei 24 (41 %) der Patienten ist als Ursache der Zirrhose ein Alkohol-Abusus festgestellt worden. In anderen Studien ist der Anteil alkoholbedingter Leberzirrhosen bis zu 60 %. In den westlichen Ländern ist die alkoholbedingte Leberzirrhose neben den chronischen Virushepatitiden B, C und D als die häufigste Ursache für ein HCC zu sehen (4).

Insgesamt wurde bei 27 der 58 Patienten mit einer Leberzirrhose eine chronische Hepatitis festgestellt. Eine Hepatitis-B-Infektion wurde bei 7 (26 %) Patienten diagnostiziert. Insbesondere in Endemiegebieten wie Afrika, Asien und auch Südeuropa hat der Hepatitis-B-Virus in Hinblick auf die Entwicklung eines HCC einen großen Stellenwert.

Eine Hepatitis-C-Infektion wurde bei 17 (63 %) Patienten nachgewiesen. Für die Hepatitis-C-Infektion gilt hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entwicklung eines HCC (ähnlich wie bei der Hepatitis B Infektion), dass sie vor allem in Endemiegebieten wie Japan, Spanien und Italien von großer Relevanz ist. In einer groß angelegten Studie in den USA fanden El Serag et al., dass die steigende Inzidenz von HCC-Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Zunahme der Hepatitis-C-Infektion steht (38).

Ursache der Leberzirrhose war in 7 % der Fälle eine Hämochromatose, was sich mit den Ergebnissen ähnlicher Studien deckt (45). Seltene Ursachen für eine Leberzirrhose wie zum Beispiel Aflatoxin traten in dem Patientengut dieser Studie nicht auf.

4.2 Therapieansprechen und Serummarker

Gängige Methoden zur Beurteilung des Therapieansprechens bei HCC sind die RECIST-Kriterien und die EASL-Guidelines (45).

Komplette Remission	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen für mindestens vier Wochen
Partielle Remission	30 % Verkleinerung für mindestens vier Wochen
Stable Disease	Erfüllt weder die Kriterien der partiellen Remission noch die der Progressive Disease
Progressive Disease	20 % Vergrößerung der Tumormanifestation

Tabelle 24: RECIST-Kriterien

Die RECIST-Kriterien dienen zur Beurteilung des Therapieansprechens von soliden Tumoren. Im Vergleich zu älteren Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens stellen sie eine deutliche Verbesserung dar (46). Dennoch bieten sie keine zufriedenstellende Grundlage zur objektiven Beurteilung des Therapieansprechens nach lokalablativen Therapieverfahren. Beurteilt wird das Therapieansprechen bei den RECIST-Kriterien anhand der Tumorgrößenabnahme. Ein Schwachpunkt ist, dass die Funktionalität des Tumorgewebes nicht mit in die Beurteilung einfließt. Bei der Evaluation des Therapieansprechens von HCC nach lokalablativen Therapien ist vor allem die Beurteilung der Tumornekrose von großer Bedeutung. Die Nekrose des Tumorgewebes entspricht nach lokalablativer Therapie jedoch keineswegs der Größenabnahme des Tumorherdes und kann somit von den RECIST-Kriterien nicht zufrieden stellend erfasst werden (40). Forner et al. verglichen die RECIST-Kriterien mit den EASL-Guidelines und befanden, dass die Nutzung der RECIST-Kriterien allein bei einer Beurteilung des Therapieansprechens nicht ausreicht, die Complete Response (CR) zu erkennen. Daher ist es wichtig die Funktionalität des Tumorgewebes mit in die Beurteilung des Therapieansprechens nach lokalablativer Therapie einzubeziehen.

Die Kriterien der World Health Organisation (WHO) sind zurzeit die meist angewandten zur Erfassung des Therapieansprechens (47). In ihre Bewertung fließt die Funktionalität des Tumorgewebes mit ein, was einen deutlichen Vorteil gegenüber den RECIST-Kriterien darstellt.

