

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

**Das Hepatozelluläre Karzinom im chirurgischen Krankengut -  
eine retrospektive Analyse der Risikofaktoren**

**Eine retrospektive Studie am Krankengut  
der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen  
von 1989 bis 1999**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Regina Schwetlick  
aus  
Stuttgart  
2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen  
1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Viebahn  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U. Lauer

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das Hepatozelluläre Karzinom – das Krankheitsbild, die Epidemiologie und die Darstellung der Problematik .....	1
1.2 Risikofaktorencharakteristik für das Hepatozelluläre Karzinom – weltweit und in Bezug auf Deutschland.....	4
1.2.1 Allgemeines .....	4
1.2.2 Die Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom .....	4
1.2.3 Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom.....	5
1.2.4 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom.....	6
1.2.4.1 Das Hepatitis B Virus.....	6
1.2.4.2 Das Hepatitis C Virus.....	7
1.2.5 Aflatoxine und das Hepatozelluläre Karzinom.....	9
1.2.6 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom .....	10
1.2.7 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom .....	11
1.2.8 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom.....	12
1.3 Die Frühdiagnostik beim Hepatozellulären Karzinom, der TNM-Status und der Laborparameter Alphafetoprotein .....	12
1.4 Die Fragestellungen für die retrospektive Analyse des Patientenguts dieser Studie.....	13
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Allgemeines zum Patientengut dieser Studie .....	15
2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung in dieser Studie.....	15
2.2.1 Das Patientengut dieser Studie.....	15
2.2.2 Die Diagnose Leberzirrhose in dieser Studie .....	17
2.2.3 Erhöhter Alkoholkonsum in dieser Studie .....	17
2.2.4 Die Diagnose Hepatitis B und C in dieser Studie .....	18
2.2.5 Die Aflatoxinexposition in dieser Studie .....	20
2.2.6 Die Diagnose Diabetes mellitus in dieser Studie.....	20
2.2.7 Der Nikotinkonsum in dieser Studie .....	21
2.2.8 Die Einnahme oraler Kontrazeptiva in dieser Studie .....	22
2.2.9 Der Laborparameter Alphafetoprotein in dieser Studie .....	22
2.2.10 Das Tumorstadium der Patienten in dieser Studie.....	23
2.3 Statistische Auswertungsverfahren in dieser Studie.....	23
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....	25
3.1.1 Geschlechtsverteilung der Patienten.....	25
3.1.2 Altersverteilung der Patienten .....	26
3.1.2.1 Altersverteilung aller Patienten .....	26
3.1.2.2 Altersverteilung der männlichen Patienten .....	27
3.1.2.3 Altersverteilung der weiblichen Patienten .....	28
3.2 Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom.....	29
3.3 Leberzirrhose, Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom .....	29
3.4 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom .....	31

3.4.1 Das Hepatitis B Virus und das Hepatozelluläre Karzinom.....	31
3.4.2 Das Hepatitis C Virus und das Hepatozelluläre Karzinom .....	32
3.4.3 Das Hepatitis B und C Virus und das Hepatozelluläre Karzinom .....	32
3.4.4 Hepatitisinfektionen und Alkohol .....	34
3.4.5 Hepatitisinfektionen und Leberzirrhose .....	36
3.4.6 Hepatitisinfektionen, Leberzirrhose und Alkohol .....	39
3.5 Aflatoxinexposition und das Hepatozelluläre Karzinom.....	40
3.6 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom .....	40
3.7 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom .....	42
3.8 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom .....	43
3.9 Alphafetoprotein und das Hepatozelluläre Karzinom.....	43
3.9.1 Alphafetoprotein .....	43
3.9.2 Alphafetoprotein, Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom ...	44
3.9.3 Alphafetoprotein, Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom.....	44
3.9.4 Alphafetoprotein, Hepatitis B Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom .....	45
3.9.5 Alphafetoprotein, Hepatitis C Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom .....	46
3.9.6 Alphafetoprotein, Hepatitis B und C Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom .....	46
3.10 TNM-Status beim Hepatozellulären Karzinom.....	48
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>49</b>
4.1 Allgemeines.....	49
4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....	49
4.2.1 Geschlechtsverteilung der Patienten.....	49
4.2.2 Altersverteilung der Patienten .....	50
4.3 Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom.....	51
4.4 Alkohol, Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom .....	52
4.5 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom .....	53
4.5.1 Allgemeines .....	53
4.5.2 Das Hepatitis B Virus .....	54
4.5.3 Das Hepatitis C Virus .....	55
4.5.4 Das Hepatitis B und C Virus.....	56
4.6 Aflatoxinexposition und das Hepatozelluläre Karzinom.....	57
4.7 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom .....	58
4.8 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom .....	59
4.9 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom .....	60
4.10 Alphafetoprotein und das Hepatozelluläre Karzinom.....	60
4.11 TNM-Status beim Hepatozellulären Karzinom.....	62
4.12 Schlussfolgerung .....	63
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>82</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Hepatozelluläre Karzinom – das Krankheitsbild, die Epidemiologie und die Darstellung der Problematik

Ein bösartiger Tumor, der primär vom Parenchym der Leber ausgeht, wird als Hepatozelluläres Karzinom bezeichnet.

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste Lebertumor und die mittlere Überlebensdauer beträgt ohne Behandlung bei der symptomatischen Form etwa zwei bis vier Monate, bei der asymptomatischen Form etwa 24 Monate (37).

Klinisch fällt das Hepatozelluläre Karzinom oft erst im fortgeschrittenen Stadium auf, in der Regel stehen zunächst Grunderkrankungen wie beispielsweise Leberzirrhose oder Hepatitiserkrankungen im Vordergrund. Tumorassoziierte Symptome zeigen sich später dann meist in Form von Gewichtsverlust, Leistungsabfall, Ikterus, Aszites, Oberbauchschmerzen und Splenomegalie (4,37,95).

Weltweit ist das Hepatozelluläre Karzinom mit einer jährlichen Rate von einer Million Neuerkrankungen das fünfthäufigste Malignom (22). Es verursacht schätzungsweise jährlich eine halbe Million Todesfälle weltweit und die Inzidenz ist steigend (26,58).

Bezüglich der Epidemiologie beim Hepatozellulären Karzinom ist eine breitgefächerte geographische Variation der Inzidenzrate zu beobachten (44). Die Hochrisikopopulationen sind im Subsaharagebiet in Afrika und im asiatischen Raum zu finden (22,9,95).

In Mitteleuropa und Deutschland ist das Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms zwar vergleichsweise gering (28,91), jedoch ist insbesondere auch hier und in Nordamerika in den letzten Jahren die steigende Inzidenzrate für das Hepatozelluläre Karzinom zu beobachten (3,29,20).

In Deutschland treten laut Ameis 2000 jährlich vier- bis achttausend Neuerkrankungen auf. Bereits im Jahr 2000 rangierte das HCC an siebter Stelle bezüglich der Häufigkeit von Tumorerkrankungen in der Bevölkerung (1).

Die Bedeutung des HCC in Deutschland unterstreicht auch Tabelle 1.

*Tab. 1: Zahl der Tumorerkrankungen pro 100 000 Einwohner (Inzidenz) in Deutschland, Stand 2000 (1)*

<b>Erkrankung</b>	<b>Inzidenz 1999</b>
Mammakarzinom	100
Bronchialkarzinom	60
Kolorektales Karzinom	25
Magenkarzinom	20
Non-Hodgkin-Lymphome	14
Pankreaskarzinom	10
<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>	<b>5-10</b>
Akute Leukämie	4
Hodgkin-Lymphom	3

Die wachsende Bedeutung des Hepatozellulären Karzinoms lässt neue Ansätze präventiver Maßnahmen für das Hepatozelluläre Karzinom sowie die Optimierung diagnostischer und therapeutischer Verfahren notwendig werden (37).

Die Therapieverfahren (Überblick Tabelle 2) beim Hepatozellulären Karzinom sind jedoch abhängig vom Tumorstadium.

Die Indikation zu kurativen Therapiemaßnahmen ist abgesehen vom Stadium der Leberzirrhose bzw. der Leberfunktionsleistung des Patienten unter anderem auch von der Größe und Ausbreitung des Tumors abhängig und kann oft schon im TNM-Stadium III und fast immer im TNM-Stadium IV nicht mehr gestellt werden (37).

Tab. 2: mögliche Therapieverfahren beim Hepatozellulären Karzinom (93,4,37,43)

Therapieoption	Indikation
Leberteilresektion	kurativ
Komplette Hepatektomie	kurativ
Perkutane Ethanolinjektion	palliativ
Transarterielle Chemoembolisation	palliativ
Kryochirurgischer Eingriff	palliativ
Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie	palliativ
Radiofrequenz-Ablation	palliativ

Das Hauptaugenmerk sollte daher künftig auf die Optimierung der Frühdiagnostik beim HCC-Patienten und im Rahmen präventiver Maßnahmen auf die Minimierung der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms gelegt werden.

Zur Frühdiagnostik beim Hepatozellulären Karzinom wird ein Screening von Risikopatienten in regelmäßigen Abständen empfohlen (95,37,3).

Da die Ursachen für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms bezüglich ihrer Häufigkeit und Ausprägung variieren (95), ist für die effektive und effiziente Diagnostik bzw. Prävention allerdings die präzise Bestimmung der jeweiligen HCC-Risikopatienten und somit eine geographische Quantifizierung von Risikofaktoren erforderlich.

Dies führte im Hinblick auf die nun auch in Deutschland steigende Inzidenz dazu, regionsbezogen anhand einer Analyse des chirurgischen Patientenguts der Universitätsklinik Tübingen die für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms bedeutsamen Risikofaktoren zu erheben.

Da diese Analyse die genaue Kenntnis der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Bedeutung auf das Hepatozelluläre Karzinom notwendig macht, sollen diese im Folgenden kurz besprochen werden.

## **1.2 Risikofaktorencharakteristik für das Hepatozelluläre Karzinom - weltweit und in Bezug auf Deutschland**

### **1.2.1 Allgemeines**

Das Hepatozelluläre Karzinom wird als ein Tumor mit einem besonders hohen Erkrankungsrisiko für die männliche Bevölkerung und Patienten mit fortgeschrittenem Alter diskutiert (59).

Abgesehen davon werden jedoch noch weitere Risikofaktoren beschrieben, die weltweit betrachtet einer heterogenen Verteilung unterliegen.

Welche Risikofaktoren gemäß der Literatur Einfluss auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms nehmen und welche Bedeutung sie weltweit und in Deutschland haben, soll nun dargestellt werden.

### **1.2.2 Die Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom**

Die Leberzirrhose wird als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms beschrieben (76).

Laut Grando-Lemaire et al. 1999 tritt das Hepatozelluläre Karzinom überhaupt nur selten ohne Zirrhose in Erscheinung. Dabei spielt die Ätiologie der Leberzirrhose eine untergeordnete Rolle, am häufigsten scheint das HCC allerdings auf dem Boden einer durch chronisch-virale Hepatitiden bzw. alkoholtoxisch induzierten Leberzirrhose aufzutreten (60,95).

Pathogenetisch ist laut Sterneck 2000 eine durch den chronischen Entzündungsreiz in einer zirrhotischen Leber bedingte Steigerung des Zellumsatzes denkbar; dadurch könnten einerseits auf direktem Weg genetische Mutationen, die zu Neoplasien führen können, begünstigt werden; es könnten allerdings auch die Hepatozyten gegenüber Umweltkarzinogenen sensibilisiert werden, was ebenfalls zu Neoplasien führen kann.



Die Leberzirrhose ist weltweit verbreitet. Da ein großer Teil der Leberzirrhose symptomlos und daher unerkannt bleibt, kann ihre Inzidenz und Prävalenz nicht präzise bestimmt werden. Für die USA und Nordeuropa wird die Inzidenz allerdings auf 250 Fälle pro 100 000 Einwohner im Jahr geschätzt (6).

Hier soll nun untersucht werden, welche Rolle die Leberzirrhose beim Patientengut der Universitätsklinik Tübingen gespielt hat und auf dem Boden welcher Pathogenese sich die Leberzirrhose zu entwickeln schien. Die Ergebnisse dieser Studie sollen mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen und diskutiert werden.

### **1.2.3 Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom**

Der Einfluss des Alkohols auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird von vielen Autoren beschrieben und als Risikofaktor für ein HCC benannt (28,72). Vor allem in Deutschland und in den USA stellt laut den Angaben in der Literatur die ethyltoxisch induzierte Leberzirrhose eine häufige Grunderkrankung für ein HCC dar (95,19).

In Studien wurde gezeigt, dass das Risiko, ein HCC zu entwickeln, bei erhöhtem Alkoholkonsum nicht nur um das bis zu vierfache gesteigert wird, sondern auch das Auftreten des Karzinoms beim Patienten um etwa fünf Jahre beschleunigt wird (117,121).