Complete Response (CR)	Komplettes Verschwinden aller Herde
Partial Response (PR)	> 50 % Reduktion des Tumorgewebes
Stable Disease (ST)	Entspricht nicht CR oder PR
Progressive Disease (PD)	> 25 % Zunahme des Tumorgewebes oder Auftreten neuer Herde

Tabelle 25: EASL-Guidelines

In dieser Studie wurden die Angaben zum Therapieansprechen aus dem Archiv des klinischen Krebsregisters Hannover verwendet. Das Therapieansprechen wird hier als Zu- bzw. Abnahme der Tumormasse und Ausprägung der Tumervaskularisation erfasst. Beides wurde mittels Ultraschall und Kontrastmittelgabe im Rahmen der Follow up Untersuchung zwei Monate nach Therapie beurteilt.

Neben AFP und AFP-L3% wurde auch DCP im Serum der Patienten bestimmt. DCP erwies sich insbesondere in Kombination mit AFP in verschiedenen Studien als möglicher prognostischer Indikator für HCC (48-50). Auch die simultane Messung von AFP-L3% und DCP scheint sowohl für die Diagnose als auch für die Prognose von HCC aussagekräftig zu sein (51).

4.2.1 Veränderungen der Tumormanifestation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie

Ziel dieser Fragestellung ist es, den Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Tumormanifestation und dem Verhalten der drei Serummarker zu klären.

AFP: Eine Zunahme von AFP nach Therapie konnte bei 32 Patienten festgestellt werden. Davon zeigten 7 Patienten eine Verminderung der Tumormasse, 16 keine Veränderung der Tumormanifestation und 9 einen Progress der Erkrankung. Gleich geblieben ist oder abgenommen hat AFP bei 30 der Patienten. Davon zeigten 6 eine Verminderung der Tumormanifestation, 11 keine Veränderung der Tumormanifestation und 13 einen Progress der Erkrankung.

Dieses Ergebnis lässt keine Rückschlüsse auf einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Veränderung der Tumorgroße und dem Verhalten von AFP zu.

AFP-L3%: Zu einer Zunahme des AFP-L3% nach Therapie kam es bei 16 Patienten. Davon zeigten 4 eine Verminderung der Tumorgroße, 7 keine

Veränderung und 5 einen Progress der Erkrankung. Gleich geblieben ist oder abgenommen hat das AFP-L3% nach Therapie bei 46 Patienten. Davon war bei 9 Patienten eine Verminderung der Tumormgröße, bei 20 keine Veränderung der Tumormanifestation und bei 17 ein Progress der Erkrankung festzustellen.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich kein klarer Zusammenhang zwischen Veränderungen der Tumormanifestation und dem Verhalten von AFP-L3% erkennen.

DCP- Bei 27 Patienten kam es nach Therapie zu einer Zunahme des DCP. Davon zeigten 5 eine Verminderung der Tumormanifestation, bei 13 Patienten wurde keine Veränderung der Tumormanifestation festgestellt und bei 9 ein Progress der Erkrankung. Gleich geblieben ist oder abgenommen hat DCP bei insgesamt 35 Patienten. Von diesen Patienten wurde bei 8 eine Verminderung der Tumormanifestation, bei 14 keine Veränderung und bei 13 Patienten ein Progress der Erkrankung festgestellt.

Auch hier lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Verhalten von DCP und dem Ergebnis der Therapie feststellen.

An dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die Patienten, die konstant AFP-L3% und DCP negativ waren, mit in die Statistik eingeschlossen wurden.

Yamashita et al. verglichen ebenfalls die Tumormößenreduktion mit der Zu- bzw. Abnahme von AFP und AFP-L3% nach Therapie. Auch sie konnten keine statistische Korrelation zwischen der Tumormößenreduktion und dem Verhalten von AFP und AFP-L3% finden. Allerdings weisen die Daten von Yamashita darauf hin, dass bei Patienten, die nach Therapie nur eine geringe Abnahme des totalen AFPs im Serum zeigen, die Tumormößenreduktion ebenfalls gering ausfällt (23). Song et al. fanden in ihrer Studie eine schwache Korrelation von Tumormöße und Höhe des AFP-L3% (42).