Laut Dürr und Caselmann 2000 könnten durch Acetaldehyd induzierte Lipidperoxidasen Autoantigene erzeugen, welche Ziele für Zytotoxische T-Lymphozyten darstellen. Dadurch kann eine chronische Leberdestruktion und Aktivierung von Sauerstoff-Radikalen unterstützt werden. Ferner könnte Alkohol sowohl die Zellmembran destabilisieren, was die Aufnahme von Karzinogenen aktiviert, als auch das Cytochrom P 450 System induzieren, was den Prokarzinogenmetabolismus beschleunigen kann.

Der Alkoholkonsum scheint in Deutschland einen großen Stellenwert zu besitzen. Laut den Angaben des Instituts für Therapieforschung in München wurden im Jahr 2000 über 10 Millionen Deutsche mit riskantem Alkoholkonsum (tägliche Aufnahme von mehr als 20 g Reinalkohol bei Frauen bzw. 30 g bei Männern) im Alter zwischen 18 und 69 Jahren geschätzt (128).

Interessant ist nun die Frage, welche Rolle Alkohol als Promotor für ein Hepatozelluläres Karzinom in dem in dieser Studie analysierten Patientengut aus der chirurgischen Universitätsklinikum Tübingen spielte und ob bzw. inwiefern es sich vom Patientengut anderer Studien in dieser Hinsicht unterscheidet.

#### **1.2.4 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom**

##### **1.2.4.1 Das Hepatitis B Virus**

In der Literatur wird die Bedeutung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis B Virus bei der Karzinogenese des Hepatozellulären Karzinoms beschrieben und das Hepatitis B Virus als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms benannt (59,22,94).

Sherman 1995 gaben die Hepatitis B sogar als wahrscheinlich häufigsten Grund für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms an. Montalto et al. 2002 beschrieben über 50% Hepatitis B Virus induzierte HCC-Fälle weltweit.

Patienten mit Leberzirrhose nach Hepatitis B Infektion haben in Europa ein jährliches Risiko von ein bis zwei Prozent, ein Hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln (30). In Asien liegt das Risiko etwa bei zwei bis vier Prozent, wahrscheinlich bedingt durch die Häufigkeit der perinatal erworbenen Hepatitis B Infektionen (41,95).

Das Hepatitis B Virus stellt laut Sterneck 2000 wohl ein Karzinogen dar, welches direkt auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms Einfluss nimmt, indem Fragmente der viralen DNA in das menschliche Genom integriert werden. So werden Deletionen und Translokationen begünstigt, die Differenzierung und Zellwachstum beeinflussen können (insertionale Mutagenese). Auch das X-Protein des Hepatitis B Virus könnte anhand einer transaktivierenden Wirkung die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms begünstigen. Laut Kasai et al. 1996 wird angenommen, dass die während einer chronischen Hepatitis unabhängig vom Erreger stattfindende Regeneration der Leberzellen die Mutationsrate ansteigen lässt und somit ein Hepatozelluläres Karzinom begünstigt.

Weltweit leiden über 250 Millionen Menschen an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis B Virus (85).

In Deutschland kommt es jährlich zu mehreren Tausend Neuinfektionen mit dem Hepatitis B Virus und laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts/ Stand 2002 ist bundesweit von 250 bis 600 000 chronischen Hepatitis B Virusträgern auszugehen (126).

Nun soll untersucht werden, welche Rolle das Hepatitis B Virus für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms im Krankengut der Universitätsklinik Tübingen gespielt hat und ob bzw. welche Unterschiede in dem von uns untersuchten Krankengut zum Krankengut anderer Studien bestehen.

#### 1.2.4.2 Das Hepatitis C Virus

Auch der chronischen Infektion mit dem Hepatitis C Virus wird bezüglich der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms eine tragende Rolle zugeschrieben (59,22,25).

Wie beim Hepatitis B Virus wird davon ausgegangen, dass das Hepatitis C Virus ein direktes Karzinogen darstellt (95). Da dieses Virus allerdings ein RNA-Virus ist und die Integration in das humane Genom somit nicht wahrscheinlich ist, wird angenommen, dass das Hepatitis C Virus Onkogene aktiviert bzw. Tumorsuppressorgene inaktiviert (47).

Jedoch sind auch beim NS 3 Strukturprotein des Hepatitis C Virus transformierende Eigenschaften entdeckt worden (95,47). Das Hepatitis C Virus wirkt laut Simonetti et al. 1992 und Schirmacher et al. 1993 allerdings auch über den indirekten Weg, indem es eine Leberzirrhose induziert und somit wiederum auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms Einfluss nimmt.

Ungefähr 1-2% der Weltbevölkerung sind laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts/ Stand 2002 chronisch mit dem Hepatitis C Virus infiziert (127).

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die geographisch unterschiedliche Bedeutung der Hepatitisviren auf die Entwicklung eines HCC.

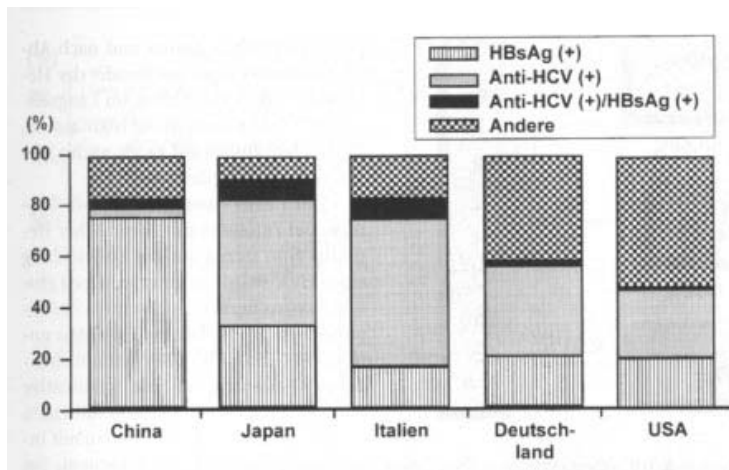


Abb. 1: Geographische Unterschiede der Risikofaktoren beim HCC-Patienten (95,19)

Entsprechend der Inzidenzrate des Hepatitis C Virus sind vor allem Länder im asiatischen und afrikanischen Raum sowie in Südeuropa betroffen (15,20,121). In den letzten Jahren hat sich allerdings eine zunehmende Inzidenz der

Infektion mit dem Hepatitis C Virus auch in Deutschland gezeigt (32), hier waren 2001 mehr als 500 000 Menschen chronisch mit dem Hepatitis C Virus infiziert (75).

Der Anstieg der Hepatitis C Inzidenz wird unter anderem für die steigende HCC-Inzidenz in Deutschland gemacht (32).

Untersucht werden soll nun, ob und in wie weit im Patientengut der Universitätsklinik Tübingen von 1989 bis 1999 eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C Virus eine Rolle bei der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms gespielt hat. Die Ergebnisse sollen mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen und hinsichtlich quantitativer und geographischer Bedeutung diskutiert werden.

### **1.2.5 Aflatoxine und das Hepatozelluläre Karzinom**

Der Einfluss von Aflatoxinen auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird in der Literatur immer wieder beschrieben (73,108,102,113,122).

Als Gift des Schimmelpilzes *Aspergillus flavus*, der vor allem in feuchtwarmen Gebieten Reis und Getreide befällt, haben Aflatoxine verstärkt in Afrika und Asien als Hochrisikoländern einen großen Einfluss auf die Hepatokarzinogenese (8,51).

Studien zeigten, dass dabei die aufgenommene Menge Aflatoxin B1 in direkt linearer Beziehung zum Risiko, ein Hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, steht (95).

Laut neuerer Studien induzieren die Aflatoxine tumorspezifische Mutationen im Tumorsuppressorgen p 53, dabei führen selektive Transversionen von Guanin zu Thymin zur Synthese eines fehlerhaften Proteins, welches seine Funktion als Wachstumsregulator verloren hat. Diese Vorgänge im Gen p 53 zeigen, dass

der Funktionsverlust eines Gens eine Schlüsselfunktion bei der malignen Transformation der Hepatozyten innehat (95,79,41).

Eine tragende Rolle bei der HCC-Karzinogenese haben die Aflatoxine zwar vor allem in Hochrisikogebieten, ob die Aflatoxinaufnahme allerdings auch bei der Entwicklung eines HCC bei den Patienten der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen eine Rolle spielt, soll nun anhand der retrospektiven Analyse dieses Patientenguts untersucht werden. Ferner soll das Ergebnis mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen und diskutiert werden.

### **1.2.6 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom**

In der Literatur wird der Einfluss des Diabetes mellitus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms von einigen Autoren beschrieben (2,119).

Laut Moore 1998 könnte der Einfluss von Diabetes mellitus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms so erklärt werden, dass beim Patienten mit Insulin-unabhängigem Diabetes mellitus eine durch Hyperinsulinämie und erhöhten Spiegel von Insulin-like-growth Factor I stimulierte Zellproliferation in der Leber erfolgt und die Entwicklung eines Karzinoms begünstigt wird.

Da aber laut Hassan et al. 2002 sowohl Insulin-unabhängiger als auch Insulin-abhängiger Diabetes mellitus mit der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms assoziiert sind, liegt es nahe, dass auch andere Mechanismen bei der Hepatokarzinogenese relevant sind, wie beispielsweise die durch den metabolischen Effekt des Diabetes ausgelöste Entwicklung einer nichtalkoholischen Steatohepatitis und kryptogenen Zirrhose (89).

El-Serag 2002 sieht einen möglichen Zusammenhang der steigenden Tendenz der HCC-Fälle in europäischen bzw. nordamerikanischen Ländern mit der Erkrankung Diabetes mellitus.

Ob eine diabetische Stoffwechsellage bei der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms im chirurgischen Patientengut der Universitätsklinik Tübingen eine Rolle spielte, soll anhand der Analyse des Patientenguts geklärt werden. Außerdem soll die Bedeutung des Diabetes mellitus in unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Studien in der Literatur verglichen und diskutiert werden.

### **1.2.7 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom**

Bezüglich der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird in der Literatur Rauchen als ein Risikofaktor für das Hepatozelluläre Karzinom belegt und für den Raucher sogar ein relatives Risiko bezüglich der Entwicklung eines HCC von bis zu 2,1 beschrieben (3,119).

Generell wird der Einfluss zahlreicher im Tabakrauch enthaltener Stoffe auf die Karzinogenese beschrieben (34,38,111). Laut Rakowicz-Szulczynska et al. 1994 und Weitberg und Corvese 1997 wird auch die Bildung freier Radikale durch chronische Entzündungsreize sowie die Nikotininduzierte Inhibition lysosomaler Abbauvorgänge der Wachstumsfaktoren TNF alpha und TGF beta als potentieller Mechanismus der tabakinduzierten Karzinogenese diskutiert.

Auch in Deutschland spielt der Nikotinkonsum eine große Rolle, laut den Angaben des Instituts für Therapieforschung in München wurde beispielsweise die Zahl der Personen mit riskantem Nikotinkonsum (6 oder mehr Zigaretten pro Tag) im Alter zwischen 18 und 69 Jahren 2000 auf über 13 Millionen geschätzt (128).

Ob die Nikotinaufnahme beim chirurgischen Patientengut der Universitätsklinik Tübingen eine Promotorrolle bei der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms darstellte, soll anhand der Analyse dieses Patientenguts geklärt

werden. Ferner soll die Bedeutung von Nikotin in unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Studien in der Literatur verglichen und diskutiert werden.

### **1.2.8 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom**

Die Frage um die Kanzerogenität oraler Kontrazeptiva wird immer wieder diskutiert (55). Bezüglich der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wurde bereits in einigen Studien der Einfluss der Einnahme oraler Kontrazeptiva beschrieben und hier ein relatives Risiko für die Entwicklung eines HCC bei Einnahme oraler Kontrazeptiva von bis zu 3,0 angegeben (119).

In dieser Studie soll nun das Patientengut mit einem HCC auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva untersucht und so deren Bedeutung bei der Entwicklung eines HCC beschrieben werden. Außerdem sollen die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen der Analysen anderer Patientenkollektive verglichen und diskutiert werden.

### **1.3 Die Frühdiagnostik beim Hepatozellulären Karzinom, der TNM-Status und der Laborparameter Alphafetoprotein**

Um bei den Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Aussagen über die Progredienz des Hepatozellulären Karzinoms zum Diagnosezeitpunkt und somit über den bisherigen Stand der Frühdiagnostik treffen zu können, wurde in dieser Studie patientenspezifisch der TNM-Status bei Erstdiagnose erhoben.

Für die Frühdiagnostik des Hepatozellulären Karzinoms wird ein Screening von HCC-Risikopatienten durch eine halbjährliche Sonographiekontrolle der Leber in Kombination mit der regelmäßigen Bestimmung des Laborparameters Alphafetoprotein (AFP) empfohlen (106,95,37).



Hierbei gelten AFP-Werte ab 400 bis 500 ng/ml als diagnostisch wegweisend für ein Hepatozelluläres Karzinom. Die Sensitivität des AFP-Werts beträgt für das HCC 50-70%, die diagnostische Spezifität liegt bei 80-90% (3).

Um die Aussagekraft von Alphafetoprotein als Parameter in der Frühdiagnostik im Patientengut dieser Studie beurteilen zu können, soll ein signifikanter Anstieg des Laborwertes Alphafetoprotein bei den Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst und das Ergebnis mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen und diskutiert werden.

#### **1.4 Die Fragestellungen für die retrospektive Analyse des Patientenguts dieser Studie**

Die weltweit heterogene Verteilung der Risikofaktoren für ein Hepatozelluläres Karzinom macht hinsichtlich der Optimierung von Ansätzen für Frühdiagnostik und Prävention eine geographisch quantifizierte Ursachenstatistik notwendig.

In dieser Studie soll daher eine retrospektive Analyse am Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bezüglich der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für das HCC erfolgen.

Die Ergebnisse dieser Analyse sollen mit den Ergebnissen in der Literatur verglichen und bezüglich ihrer Relevanz und Varianz diskutiert werden.

Es soll folglich eine kritische Beurteilung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, der aus der Krankenakte entnommenen Angaben zu Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und C Infektion, Konsum von Alkohol und Nikotin, Aflatoxinexposition sowie der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Erkrankung an Diabetes mellitus vorgenommen werden und mit den Angaben in der Literatur verglichen und diskutiert werden.

Um generelle Aussagen über die Erkrankung des Hepatozellulären Karzinoms im chirurgischen Krankengut der Universitätsklinik Tübingen und über den Stand der Frühdiagnostik treffen zu können, soll zusätzlich der TNM-Status bei Erstdiagnose beim Patientengut dieser Studie erhoben werden.

Um die diagnostische Relevanz pathologischer Erhöhungen des Tumormarkers Alphafetoprotein zur Früherkennung bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom im Patientengut dieser Studie beurteilen zu können, soll eine Analyse der Laborwerte für AFP bei Erstdiagnose erfolgen und diese mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen und diskutiert werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Allgemeines zum Patientengut dieser Studie**

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten aus den Krankenakten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen erhoben. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die sich im Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.1999 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen aufgrund eines Hepatozellulären Karzinoms in Behandlung befanden.

### **2.2 Vorgehen bei der Datenerhebung in dieser Studie**

#### **2.2.1 Das Patientengut dieser Studie**

Aus dem Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden 309 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von 1989 bis 1999 wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandelt wurden.

Kriterium für die Aufnahme eines Patienten in die Studie war die gesicherte Diagnose ‚Hepatozelluläres Karzinom‘, welche in Angaben über histologische und/ oder zytologische Probeentnahmen und/ oder anhand von apparativ-diagnostischen Befunden eindeutig beschrieben sein musste.

Letztlich aber war die Diagnose ‚Hepatozelluläres Karzinom‘ bei 85 Patienten nicht gesichert, die Kriterien für die Aufnahme in diese Studie konnten nicht erfüllt werden und die Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Somit bildeten 224 Patienten das Patientengut dieser Studie.

Das histologische bzw. zytologische Ergebnis lag hier bei 169 Patienten vor, bei 55 Patienten hingegen lag kein histologischer bzw. zytologischer Bericht vor. Die Diagnose Hepatozelluläres Karzinom wurde bei diesen Patienten durch apparativ-diagnostisch eindeutige Befunde einschließlich der Resultate von Kontrolluntersuchungen beschrieben.

Eine tragende Rolle spielten hier Erhöhungen des Laborparameters Alphafetoprotein auf Werte von mindestens 500 ng/ml bei Patienten mit konservativem Therapieverlauf in Verbindung mit bildgebenden Verfahren, welche die Diagnose eines Hepatozellulären Karzinoms mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit erlaubten.

Anhand der Krankenakte der Studienpatienten wurden Angaben zur Person, Daten über den Tumor, die Diagnose und die Behandlung, die Laborwerte, die Lebensgewohnheiten des Patienten, eventuelle Vorerkrankungen und Medikamente sowie der Allgemeinzustand des Patienten erfasst und auf der Basis definierter Kriterien in den Erhebungsbogen eingetragen.

Das Alter des Patienten bei Erstdiagnose wurde anhand des Geburtsdatums und des Datums der Erstdiagnose bestimmt und mit dem Geschlecht des Patienten ebenfalls im Erhebungsbogen vermerkt.

Die Erhebungsbögen wurden anonymisiert und aus dem Datenmaterial Dateien erstellt, welche eine elektronische Datenauswertung ermöglichten.

Die Definitionskriterien, welche für die Datenerfassung bezüglich der für diese Studie relevanten Parameter angewandt wurden, sollen im Folgenden dargestellt werden.

### **2.2.2 Die Diagnose Leberzirrhose in dieser Studie**

Als ‚Patienten mit Leberzirrhose‘ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche das histologisch-zytologisch eindeutige Ergebnis einer sonographisch gesteuerten Leberbiopsie bzw. einer Laparoskopie mit Biopsie der Leber zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. in der Vorgeschichte des Patienten in der Krankenakte vorlag.

Dazu mussten diese Befunde entweder selbst vorliegen oder durch vor-/behandelnde Ärzte eindeutig dokumentiert worden sein.

Eingeschlossen wurden hier auch die Patienten, deren Verdachtsdiagnose Leberzirrhose durch bildgebende Verfahren in Kombination mit Verlaufskontrollen klinischer und klinisch-chemischer Parameter mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bestätigt werden konnte.

Patienten mit der Verdachtsdiagnose Leberzirrhose ohne bzw. mit nicht eindeutigem histologisch-zytologischem Befund sowie Patienten mit der Verdachtsdiagnose Leberzirrhose mit bildgebendem Verfahren ohne für die Leberzirrhose pathognomonische Verlaufskontrollenbeschreibung klinischer und klinisch-chemischer Parameter wurden in dieser Studie von der Diagnose Leberzirrhose ausgeschlossen.

Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten ohne erfassbare Angaben und mit den Patienten, für welche eine Leberzirrhose laut Krankenakte ausgeschlossen worden war, als ‚Patienten ohne Leberzirrhose‘ bezeichnet.

### **2.2.3 Erhöhter Alkoholkonsum in dieser Studie**

Als ‚Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum‘ gelten in dieser Studie Patienten, für die gemäß des Aufnahmebogens in der Krankenakte eine tägliche Mindestaufnahme an Reinalkohol von 20 g für Frauen und 30 g für Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. in der Vorgeschichte über den

Mindestzeitraum von einem Jahr erfasst werden konnte. Diese Menge an Reinalkohol entspricht beispielsweise 0,5 l Bier oder 0,2 l Wein für Frauen bzw. 0,75 l Bier oder 0,3 l Wein für Männer.

Die Einschlusskriterien umfassten der Datenlage entsprechend auch die Patienten, für welche durch aussagekräftige Befunde eines vor- oder behandelnden Arztes eindeutig der oben beschriebene erhöhte Alkoholkonsum über den Mindestzeitraum von einem Jahr beschrieben wurde.

Ausgeschlossen wurden hier Patienten, bei denen nur der Verdacht auf erhöhten Alkoholkonsum in der Krankenakte geäußert wurde, allerdings keine genaueren Angaben vorlagen. Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, bei welchen Alkoholkonsum laut der Krankenakte nicht bzw. nicht in der oben genannten Form stattfand, und mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich gar keine Angaben erfassbar waren, als ‚Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum‘ bezeichnet.

#### **2.2.4 Die Diagnose Hepatitis B und C in dieser Studie**

Als ‚Patienten mit Hepatitis B Infektion‘ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche gemäß der Krankenakte die Diagnose einer chronischen Hepatitis B Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand einer Verlaufskontrolle durch die serologische Persistenz von Hepatitis-B-surface-Antigen (HBsAg) über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten belegt werden konnte. Eingeschlossen wurden hier auch HBsAg negative Patienten, bei welchen anhand einer Verlaufskontrolle über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten serologisch Hepatitis B Virus-DNA (HBV-DNA) nachgewiesen werden konnte, und Patienten, für welche die Diagnose chronische Hepatitis B anhand von eindeutigen Ergebnissen der in Einzelfällen erfolgten histo-/molekularpathologischen Untersuchung der Leberbiopsie belegt werden konnte. Diese Befunde mussten entweder selbst vorliegen oder eindeutig durch einen vor-/ behandelnden Arzt des Patienten beschrieben worden sein.

Von der Diagnose ausgeschlossen wurden hier Patienten, welche die oben genannten Kriterien laut Krankenakte nicht erfüllten, sowie Patienten mit fehlenden bzw. nicht eindeutig beschriebenen Befunden, auch wenn eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B Virus als Verdachtsdiagnose dokumentiert worden war. Diese Patienten werden im Folgenden mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich gar keine Angaben erfassbar waren, als ‚Patienten ohne Hepatitis B Infektion‘ bezeichnet.

Als ‚Patienten mit Hepatitis C Infektion‘ werden in dieser Studie Patienten bezeichnet, für welche gemäß der Krankenakte die Diagnose einer chronischen Hepatitis C Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose anhand einer Verlaufskontrolle durch die serologische Persistenz von Antikörpern gegen Proteine des Hepatitis C Virus (anti-HCV) und den Nachweis von Hepatitis C Virus-RNA (HCV-RNA) über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten belegt werden konnte. Eingeschlossen wurden hier auch anti-HCV negative Patienten mit einem positiven serologischen Nachweis für HCV-RNA über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten und Patienten, für welche die Diagnose chronische Hepatitis C aufgrund einer histo-/ molekularpathologischen Untersuchung der Leberbiopsie eindeutig bestätigt werden konnte.

Auch diese Befunde mussten entweder selbst vorliegen oder eindeutig durch einen vor-/ behandelnden Arzt beschrieben worden sein.

Ausgeschlossen wurden auch hier Patienten, welche die oben genannten Kriterien laut Krankenakte nicht erfüllten, sowie Patienten mit fehlenden bzw. nicht eindeutig beschriebenen Befunden, auch wenn eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C Virus als Verdachtsdiagnose dokumentiert worden war.

Diese Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, in deren Krankenakte diesbezüglich gar keine Angaben erfassbar waren, als ‚Patienten ohne Hepatitis C Infektion‘ bezeichnet.

Die Patienten, für welche nach den oben genannten Definitionskriterien sowohl eine chronische Hepatitis B als auch eine chronische Hepatitis C erfasst werden konnte, werden in dieser Studie als ‚Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion‘ bezeichnet.

### **2.2.5 Die Aflatoxinexposition in dieser Studie**

Nachdem es bei dieser Studie der Datenlage entsprechend keine Möglichkeit gab, eine Aflatoxinexposition beim einzelnen Patienten durch vorausgegangene Untersuchungen exakt zu quantifizieren, mussten wir uns diesbezüglich ausschließlich auf die Dokumentationen durch vor-/ behandelnde Ärzte in der Krankenakte stützen. Eine ‚wahrscheinliche Aflatoxinexposition‘ auf dem Erhebungsbogen wurde dann ausschließlich für die Patienten vermerkt, in deren Krankenakte explizit eine ausgeprägte Aflatoxinexposition bezüglich der Vorgeschichte durch vor-/ behandelnde Ärzte beschrieben worden war.

Ausgeschlossen wurden hier Patienten, in deren Krankenakte entweder keine bzw. keine eindeutigen Aussagen über eine Aflatoxinexposition erfassbar waren oder eine ausgeprägte Aflatoxinexposition verneint wurde. Sie werden im Folgenden als ‚Patienten ohne Aflatoxinexposition‘ bezeichnet.

### **2.2.6 Die Diagnose Diabetes mellitus in dieser Studie**

Die Diagnose ‚Diabetes mellitus‘ wurde in dieser Studie auf dem Erhebungsbogen nur für Patienten vermerkt, bei welchen in der Vorgeschichte bzw. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Diabetes mellitus Typ I oder II diagnostiziert worden war. Die Diagnose musste in der Krankenakte eindeutig entweder durch Befunde eines vor-/ behandelnden Arztes oder durch Angaben auf dem Aufnahmebogen beschrieben worden sein.



Ausgeschlossen wurden hier Patienten, bei denen widersprüchliche bzw. nicht eindeutige Angaben erhoben wurden oder die Erkrankung Diabetes mellitus als Verdachtsdiagnose in der Krankenakte erfassbar war, der Patient jedoch in keiner Weise therapiert wurde bzw. keine für eine diabetische Stoffwechsellage typischen laborchemischen Veränderungen erfasst werden konnten.

Sie werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, für die in der Krankenakte keine Angaben zur Erkrankung Diabetes mellitus erfassbar waren, und mit den Patienten ohne diabetische Stoffwechsellage als ‚Nichtdiabetiker‘ bezeichnet.

### **2.2.7 Der Nikotinkonsum in dieser Studie**

Als ‚Raucher‘ gelten in dieser Studie alle Patienten, bei welchen anhand der Krankenakte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der regelmäßige Konsum von mindestens fünf Zigaretten pro Woche über den Zeitraum von mindestens einem Jahr erfasst werden konnte.