4.2.2 Veränderung der Tumolvaskularisation im Zusammenhang mit einer Zu- bzw. Abnahme von AFP, AFP-L3% und DCP durch eine lokalablativ Therapie

Ziel dieser Fragestellung war es, den Zusammenhang zwischen AFP, AFP-L3%, DCP und der Tumolvaskularisation zu ermitteln.

AFP: Eine Zunahme des AFPs zeigte sich bei 32 Patienten. Davon war bei 13 Patienten ein vitaler Tumor, bei 9 ein teilweise vaskularisierter Tumor und bei 10 ein avitaler Tumor zu finden. AFP ist gleich geblieben oder hat abgenommen bei 30 der Patienten. Hiervon zeigten 9 einen vitalen, 17 einen teilweise vaskularisierten und 4 einen avitalen Tumor.

Diese Ergebnisse lassen keinen Zusammenhang zwischen Tumolvaskularisation und dem Verhalten von AFP im Serum der Patienten erkennen.

AFP-L3%: Eine Zunahme des AFP-L3% zeigte sich bei 16 Patienten. Davon war bei 8 dieser Patienten ein vitaler Tumor, bei 6 ein teilweise vaskularisierter Tumor und bei 2 ein avitaler Tumor zu diagnostizieren. AFP-L3% ist gleich geblieben oder hat abgenommen bei 46 Patienten. Hiervon zeigten 14 einen vitalen, 20 einen teilweise vaskularisierten und 12 einen avitalen Tumor. Auch dieses Ergebnis zeigt keinen Zusammenhang zwischen der Tumolvaskularisation und AFP-L3%.

DCP- Eine Zunahme des DCPs zeigte sich bei 27 Patienten. Davon war bei 10 ein vitaler Tumor, bei 12 ein teilweise vaskularisierter Tumor und bei 5 ein avitaler Tumor zu finden. DCP ist gleich geblieben oder hat abgenommen bei 35 Patienten. Hiervon zeigten 12 einen vitalen, 14 einen teilweise vaskularisierten und 9 einen avitalen Tumor. Wiederum lässt sich zwischen der Tumolvaskularisation und dem Verhalten von DCP im Serum der Patienten kein eindeutiger Zusammenhang erkennen.

An dieser Stelle ist erneut anzumerken, dass die Patienten, die konstant AFP-L3% und DCP negativ waren, mit in die Statistik eingeschlossen wurden.

In einer Studie von Fukuda et al. wurde sowohl die Tumervaskularität, als auch das AFP-L3% in Hinblick auf die Langzeitprognose von HCC nach PEI untersucht. Tumervaskularität und positive AFP-L3% Werte zeigten sich als Indikatoren für eine schlechte Prognose. Auch für die immunhistochemische Färbung Ki67, die einen Proliferationsindex der Tumorzellen darstellt, konnte in dieser Studie ein negativ-prädiktiver Zusammenhang gefunden werden (22).

4.3 Serummarker im Krankheitsverlauf

Bei 8 der 62 Patienten wurde das Verhalten der Serummarker bei 4 Therapien beobachtet. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Verhalten der drei Serummarker gefunden werden. Die Abbildungen 5 bis 10 zeigen die Serummarker im Krankheitsverlauf bei Patient 3 und 8. Anhand dieser Ergebnisse gelang es nicht einen Trend im Verhalten der Marker zu ermitteln.

Auch verhielten sich die Serummarker nicht einheitlich. Während das AFP-L3% bei Patient 8 nach der dritten Therapie deutlich von 38,6 % auf 20,2 % abfiel, stieg das DCP von 95,4 ng/ml auf 125,9 ng/ml an.

Als erschwerend kam hier hinzu, dass ein Großteil der Patienten, deren Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum betrachtet wurde, negativ für AFP-L3% oder DCP oder beides zugleich war. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass AFP-L3% mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert ist und ein positives AFP-L3% nach Therapie auf einen Krankheitsprogress hinweist (17;22). Da hinsichtlich dieser Fragestellung die Patienten an mehreren Zeitpunkten beobachtet wurden,

kamen hier nur Patienten mit längerem und weniger rasantem Verlauf der Erkrankung in Betracht.