Eingeschlossen wurden hier auch die Patienten, für welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein Nikotinkonsum, jedoch bezüglich der Vorgeschichte der Nikotinkonsum von mindestens fünf Zigaretten pro Woche über den Mindestzeitraum von einem Jahr erfassbar war.

Dies musste entweder durch Angaben auf dem Aufnahmebogen in der Krankenakte beschrieben oder durch Befunde eines vor-/ behandelnden Arztes eindeutig dokumentiert worden sein.

Ausgeschlossen wurden hier die Patienten, für die diesbezüglich keine bzw. keine eindeutigen Angaben erfasst werden konnten, auch wenn der Verdacht auf Nikotinkonsum in der Krankenakte vermerkt worden war.

Die Patienten werden im Folgenden gemeinsam mit den Patienten, die laut der Krankenakte gar nicht bzw. nicht in oben angegebener Form rauchten, in dieser Studie als ‚Nichtraucher‘ bezeichnet.

### **2.2.8 Die Einnahme oraler Kontrazeptiva in dieser Studie**

Die ‚Einnahme oraler Kontrazeptiva‘ wurde auf dem Erhebungsbogen in dieser Studie nur für Patientinnen vermerkt, für die anhand der Krankenakte die regelmäßige Einnahme oraler Kontrazeptiva zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. in der Vorgeschichte über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr erfasst werden konnte. Dies musste entweder durch Angaben auf dem Aufnahmebogen in der Krankenakte oder durch Befunde eines vor-/behandelnden Arztes eindeutig beschrieben worden sein.

Ausgeschlossen wurden hier die Patientinnen, für welche keine bzw. keine eindeutigen Angaben zur Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Krankenakte erfassbar waren. Sie werden im Folgenden gemeinsam mit den Patientinnen, die laut der Krankenakte keine oralen Kontrazeptiva eingenommen hatten, als ‚Patientinnen ohne die Einnahme oraler Kontrazeptiva‘ bezeichnet.

### **2.2.9 Der Laborparameter Alphafetoprotein in dieser Studie**

Eine ‚Erhöhung bzw. hochpathologische Erhöhung des Alphafetoproteinwerts‘ wurde auf dem Erhebungsbogen ausschließlich für Patienten vermerkt, in deren Krankenakte laborchemisch eine Erhöhung des Alphafetoproteinwerts auf mindestens 500 ng/ml erfassbar war.

Die Patienten, für die ein Alphafetoproteinwert unter 500 ng/ml erfassbar war, wurden auf dem Erhebungsbogen als ‚Patienten ohne Erhöhung des Alphafetoproteinwerts‘ bezeichnet.

Eingeschlossen wurden hier nur Patienten, bei denen die Erhöhung des Laborparameters Alphafetoprotein quantifizierbar war und die Laborbefunde selbst vorlagen bzw. eindeutig durch einen vor-/behandelnden Arzt beschrieben wurden.

Die Patienten, für die kein Alphafetoproteinwert anhand der Krankenakte erfassbar war, werden im Folgenden als ‚Patienten ohne Bestimmung des Alphafetoproteinwerts‘ bezeichnet.

#### **2.2.10 Das Tumorstadium der Patienten in dieser Studie**

Den Befunden wurde - soweit vorhanden - die Einstufung in den standardisierten TNM-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entnommen. Fanden sich dort keine Aussage über den TNM-Status, wurden aus den Krankenblättern Informationen über Anzahl und Position der befallenen Leberlappen und Lebersegmente, den Lymphknotenstatus und eventuell vorhandene Metastasen gewonnen und aus diesen Informationen anhand des UICC-Schemas zur Klassifikation von Lebertumoren (1987) der individuelle TNM-Status des Patienten erstellt (siehe Tabelle 3) und in den Erhebungsbogen eingetragen.

### **2.3 Statistische Auswertungsverfahren in dieser Studie**

Aus den anhand des Erhebungsbogens gewonnenen Daten wurden elektronisch lesbare Dateien erstellt. Die Auswertung der Dateien erfolgte mittels des statistischen Auswertungsprogramms JMP Version 4.0.4 für Windows. Mittelwert, Standardfehler des Mittelwerts, Varianz, Median und Standardabweichung wurden ermittelt.

Die Darstellung der Ergebnisse in Diagrammen erfolgte mittels des Programms MS Excel 2000.

Tab. 3: TNM-Klassifikation Lebertumoren (UICC 1987)

<b>TNM - Klassifikation Lebertumoren (UICC 1987)</b>			
<b>T - Primärtumor</b>			
TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0 Kein Anhalt für Primärtumor bei histologischer Untersuchung			
T1 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion			
T2 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion.			
T3 Solitärer Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion, oder multiple Tumoren begrenzt auf einen Lappen, einer davon mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, mit oder ohne Gefäßinvasion.			
T4 Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen oder Tumor(en) mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder Vv. hepaticae.			
<b>N - Regionäre Lymphknotenmetastasen</b>			
NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.			
N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen.			
N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen.			
<b>Regionäre Lymphknoten:</b> Die regionären Lymphknoten sind die Lymphknoten am Leberhilus (d.h., im Ligamentum hepatoduodenale).			
<b>M - Fernmetastasen</b>			
MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.			
M0 Keine Fernmetastasen.			
M1 Fernmetastasen.			
<b>Anmerkung:</b> Zur Feststellung der T - Kategorien wird die Leber durch die Ebene zwischen Gallenblase und V. cava inferior in zwei Lappen unterteilt.			
<b>Stadiengruppierung</b>			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T4	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

#### 3.1.1 Geschlechtsverteilung der Patienten

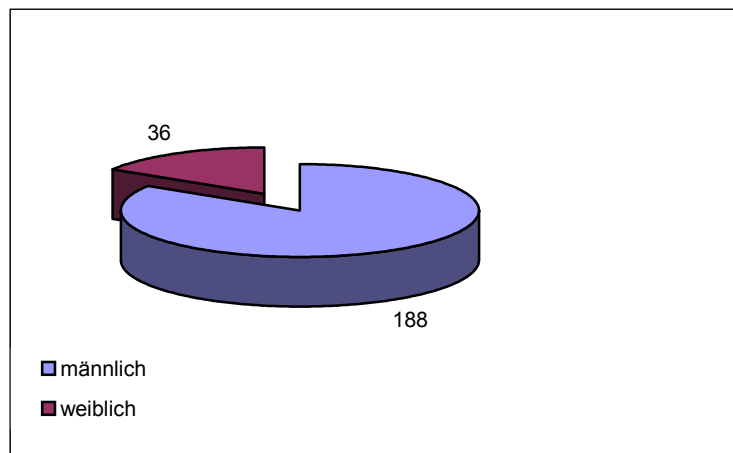


Abb. 2: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenguts mit der Anzahl der Patienten (n) = 224

Von 224 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren 36 Patienten weiblichen und 188 Patienten männlichen Geschlechts. Das entspricht einer Verteilung von 16,1% Frauen und 83,9% Männern bei einem Verhältnis männlich zu weiblich 5,2:1.

### 3.1.2 Altersverteilung der Patienten

#### 3.1.2.1 Altersverteilung aller Patienten

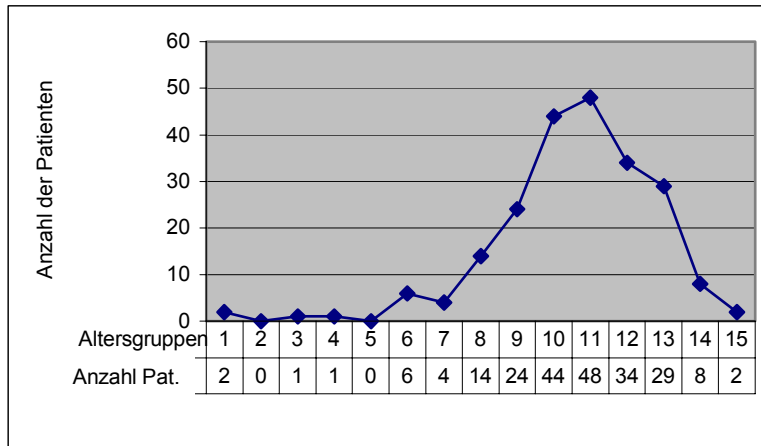


Abb. 3 und Tab. 4: Altersverteilung der Patienten (Pat.) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die Altersgruppen 1-15 mit  $n = 217$

Altersgruppe 1	11 - 14 Jahre
Altersgruppe 2	15 - 19 Jahre
Altersgruppe 3	20 - 24 Jahre
Altersgruppe 4	25 - 29 Jahre
Altersgruppe 5	30 - 34 Jahre
Altersgruppe 6	35 - 39 Jahre
Altersgruppe 7	40 - 44 Jahre
Altersgruppe 8	45 - 49 Jahre
Altersgruppe 9	50 - 54 Jahre
Altersgruppe 10	55 - 59 Jahre
Altersgruppe 11	60 - 64 Jahre
Altersgruppe 12	65 - 69 Jahre
Altersgruppe 13	70 - 74 Jahre
Altersgruppe 14	75 - 79 Jahre
Altersgruppe 15	80 - 84 Jahre

Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung. Der Median liegt bei 51,0 Jahren, der Mittelwert bei 59,9 Jahren und die Standardabweichung bei 10,6.

Das Alter des jüngsten Patienten bei Erstdiagnosestellung eines Hepatozellulären Karzinoms betrug 11 Jahre, das des Ältesten 83 Jahre.

### 3.1.2.2 Altersverteilung der männlichen Patienten

<b>Lebensalter der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
unter 20 LJ	2
20 – 29 LJ	2
30 – 39 LJ	5
40 – 49 LJ	16
50 – 59 LJ	56
60 – 69 LJ	67
70 – 79 LJ	34
über 79 LJ	0

*Tab. 5: Altersverteilung der männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit  $n = 182$*

Der Median beim Alter der männlichen Patienten liegt bei 61,0 Jahren, der Mittelwert bei 60,2 Jahren und die Standardabweichung bei 10,2. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung eines Hepatozellulären Karzinoms 79 Jahre, der jüngste Patient 11 Jahre alt.

In die Altersgruppe der männlichen Patienten unter 20 Jahren bzw. zwischen 20 und 29 Jahren fielen jeweils 2 Patienten (jeweils 1,1%), in die Gruppe zwischen 30 und 39 Jahren fielen 5 Patienten (2,7%), in die Gruppe zwischen 40 und 49 Jahren 16 Patienten (8,8%), in die Gruppe zwischen 50 und 59 Jahren fielen 56 Patienten (30,8%), in die Gruppe zwischen 60 und 69 Jahren 67 Patienten (36,8%) und in die Altersgruppe zwischen 70 und 79 Jahren fielen 34 Patienten (18,7%).

### 3.1.2.3 Altersverteilung der weiblichen Patienten

Lebensalter der Patienten	Anzahl der Patienten
unter 40 LJ	1
40 – 49 LJ	2
50 – 59 LJ	12
60 – 69 LJ	15
70 – 79 LJ	3
80 – 83 LJ	2
über 83 LJ	0

Tab. 6: Altersverteilung der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit  $n = 35$

Der Median beim Alter der weiblichen Patienten liegt bei 60,0 Jahren, der Mittelwert bei 58,5 Jahren und die Standardabweichung beträgt 12,8. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 26 und die älteste Patientin 83 Jahre alt.

In die Altersgruppe unter 40 Jahren fiel eine Patientin (2,9%), in die Gruppe zwischen 40 und 49 Jahren fielen 2 Patientinnen (5,7%), in die Gruppe der 50 bis 59 Jährigen 12 Patientinnen (34,3%), in die Gruppe der 60 bis 69 Jährigen 15 Patientinnen (42,9%), in die Gruppe der 70 bis 79 Jährigen 3 Patientinnen (8,6%) und in die Gruppe der 80 bis 83 Jährigen 2 Patientinnen (5,7%).

Das Verhältnis der Anzahl der männlichen Patienten zur Anzahl der weiblichen Patienten entspricht in den Altersgruppen der 50 bis 59 Jährigen bzw. der 60 bis 69 Jährigen 4,7:1 bzw. 4,5:1. In der Altersgruppe der 70 bis 79 Jährigen verschiebt sich dieses Verhältnis männlich zu weiblich auf 11,3:1.



### 3.2 Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom

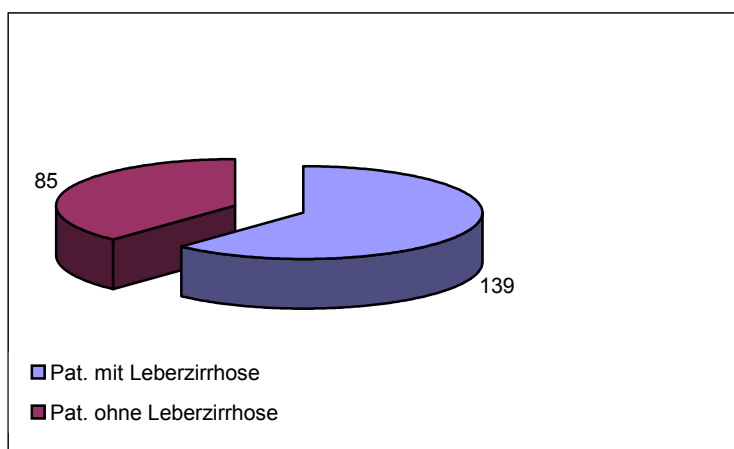


Abb. 4: Anteil der Patienten (Pat.) mit Leberzirrhose am Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Innerhalb des Gesamtpatientenguts wurden 139 Patienten (62,1%) mit Leberzirrhose, 85 Patienten (37,9%) ohne Leberzirrhose erfasst. Das Verhältnis Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose entspricht 1,6:1.

### 3.3 Leberzirrhose, Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom

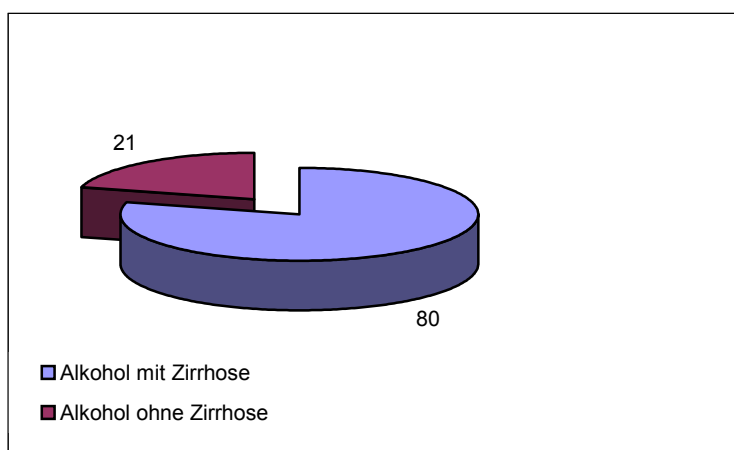


Abb. 5: Verteilung der Patienten mit und ohne Leberzirrhose (Zirrhose) auf die Gruppe der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol) mit  $n = 101$

Tab. 7: Verteilung der Patienten mit/ ohne erhöhten Alkoholkonsum (Alkohol) und mit/ ohne Leberzirrhose auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Alkohol	ohne Alkohol	Anzahl gesamt
mit Leberzirrhose	80	59	139
ohne Leberzirrhose	21	64	85
Anzahl gesamt	101	123	224

Den Krankenakten konnte für 101 Patienten (45,1% des Gesamtpatientenguts) Angaben zu erhöhtem Alkoholkonsum entnommen werden. Von den 101 Patienten waren 93 Männer (92,1%) und 8 Frauen (7,9%).

Innerhalb der Gruppe der 101 Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum in der Anamnese (45,1% des Gesamtpatientenguts) wurden die Teilmengen der 80 Patienten mit Leberzirrhose (79,2% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum) und der 21 Patienten ohne Leberzirrhose (20,8% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum) dargestellt. Dies entspricht dem Verhältnis Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose 3,8:1.

Unter den 139 Patienten mit Leberzirrhose wurden 80 Patienten (57,6%) mit und 59 Patienten (42,4%) ohne erhöhten Alkoholkonsum in der Anamnese erfasst. Unter den 85 Patienten ohne Leberzirrhose waren es 21 Patienten (24,7%) mit und 64 Patienten (75,3%) ohne erhöhten Alkoholkonsum.

Das Verhältnis Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum zu Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum liegt im Gesamtpatientengut bei 1,2:1, in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose bei 1:1,4 und in der Gruppe der Patienten ohne Leberzirrhose bei 3,0:1.

### 3.4 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom

#### 3.4.1 Das Hepatitis B Virus und das Hepatozelluläre Karzinom

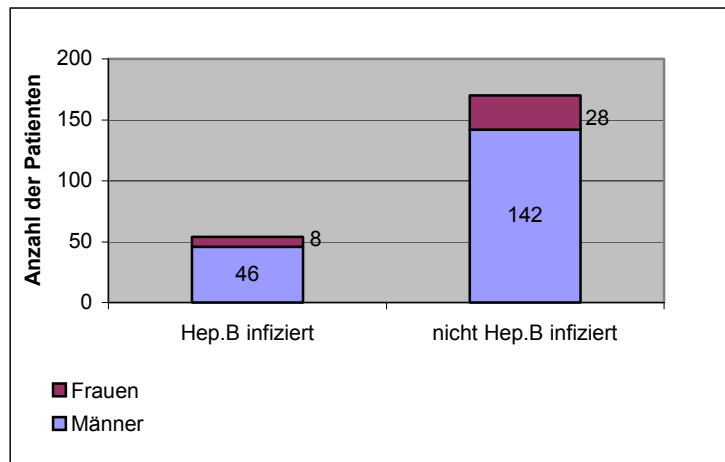


Abb. 6: Geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep. B) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Unter den 224 Patienten des Gesamtpatientenguts waren 54 Patienten (24,1%) mit Hepatitis B Infektion erfassbar, davon waren 46 Patienten (85,2%) männlichen und 8 Patienten (14,8%) weiblichen Geschlechts.

Dies entspricht einem Verhältnis Patienten ohne Hepatitis B Infektion zu Patienten mit Hepatitis B Infektion von 3,1:1. Innerhalb der Teilmenge der Patienten mit Hepatitis B Infektion liegt das Verhältnis Männer zu Frauen bei 5,8:1.

### 3.4.2 Das Hepatitis C Virus und das Hepatozelluläre Karzinom

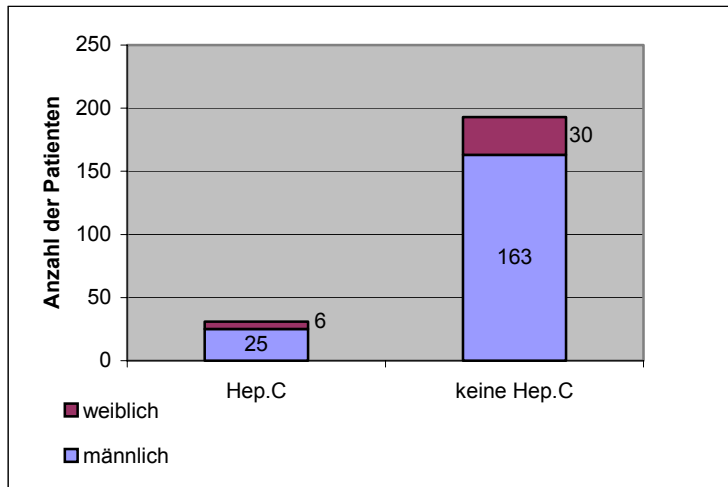


Abb. 7: Geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep. C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Bei 31 Patienten (13,8%) des Gesamtpatientenguts wurde eine Hepatitis C Infektion erfasst, davon waren 25 männliche (80,6%) und 6 weibliche (19,4%) Patienten.

Damit liegt das Verhältnis Patienten ohne Hepatitis C Infektion zu Patienten mit Hepatitis C Infektion bei 6,2:1. Unter den Patienten mit Hepatitis C Infektion liegt das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich bei 4,2:1 und bei den Patienten ohne Hepatitis C Infektion bei 5,4:1.

### 3.4.3 Das Hepatitis B und C Virus und das Hepatozelluläre Karzinom

Tab. 8: Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis B bzw. C Infektion (Hep.B, Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Hep.B	ohne Hep. B	Anzahl gesamt
mit Hep. C	12	19	31
ohne Hep. C	42	151	193
Anzahl gesamt	54	170	224

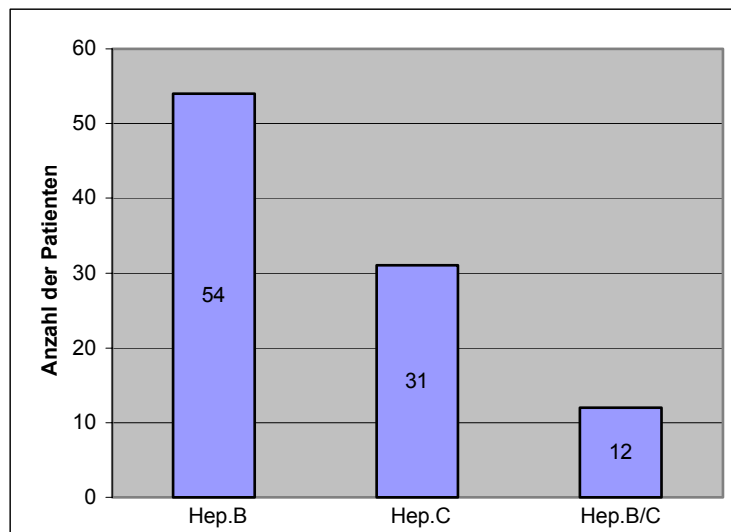


Abb. 8: Anzahl der Patienten mit Hepatitis B, C (Hep.B,C) und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C)

Unter den 224 Patienten des Gesamtpatientenguts war bei 54 Patienten (24,1%) eine Hepatitis B Infektion und bei 31 Patienten (13,8%) eine Hepatitis C Infektion erfassbar.

Unter diesen 85 Patienten (37,9% des Gesamtpatientenguts) mit Hepatitisinfektion hatten 12 Patienten (14,1%) eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion. Somit hatten 22,2% der Patienten mit Hepatitis B Infektion auch eine Hepatitis C Infektion und 38,7% der Patienten mit Hepatitis C Infektion hatten auch eine Hepatitis B Infektion.

Die 12 Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion entsprechen 5,4% des Gesamtpatientenguts.

### 3.4.4 Hepatitisinfektionen und Alkohol

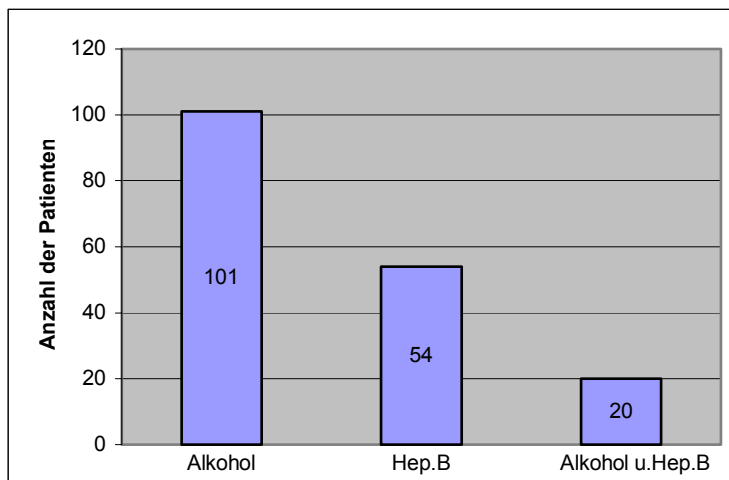


Abb. 9: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), Hepatitis B Infektion (Hep.B) und der Kombination dieser beiden Faktoren

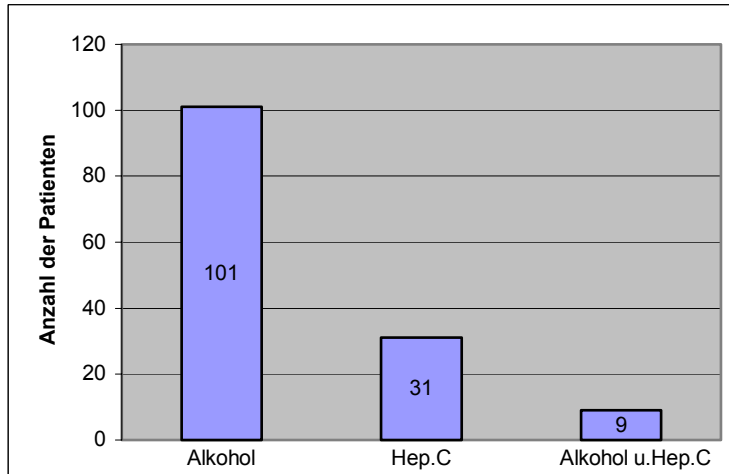


Abb. 10: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), Hepatitis C Infektion (Hep.C) und der Kombination dieser beiden Faktoren

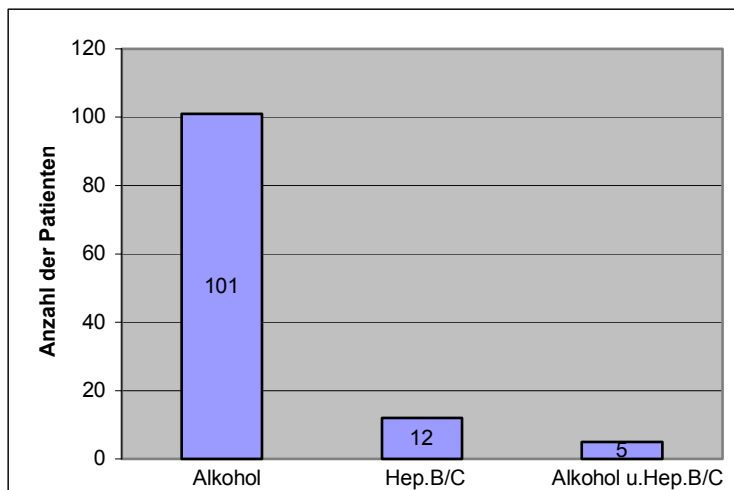


Abb. 11: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), der Patienten mit einer kombinierten Hepatitis B und C Infektion (Hep. B/C) und der Patienten mit einer kombinierten Hepatitis B und C Infektion und erhöhtem Alkoholkonsum