4.4 Abschließende Beurteilung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie kann keinen Nachweis dafür liefern, dass zwischen dem Verhalten von AFP, AFP-L3% oder DCP und dem durch bildgebende Verfahren bestimmten Therapieansprechen ein Zusammenhang existiert. Weder bei der Betrachtung der Tumorgroße noch hinsichtlich der Tumolvaskularisation zeigten AFP, AFP-L3% und DCP ein schlüssiges Verhalten.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Untersuchung handelt, ist an dieser Stelle zu beachten, dass Studien dieses Aufbaus nicht in der Lage sind, Hypothesen zu bestätigen, sondern vielmehr zur Generierung ebensolcher dienen. Des Weiteren kann es, da es sich bei einer retrospektiven Erhebung um nachträglich erhobene Daten handelt, zu Erinnerungsfehlern und -lücken kommen, welche als so genannte Recall Bias berücksichtigt werden müssen.

Kritisch betrachtet werden sollte an dieser Studie die relativ geringe Patientenzahl und die vorangegangene Selektion der Patienten nach AFP-Werten zwischen 10-200 ng/ml. Auf Grund dessen ist nicht sicher gestellt, dass es sich um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelt. Ebenso ist die Beurteilung der Serummarker in Hinblick auf ihre Zu- bzw. Abnahme als bedenklich anzusehen. Es ist zu überlegen, ob in Folgestudien die Beurteilung der Marker anhand von absoluten Werten erfolgen sollte.

Sowohl die Therapie als auch die Beurteilung des Therapieansprechens wurde in dieser Studie von einer Person durchgeführt. In weiteren Studien sollte in Betracht gezogen werden, das Therapieansprechen durch einen Dritten evaluieren zu lassen.

In dieser Studie wurde nicht zwischen der Behandlung mit TACE und PEI unterschieden. Eine weitere Studie sollte die beiden Therapieformen getrennt beurteilen, da sich das Patientengut durchaus unterscheidet. Im Allgemeinen gilt, dass Patienten, die mit TACE behandelt werden, schwerer erkrankt sind als Patienten, die eine Behandlung mit PEI erhalten.

Angesichts der oben genannten Kritikpunkte kann erst eine kontrollierte prospektive Studie den Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und AFP-L3% nach lokalablativer Therapie endgültig klären.

5 Zusammenfassung

Das HCC gehört weltweit zu den häufigsten Tumoren; die Inzidenz in Europa und den USA steigt stetig (38). Die Entwicklung verschiedener bildgebender Verfahren und die Entdeckung sensitiver und spezifischer Serummarker für HCC spielen nicht nur aus diagnostischer Sicht eine große Rolle, sondern auch in der Beurteilung des Therapieansprechens und der Prognose der Erkrankung.

AFP-L3% zeigte sich bereits in etlichen Studien als potentieller Parameter zur Beurteilung der Prognose und der Aggressivität des HCCs (17;23;41). Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen bildgebenden Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens und dem Verhalten des Serummarkers AFP-L3%.

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 62 Patienten, die sich im Zeitraum von 1999 bis 2007 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover mit HCC vorstellten.

Schlussfolgerung: Diese Studie kann keinen Zusammenhang zwischen dem Verhalten von AFP-L3% und dem Therapieansprechen nach lokalablativer Therapie nachweisen. Um endgültig zu klären, ob sich AFP-L3% als Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens nach lokalablativer Therapie bei HCC eignet, ist eine kontrollierte prospektive Studie zu empfehlen.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(5 Suppl 2):S72-S78.
2. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Iran Med* 2007; 10(3):361-371.
3. El Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160(21):3227-3230.
4. Spangenberg HC, Thimme R, von Weizsäcker F, Blum HC. Hepatozelluläres Karzinom. *Internist* 2004; 45:777-785.
5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2(8256):1129-1133.
6. Durr R, Caselmann WH. Carcinogenesis of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(3):154-161.
7. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):S87-S96.
8. El Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3):369-380.
9. Allgaier HP, Becker G, Blum HE, Deibert P, et al. Das hepatozelluläre Karzinom. 1. Auflage ed. UNI MED Verlag, 2002.
10. 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):918-928.
11. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10(2 Suppl 1):S115-S120.
12. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000; 89(11):2266-2273.

13. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30(4):889-893.
14. Okuda K, Tanaka M, Kanazawa N, Nagashima J, Satomura S, Kinoshita H et al. Evaluation of curability and prediction of prognosis after surgical treatment for hepatocellular carcinoma by lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *Int J Oncol* 1999; 14(2):265-271.
15. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86(6):1404-1409.
16. Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996; 111(4):996-1001.
17. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M et al. Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25(4):848-853.
18. Kusaba T. Relationship between Lens culinaris agglutinin reactive alpha-fetoprotein and biological features of hepatocellular carcinoma. *Kurume Med J* 1998; 45(1):113-120.
19. Leerapun A, Suravarapu SV, Bida JP, Clark RJ, Sanders EL, Mettler TA et al. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(3):394-402.
20. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328(25):1802-1806.
21. Shiraki K. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology* 1985; 22:802-807.
22. Fukuda H. Tumor vascularity and lens culinaris agglutinin reactive alpha-fetoprotein are predictors of long-term prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Kurume Med J* 1998; 45(2):187-193.
23. Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Monitoring of lectin-reactive alpha-fetoproteins in patients with hepatocellular carcinoma treated using transcatheter arterial embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(7):627-633.

24. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriyaama S, Sone Y, Hayashi K et al. Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 1999; 30(1):125-130.
25. Yamashiki N, Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, Imamura M, Tamai T et al. Usefulness of Lens culinaris agglutinin A-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3) as a marker of distant metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 1999; 6(6):1229-1232.
26. Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S. Clinical evaluation of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in histologically proven hepatocellular carcinoma in the United States. *Dig Dis Sci* 2007; 52(3):776-782.
27. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310(22):1427-1431.
28. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 2003; 37(5):1114-1121.
29. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9):2038-2043.
30. Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1):111-117.
31. Greten TF, Blum HE, Manns MP, Geissler M. Therapie des hepatozellären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2006; 44(1):43-49.
32. Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut* 2002; 51(4):459-462.
33. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-699.
34. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16(2):353-357.

35. Garrean S, Hering J, Saied A, Helton WS, Espat NJ. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg* 2008; 195(4):508-520.
36. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49(2):453-459.
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4):378-390.
38. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340(10):745-750.
39. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112(2):463-472.
40. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115(3):616-623.
41. Hayashi K, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S et al. Usefulness of measurement of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein as a marker of prognosis and recurrence of small hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10):3028-3033.
42. Song BC, Suh DJ, Yang SH, Lee HC, Chung YH, Sung KB et al. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein as a prognostic marker in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(5):398-402.
43. Aoyagi Y, Isokawa O, Suda T, Watanabe M, Suzuki Y, Asakura H. The fucosylation index of alpha-fetoprotein as a possible prognostic indicator for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83(10):2076-2082.
44. Herold C, Reck T, Fischler P, Ott R, Radespiel-Troeger M, Ganslmayer M et al. Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre. *Liver* 2002; 22(1):23-28.

45. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205-216.
46. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006; 42(8):1031-1039.
47. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3):421-430.
48. Kaibori M, Matsui Y, Yanagida H, Yokoigawa N, Kwon AH, Kamiyama Y. Positive status of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin: important prognostic factor for recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2004; 28(7):702-707.
49. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Kajiyama K, Maeda T et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein positive status as a new prognostic indicator after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78(10):2094-2100.
50. Noue S, Nakao A, Harada A, Nonami T, Takagi H. Clinical significance of abnormal prothrombin (DCP) in relation to postoperative survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(12):2222-2226.
51. Sassa T, Kumada T, Nakano S, Uematsu T. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(12):1387-1392.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha-Fetoprotein
AFP-L3%	Lens culinaris agglutinin A reaktives Alpha-Fetoprotein
ALIDA	Arzt- und Leitungsstellen unterstützendes Informationssystem der digitalen Archivierung
ANSI	American National Standards Institute
BCLC	Barcelona Staging Classification
CLIP	The Cancer of the Liver Italien Programm
CT	Computertomographie
DCP	Des-gamma Carboxy Prothrombin
EASL	European Association for the Study of the Liver
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
H.I.T	Hannoversches Informationssystem für Tumordaten
LibaSys	Liquid Binding Assay System
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MUMPS	Massachusetts General Hospital Utility Multiprogramming System
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PIVKA-II	Protein induced by Vitamin K absence II
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFTA	Radiofrequenz-Thermoablation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
US	Ultraschall
WHO	World Health Organisation