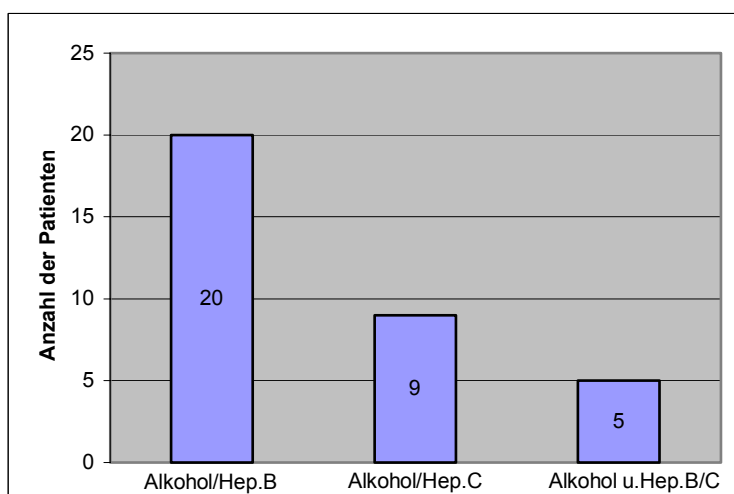


Abb. 12: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol) und Hepatitis B Infektion (Hep. B), der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum und Hepatitis C Infektion (Hep. C) sowie der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep. B/C)

Insgesamt war bei 29 Patienten (12,9% des Gesamtpatientenguts) eine Hepatitisinfektion (Hepatitis B, C oder kombinierte Hepatitis B und C Infektion) und anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar.

Bei 20 Patienten (8,9% des Gesamtpatientenguts) war eine Hepatitis B Infektion mit erhöhtem Alkoholkonsum feststellbar. Dies entspricht 69,0% der 29 Patienten mit Hepatitisinfektion und erhöhtem Alkoholkonsum. Somit war bei 19,8% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum eine Hepatitis B Infektion und bei 37,0% der Patienten mit Hepatitis B Infektion war erhöhter Alkoholkonsum erfassbar.

Bei 9 Patienten (4% des Gesamtpatientenguts) wurde eine Hepatitis C Infektion und dazu erhöhter Alkoholkonsum festgestellt. Dies sind 31% der 29 Patienten mit Hepatitisinfektion und erhöhtem Alkoholkonsum. Somit hatten 8,9% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum eine Hepatitis C Infektion, bzw. 29% der Patienten mit Hepatitis C Infektion hatten anamnestisch erhöhten Alkoholkonsum.

Eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion und zusätzlich erhöhter Alkoholkonsum war bei 5 Patienten (2,2% des Gesamtpatientenguts) erfassbar. Somit hatten 5,0% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum auch eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion und bei 41,7% der Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion war erhöhter Alkoholkonsum feststellbar.

### 3.4.5 Hepatitisinfektionen und Leberzirrhose

*Tab. 9: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep.B) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

Patienten	mit Hep.B	ohne Hep.B	Anzahl gesamt
mit Leberzirrhose	42	97	139
ohne Leberzirrhose	12	73	85
Anzahl gesamt	54	170	224



Tab. 10: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Hep.C	ohne Hep.C	Anzahl gesamt
mit Leberzirrhose	26	113	139
ohne Leberzirrhose	5	80	85
Anzahl gesamt	31	193	224

Tab. 11: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Hep.B/C	ohne Hep.B/C	Anzahl gesamt
mit Leberzirrhose	9	130	139
ohne Leberzirrhose	3	82	85
Anzahl gesamt	12	212	224

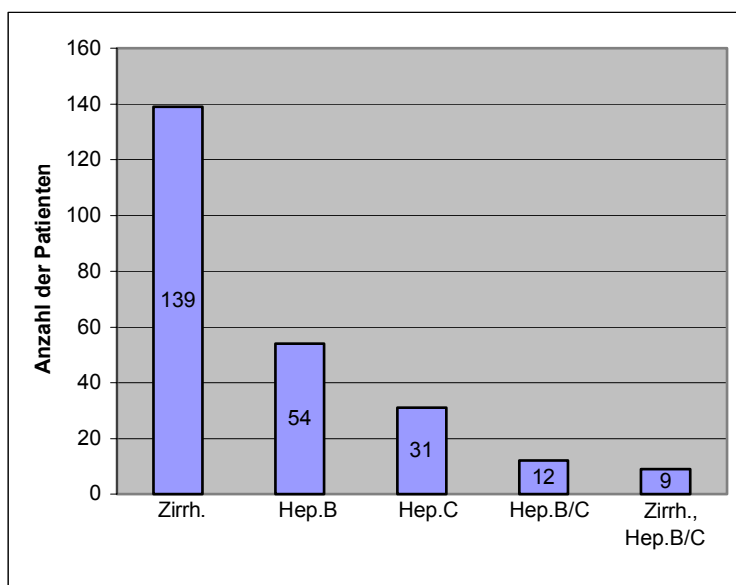


Abb. 13: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.), der Patienten mit Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) und der Patienten mit Leberzirrhose und kombinierter Hepatitis B und C Infektion

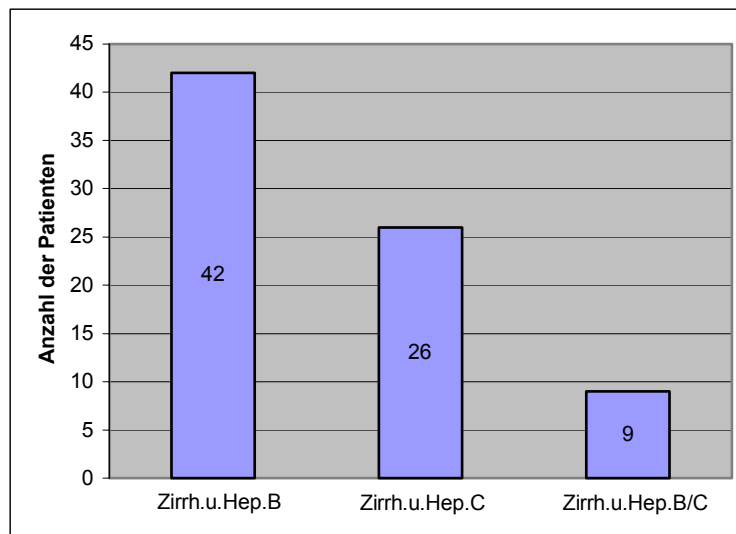


Abb. 14: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.) und Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C)

Insgesamt war bei 68 Patienten (30,4% des Gesamtpatientenguts) eine Hepatitis B, Hepatitis C oder kombinierte Hepatitis B und C Infektion und zusätzlich eine Leberzirrhose erfassbar.

Eine Hepatitis B Infektion in Kombination mit einer Leberzirrhose war bei 42 Patienten erfassbar, was 18,8% des Gesamtpatientenguts, 77,8% der Patienten mit Hepatitis B Infektion, 30,2% der Patienten mit Leberzirrhose und 61,8% aller Patienten mit Hepatitisinfektion und Leberzirrhose entspricht.

Eine Hepatitis C Infektion in Kombination mit einer Leberzirrhose war bei 26 Patienten erfassbar, dies entspricht 11,6% des Gesamtpatientenguts, 83,9% der Patienten mit Hepatitis C, 18,7% der Patienten mit Leberzirrhose und 38,2% aller Patienten mit Hepatitisinfektion und Leberzirrhose.

In der Gruppe aller Patienten mit Hepatitisinfektion in Kombination mit einer Leberzirrhose war bei 9 Personen eine kombinierte Hepatitis B und C Infektion erfassbar. Dies entspricht 4,0% aller Studienteilnehmer, 75,0% aller Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion, 6,5% der Patienten mit Leberzirrhose und 13,2% aller Patienten mit Hepatitisinfektion und Leberzirrhose.

### 3.4.6 Hepatitisinfektionen, Leberzirrhose und Alkohol

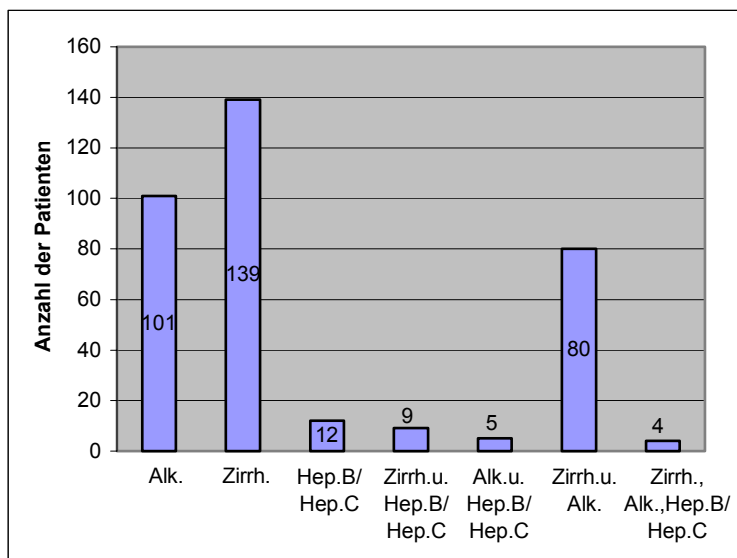


Abb. 15: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alk.), Leberzirrhose (Zirrh.) und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/Hep.C) in unterschiedlichen Kombinationen dieser Faktoren

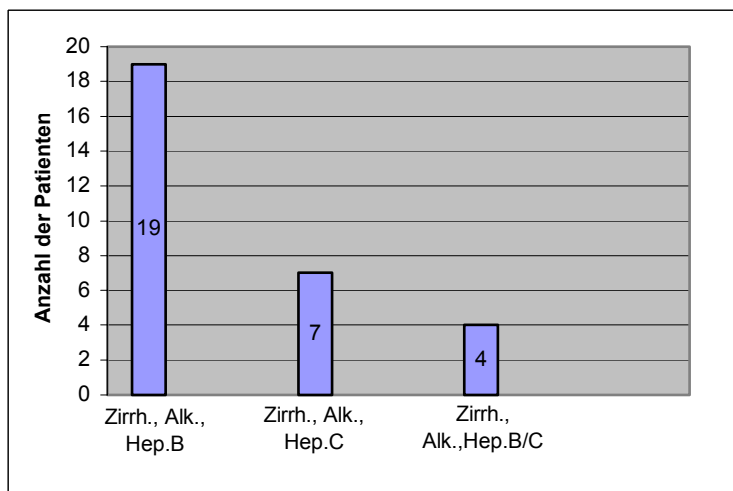


Abb. 16: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.), erhöhtem Alkoholkonsum (Alk.) und Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C (Hep. B/C) Infektion

In der Gruppe mit erhöhtem Alkoholkonsum, Leberzirrhose und kombinierter Hepatitis B und C Infektion waren 4 Patienten erfassbar. Dies sind 1,8% des Gesamtpatientenguts, 4,0% der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum, 5,0% der Patienten mit Leberzirrhose und zusätzlich erhöhtem Alkoholkonsum, 7,4% aller Patienten mit Hepatitis B Infektion und 12,9% aller Patienten mit Hepatitis C Infektion, 33,3% der Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion, 80,0% der Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion und erhöhtem Alkoholkonsum und 44,4% der Patienten mit kombinierter Hepatitis B und C Infektion und Leberzirrhose.

### 3.5 Aflatoxinexposition und das Hepatozelluläre Karzinom

Bei einem Patienten (0,4%) des Gesamtpatientenguts war der Anamnese die wahrscheinliche Exposition gegenüber Aflatoxinen zu entnehmen.

### 3.6 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom

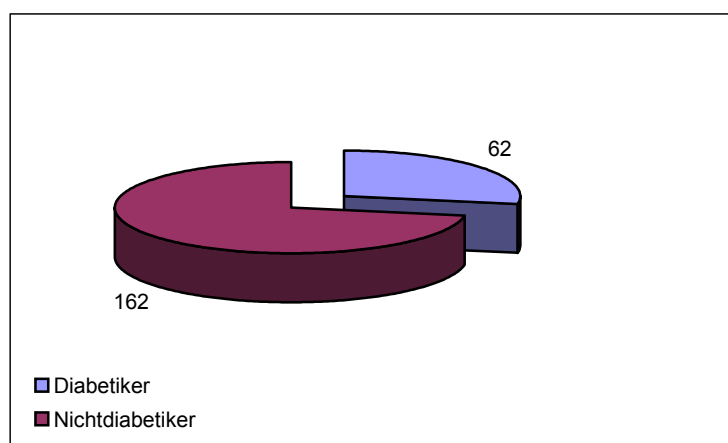


Abb. 17: Anteil der Diabetiker und Nichtdiabetiker am Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

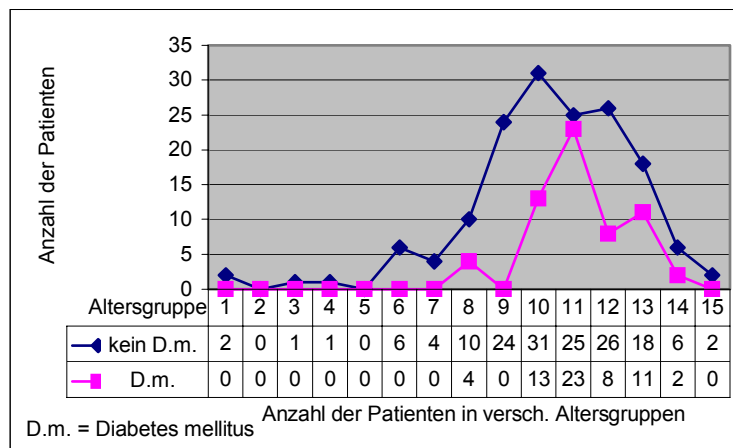


Abb. 18 und Tab. 12: Verteilung der Diabetiker (D.m.) und Nichtdiabetiker (kein D.m.) auf die Altersgruppen 1-15 mit  $n = 217$

Altersgruppe 1	11 - 14 Jahre
Altersgruppe 2	15 - 19 Jahre
Altersgruppe 3	20 - 24 Jahre
Altersgruppe 4	25 - 29 Jahre
Altersgruppe 5	30 - 34 Jahre
Altersgruppe 6	35 - 39 Jahre
Altersgruppe 7	40 - 44 Jahre
Altersgruppe 8	45 - 49 Jahre
Altersgruppe 9	50 - 54 Jahre
Altersgruppe 10	55 - 59 Jahre
Altersgruppe 11	60 - 64 Jahre
Altersgruppe 12	65 - 69 Jahre
Altersgruppe 13	70 - 74 Jahre
Altersgruppe 14	75 - 79 Jahre
Altersgruppe 15	80 - 84 Jahre

Von den 224 Patienten dieser Studie waren 62 (27,7%) Diabetiker, somit liegt das Verhältnis Nichtdiabetiker zu Diabetiker mit einem Hepatozellulären Karzinom hier bei 2,6 : 1.

Bei einem Patienten aus der Gruppe der Diabetiker konnte kein Erstdiagnosedatum ermittelt werden; 61 Patienten aus dieser Personengruppe wurden in 15 Altersgruppen eingeteilt.

In der Altersgruppe 8 (45-49 Jahre) waren 4 Patienten (6,5% aller Diabetiker), in der Altersgruppe 10 (55-59 Jahre) waren 13 Patienten (21,0% aller Diabetiker), in der Altersgruppe 11 (60-64 Jahre) waren 23 Patienten (37,1% aller Diabetiker), in der Altersgruppe 12 (65-69 Jahre) waren 8 Patienten (12,9% aller Diabetiker), in der Altersgruppe 13 (70-74 Jahre) waren 11 Patienten (17,7% aller Diabetiker) und in der Altersgruppe 14 (75-79 Jahre) waren 2 Patienten (3,2% aller Diabetiker) erfassbar.

In den Altersgruppen 1 (11-14 Jahre), 3 (20-24 Jahre), 4 (25-29 Jahre), 6 (35-39 Jahre), 7 (40-44 Jahre), 9 (50-54 Jahre) und 15 (80-84 Jahre) gab es keine Patienten mit Diabetes mellitus. In die Altersgruppen 2 (15-19 Jahre) und 5 (30-34 Jahre) fielen keine Patienten dieser Studie.

### 3.7 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom

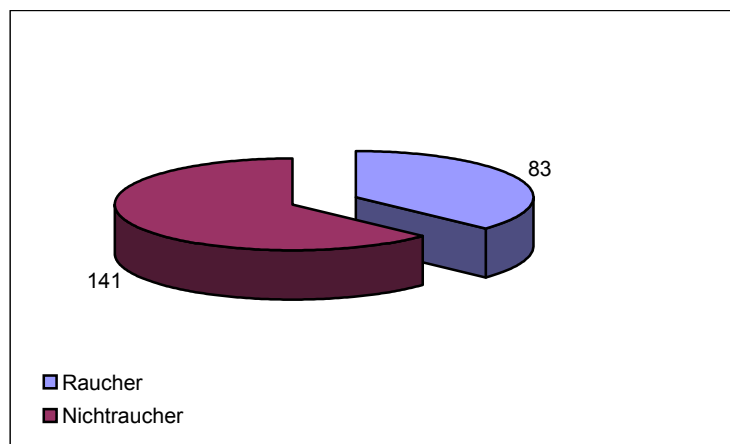


Abb. 19: Verteilung der Raucher und Nichtraucher auf das Patientengut mit  $n = 224$

Laut Anamnese waren 83 Personen innerhalb des Gesamtpatientenguts Raucher. Dies entspricht der Verteilung von 37,1% Rauchern gegenüber 62,9% Nichtrauchern beim Verhältnis Nichtraucher zu Raucher von 1,7 : 1.

### 3.8 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom

Drei Patientinnen nahmen anamnestisch orale Kontrazeptiva ein; dies entspricht einem Prozentwert von 8,3% bezogen auf die Anzahl der weiblichen Studienteilnehmer und 1,3% bezogen auf die Menge des Gesamtpatientenguts.

### 3.9 Alphafetoprotein und das Hepatozelluläre Karzinom

#### 3.9.1 Alphafetoprotein

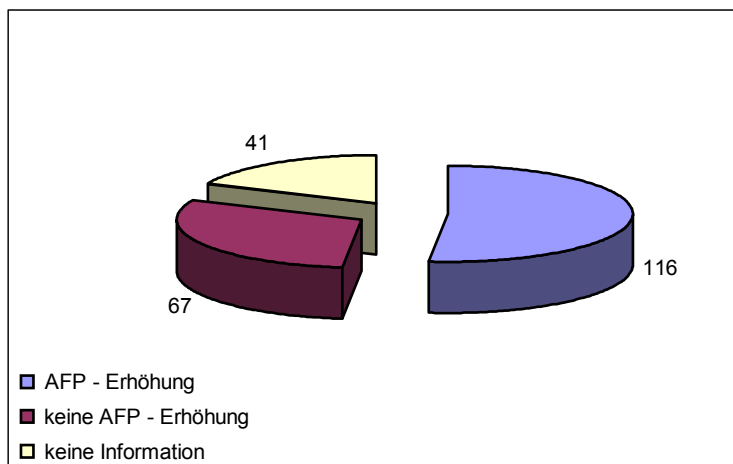


Abb. 20: Anzahl der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung bzw. ohne Information zum AFP-Wert im Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Im Patientengut war bei 116 Patienten (51,8%) eine hochpathologische Erhöhung des Alphafetoproteinwerts erfassbar, bei 67 Patienten (29,9%) war der AFP-Wert nicht erhöht und bei 41 Patienten (18,3%) wurde der Alphafetoproteinwert nicht bestimmt.

### 3.9.2 Alphafetoprotein, Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom

Tab. 13: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Leberzirrhose (Zirrh.) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Zirrh.	ohne Zirrh.	Anzahl gesamt
mit AFP-Erhöh.	78	38	116
ohne AFP-Erhöh.	38	29	67
keine Information	23	18	41
Anzahl gesamt	139	85	224

In der Gruppe der 116 Patienten mit einer AFP-Erhöhung waren 78 Patienten (67,2%) mit Leberzirrhose und 38 Patienten (32,8%) ohne Leberzirrhose erfassbar. Das Verhältnis Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose liegt in dieser Gruppe somit bei 2,1:1.

In der Gruppe der 67 Patienten ohne AFP-Erhöhung waren 38 Patienten (56,7%) mit Leberzirrhose und 29 Patienten (43,3%) ohne Leberzirrhose erfassbar; somit liegt das Verhältnis Patienten mit Leberzirrhose zu Patienten ohne Leberzirrhose in dieser Gruppe bei 1,3:1.

### 3.9.3 Alphafetoprotein, Alkohol und das Hepatozelluläre Karzinom

Tab. 14: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum (Alk.) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Alk.	ohne Alk.	Anzahl gesamt
mit AFP-Erhöh.	58	58	116
ohne AFP-Erhöh.	32	35	67
keine Information	11	30	41
Anzahl gesamt	101	123	224



In der Gruppe der Patienten mit AFP-Erhöhung war bei 58 Patienten (50,0%) anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum feststellbar, bei 58 Patienten (50,0%) dagegen nicht, damit liegt hier das Verhältnis hier genau bei 1:1.

In der Gruppe der Patienten ohne Erhöhung des AFP-Werts waren 32 Patienten (47,8%) mit und 35 Patienten (52,2%) ohne erhöhten Alkoholkonsum erfassbar. Somit liegt hier das Verhältnis Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum zu Patienten ohne erhöhten Alkoholkonsum bei 1:1,1.

### 3.9.4 Alphafetoprotein, Hepatitis B Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom

*Tab. 15: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep.B) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

Patienten	mit Hep.B	ohne Hep.B	Anzahl gesamt
mit AFP-Erhöh.	36	80	116
ohne AFP-Erhöh.	12	55	67
keine Information	6	35	41
Anzahl gesamt	54	170	224

In der Gruppe der 116 Patienten mit AFP-Erhöhung waren 36 (31,0%) Patienten mit Hepatitis B Infektion und 80 Patienten (69,0%) ohne Hepatitis B Infektion erfassbar, somit ergibt sich in dieser Gruppe das Verhältnis Patienten ohne Hepatitis B Infektion zu Patienten mit Hepatitis B Infektion von 2,2:1.

In der Gruppe der 67 Patienten ohne AFP-Erhöhung waren 12 (17,9%) Patienten mit und 55 Patienten (82,1%) ohne Hepatitis B Infektion erfassbar. Das Verhältnis Patienten ohne Hepatitis B Infektion zu Patienten mit Hepatitis B Infektion ist hier 4,6:1.

### 3.9.5 Alphafetoprotein, Hepatitis C Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom

Tab. 16: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Hep.C	ohne Hep.C	Anzahl gesamt
mit AFP-Erhöh.	20	96	116
ohne AFP-Erhöh.	5	62	67
keine Information	6	35	41
Anzahl gesamt	31	193	224

In der Gruppe der 116 Patienten mit AFP-Erhöhung waren 20 (17,2%) Patienten mit und 96 Patienten (82,8%) ohne Hepatitis C Infektion erfassbar, das Verhältnis Patienten mit Hepatitis C Infektion zu Patienten ohne Hepatitis C Infektion ergab sich daraus mit 1:4,8.

In der Gruppe der 67 Patienten ohne AFP-Erhöhung waren 5 (7,5%) Patienten mit und 62 (92,5%) ohne Hepatitis C Infektion erfassbar, das Verhältnis Patienten mit Hepatitis C zu Patienten ohne Hepatitis C Infektion beträgt hier 1:12,4.

### 3.9.6 Alphafetoprotein, Hepatitis B und C Infektion und das Hepatozelluläre Karzinom

Tab. 17: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) auf das Gesamtpatientengut mit  $n = 224$

Patienten	mit Hep.B/C	ohne Hep.B/C	Anzahl gesamt
mit AFP-Erhöh.	9	107	116
ohne AFP-Erhöh.	1	66	67
keine Information	2	39	41
Anzahl gesamt	12	212	224

In der Gruppe der 116 Patienten mit AFP-Erhöpfung waren 9 (7,8%) Patienten mit und 107 (92,2%) Patienten ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion erfassbar. Somit ergibt sich ein Verhältnis Patienten mit zu Patienten ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion von 1:11,9.

Von den Patienten mit AFP-Erhöpfung und Hepatitis B Infektion war bei 25,0% der Patienten auch eine Hepatitis C Infektion erfassbar. Bei den Patienten mit AFP-Erhöpfung und Hepatitis C Infektion war bei 45,0% auch eine Hepatitis B Infektion erfassbar.

In der Patientengruppe ohne Hepatitis B oder C Infektion war bei 60 Patienten eine AFP-Erhöpfung feststellbar, dies entspricht 43,2% der Patienten ohne Hepatitis B oder C Infektion.