6.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Tabea Steinberg
Anschrift: Bethlehemstraße 13
30451 Hannover

Telefon: 0163-8699273
Email: t.steinberg1@gmx.de

Geburtsdatum: 04. November 1982
Geburtsort: Göttingen
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulausbildung

1989 - 1993 Heinrich-Grupe-Schule, Rosdorf
1993-1995 Anne-Frank-Schule, Rosdorf
1995-2002 Hainberg Gymnasium, Göttingen
07-09 2000 Summerschool, Philips Academy, Andover,
Massachusetts
Abschluss Abitur: Note 1,7

Studium

Ab 10/2002 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Hochschule Hannover
09/2004 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 4
05/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 2

Praktisches Jahr

03/2008 – 06/2009	Chirurgie, <ul style="list-style-type: none">• Medizinische Hochschule Hannover und• Department of General Surgery, Tribhuvan University Teaching Hospital/Maharajgunj Campus, Kathmandu, Nepal
06/2008 – 10/2008	Innere Medizin, Klinik für Angiologie und Intensivmedizin, Klinikum Lippe-Detmold
10/2008 – 02/2009	Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Famulaturen

04/2005	Praxis für Innere Medizin, Dres. Struckmeyer, Reißmann, Hildebrandt, Hannover
09/2005	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Klinikum Hannover, Krankenhaus Nordstadt
04/2006	Röntgenpraxis Am Marstall, Dres. Elgeti, Graen, Rieder, Höfs, Diedrich, Blach, Knigge, Farber, Prof. Vosshenrich, Bense, Hannover
08/2006	Abteilung für Innere Medizin, Eerste River, Hospital, Kapstadt, Südafrika
04/2007	Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Bezirkskrankenhaus Schwaz, Österreich
09/2007	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Studienbegleitendes Arbeiten

- 2003 – 2004 Tutorin der Biologie im Institut für Zellbiologie im
Zentrum Anatomie, Medizinische Hochschule
Hannover
- 2004 Tutorin der Histologie im Zentrum für Mikroskopische
Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover
- 2003 – 2004 Mitarbeit im Projekt Teddybärkrankenhaus der MHH

Berufliche Tätigkeit

- 10/2009 – 06/2010 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie
und Intensivmedizin am St. Josephstift Bremen
- Ab September 2010 Assistenzärztin in der Psychiatrie Wunstorf des
Klinikums Region Hannover

Promotion

- Seit 2007 Titel: AFP-L3% ein Marker zur Evaluation des
Therapieansprechens nach lokalablativer
Therapie des HCC?
Abteilung: Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie der Medizinischen Hochschule
Hannover
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Greten

Datum

Unterschrift

6.4 Erklärung § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „AFP-L3% - Ein Marker zur Evaluation des Therapieansprechens nach lokalablativer Therapie bei HCC“ in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover unter Betreuung von Prof. Dr. med. T. Greten ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in - oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Datum

Unterschrift

6.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. T. Greten für die hervorragende sowie geduldige Betreuung während der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. M. P. Manns danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Untersuchung in seiner Klinik durchführen zu können.

Herrn Dr. Wegener vom Tumorzentrum der Medizinischen Hochschule Hannover danke ich vielmals für die tatkräftige und hilfreiche Unterstützung bei der Datenrecherche und der Auswertung.

Ganz herzlich danke ich auch meiner Familie und meinen Freunden für die vielen Ermunterungen beim Schreiben.