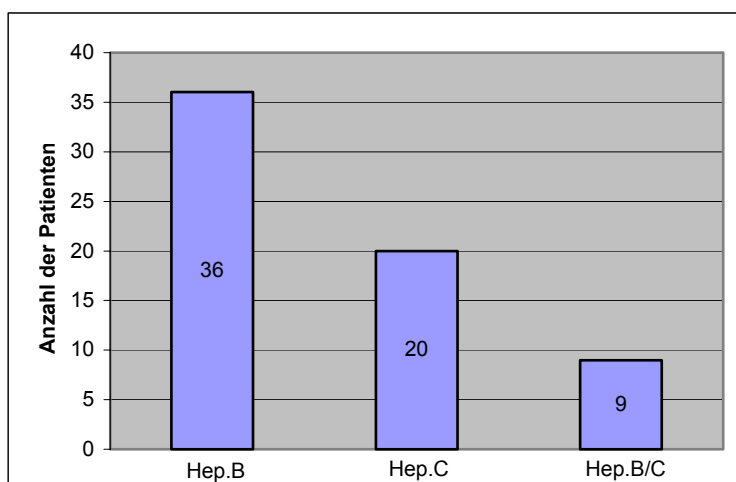


Abb. 21: Anzahl der Patienten mit Hepatitis B, C bzw. kombinierter Hepatitis B und C (Hep.B,C bzw. Hep.B/C) Infektion innerhalb der Gruppe der Patienten mit AFP-Erhöpfung mit  $n = 116$

### 3.10 TNM-Status beim Hepatozellulären Karzinom

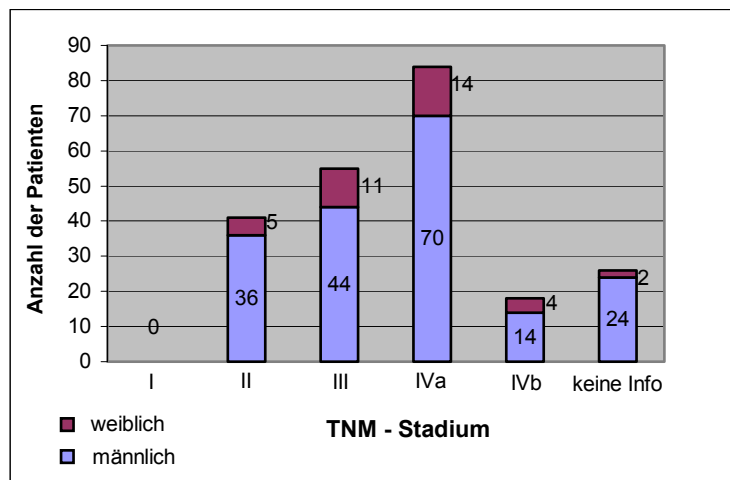


Abb. 22: Geschlechtsspezifische Verteilung der TNM-Stadien auf das Gesamtpatientengut mit  $n=224$

Angaben über den TNM-Status waren anamnestisch bei 198 Patienten (88,4% des Gesamtpatientenguts) vorhanden. Davon waren 34 Patienten (17,2%) weiblichen und 164 Patienten (82,8%) männlichen Geschlechts. Im TNM-Stadium IVa waren 84 Patienten (42,4%), im TNM-Stadium III waren 55 Patienten (27,8%), im TNM-Stadium II waren 41 Patienten (20,7%) und im TNM-Stadium IVb waren 18 Patienten (9,1%) erfassbar. Im TNM-Stadium I war kein Patient erfassbar.

Von den Patienten im TNM-Stadium II waren 5 Frauen (12,2%) und 36 Männer (87,8%), im TNM-Stadium III waren 11 Frauen (20,0%) und 44 Männer (80,0%), im TNM-Stadium IVa waren 14 Frauen (16,7%) und 70 Männer (83,3%) und im TNM-Stadium IVb waren 4 Frauen (22,2%) und 14 Männer (77,8%) zu verzeichnen. Bei 2 Frauen und 24 Männern war keine Information über den TNM-Status erfassbar.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeines**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Krankengeschichten von Patienten untersucht, die sich im Zeitraum vom 01.01.1989 bis 31.12.1999 wegen eines Hepatozellulären Karzinoms in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in Behandlung befanden.

### **4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten**

#### **4.2.1 Geschlechtsverteilung der Patienten**

In dieser Studie waren 36 Patienten weiblichen Geschlechts, was 16,1% des Gesamtpatientenguts entspricht. Hingegen waren 188 Patienten männlichen Geschlechts, dies entspricht 83,9 % des Gesamtpatientenguts.

Somit ist hier die Geschlechtsverteilung mit dem Verhältnis männlich zu weiblich von 5,2:1 deutlich zu Lasten der Männer verschoben.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen anderer Autoren; auch DeIImo et al. 1998, Khan et al. 1997, Poynard et al. 1991 und Chiamonte et al. 1999 gaben an, dass die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms darstellt.

Mels et al. 1993 gaben in ihrer Studie in Norditalien eine Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich von 3,9:1, Ozer et al. 2003 in der Türkei von 4:1 und Jung et al. 2003 in Korea von 4,6:1 bei HCC-Patienten an.

Wie bei den in der Literatur beschriebenen europäischen und außereuropäischen Studien überwiegt im Patientengut dieser Studie die Zahl

der männlichen Patienten mit HCC gegenüber der Zahl der weiblichen Patienten.

Bei der Geschlechtsverteilung auf die einzelnen Altersgruppen lassen sich in unserer Studie jedoch deutliche Verschiebungen feststellen. Das Verhältnis der Anzahl der männlichen Patienten zur Anzahl der weiblichen Patienten entspricht in den Altersgruppen der 50 bis 59 Jährigen bzw. der 60 bis 69 Jährigen 4,7:1 bzw. 4,5:1. In der Altersgruppe der 70 bis 79 Jährigen verschiebt sich dieses Verhältnis männlich zu weiblich jedoch auf 11,3:1.

Weiterhin ist jedoch auffällig, dass kein Mann bei Erstdiagnose das Lebensalter von 79 Jahren überschritten hatte, hingegen waren zwei Frauen bei Erstdiagnose über 79 Jahre alt.

#### **4.2.2 Altersverteilung der Patienten**

Das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie lag bei 59,9 Jahren, der Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten betrug 58,5 Jahre und der Altersdurchschnitt der männlichen Patienten 60,2 Jahre. Somit waren in unserer Studie die Frauen bei Erstdiagnose durchschnittlich jünger als die Männer.

Mels et al. 1993 gaben in ihrer Studie in Italien hingegen an, dass männliche HCC-Patienten (Altersdurchschnitt 62,4 Jahre) durchschnittlich jünger sind als weibliche HCC-Patienten (Altersdurchschnitt 68,4 Jahre).

Jung et al. 2003 gaben in ihrer Studie in Korea das Erkrankungsalter der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom mit 55,7 Jahren an, ebenso beschrieben Chiaramonte et al. 1999, DeIolmo et al. 1998 und Macdonald 2001 in ihren Studien, dass das Alter über 50 Jahre, bzw. ein höheres Lebensalter einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose darstellt.

Poynard et al. 1991 beschrieben, dass in Frankreich männliche Leberzirrhosepatienten über 50 Jahre mit Alkoholabusus zur Risikogruppe für

die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms gehören. Auch Khan et al. 1997 gaben an, dass das Alter über 50 Jahre einer der wichtigsten Risikofaktoren in ihrer Studie für das Hepatozelluläre Karzinom in Bangladesh war.

Im Patientengut dieser Studie lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 59,9 Jahren, dies bestätigt sowohl europäische als auch außereuropäische Studienergebnisse in der Literatur.

### 4.3 Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom

In dieser Studie waren innerhalb des Gesamtpatientenguts 139 Patienten mit Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hepatozellulären Karzinoms erfassbar. Dies entspricht einem Anteil von 62,1%.

In der Literatur wird die Leberzirrhose allgemein als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms beschrieben und der Anteil der Leberzirrhosepatienten am HCC-Patientengut der jeweiligen Studien sogar mit bis zu über 90% angegeben (12,5,2,110,115,16,112,76). Stuart et al. 1996 beschrieben darüber hinaus, dass die Lebenszeit der Patienten, die an einem Hepatozellulären Karzinom und an einer Leberzirrhose leiden, signifikant verkürzt ist.

*Tab. 18: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über den Anteil der Patienten (Pat.) mit Leberzirrhose (Zirrh.) am HCC-Patientengut*

Anteil HCC - Pat.mit Zirrh.	Jahr	Land	Referenzen
87%	1990	Spanien	(63)
19%	1997	Bangladesh	(50)
85%	1993	Italien	(65)
93%	1995	Japan	(61)
78%	2001	Nigeria	(74)
<b>62,1%</b>	<b>1989-1999</b>	<b>Tübingen</b>	

Beim Anteil der HCC-Patienten mit Leberzirrhose scheint es, wie Tabelle 18 verdeutlicht, eine geographische Varianz zu geben.

In einer Studie in Bangladesh wurden beispielsweise nur 19% der HCC-Patienten mit Leberzirrhose beschrieben (50).

In der westlichen Welt tritt das Hepatozelluläre Karzinom laut Grando - Lemaire et al. 1999 überhaupt selten ohne zirrhotische Veränderung auf. Dazu wurden in einer Studie in Deutschland 74,6% HCC-Patienten mit Leberzirrhose erfasst (52). Doch auch für Studien in Nigeria, Japan und dem südeuropäischen Raum wurden zum Teil sehr hohe Anteile der HCC-Patienten mit Leberzirrhose angegeben (63,65,61,74).

Der Anteil der Zirrhosepatienten am Gesamtpatientengut war in unserer Studie etwas geringer als in vergleichbaren Studien. Verschiebungen in den Ergebnissen dieser Studie im Vergleich zu den Angaben in der Literatur könnten dadurch begründet werden, dass in dieser Studie das selektierte Patientengut aus einer Chirurgischen Klinik untersucht wurde.

#### **4.4 Alkohol, Leberzirrhose und das Hepatozelluläre Karzinom**

In unserem Krankengut wiesen 101 Patienten (45% des Gesamtpatientenguts) anamnestisch erhöhten Alkoholkonsum auf, bei 80 Patienten (35% des Gesamtpatientenguts) waren sowohl eine Leberzirrhose als auch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar, was den Einfluss von Alkohol auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms in dieser Studie nahe legt.

Auch von den Autoren anderer Studien wurde der Einfluss von Alkohol auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms beschrieben und der Anteil der HCC-Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum studienabhängig sogar mit bis zu über 60% angegeben (61,115,39,9,24,2,87,71,11,17,81,99,98,80).



Das Ergebnis unserer Studie deckt sich mit einigen anderen europäischen Studiendaten. In einer vergleichbaren deutschen Studie wurde der Anteil von HCC-Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum mit 49,2% angegeben (36). Auch Mayans et al. 1990 und Propst et al. 1995 beschrieben, dass die alkoholinduzierte Leberzirrhose in dem von ihnen untersuchten Patientengut in Spanien bzw. in Österreich eine der Hauptursachen für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms darstellte.

In einer türkischen Studie wurden hingegen nur 15,9% der HCC-Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum in Verbindung gebracht (109).

EI-Serag et al. 2001 gaben für die USA den Anteil der HCC-Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose mit 47% an, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit 6% alkoholinduzierter Leberzirrhose.

In der Literatur wurde zwar beschrieben, dass sich die ethyltoxische Leberzirrhose vor allem in Deutschland und den USA als eine häufige Ursache des HCC darstellt, doch auch in Studien in Japan wurde der Alkohol als Risikofaktor für die HCC-Entwicklung beschrieben (95,61,71). So berichteten Matsuda et al. 1995 beispielsweise über eine alkoholtoxische HCC-Genese bei 63% der untersuchten Studienpatienten.

## **4.5 Hepatitisviren und das Hepatozelluläre Karzinom**

### **4.5.1 Allgemeines**

In dieser Studie waren 85 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Hepatozellulären Karzinoms mit einer chronischen Hepatitis B und/ oder C Infektion erfassbar, dies entspricht 37,9% des Gesamtpatientenguts.

#### 4.5.2 Das Hepatitis B Virus

Eine chronische Hepatitis B Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war bei 54 Patienten der HCC-Patienten in dieser Studie erfassbar. Dies entspricht einem Prozentwert von 24,1.

Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer anderen Studie in Deutschland (GER) angegeben - von Kubicka et al. 2000 wurde der Anteil der mit dem Hepatitis B Virus assoziierten HCC-Fälle mit 35,1% beschrieben.

Viele andere Autoren untermauerten die Bedeutung des Hepatitis B Virus für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms und belegten sogar bis zu über 90% chronisch Hepatitis B infizierte Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom im Krankengut ihrer Studien (28,64,63,84,47,121,54,110,70,82,69,24,118). Montalto et al. 2002 gaben darüber hinaus an, dass weltweit über 50% der HCC-Fälle Hepatitis B Virus induziert sind.

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Ergebnisse einiger Studien und zeigt die geographische Varianz für die Bedeutung des Hepatitis B Virus in der HCC-Entwicklung.

*Tab. 19: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über die Bedeutung des Hepatitis B Virus (Hep.B) in der HCC-Entwicklung*

Hep.B assoziierte HCC-Fälle	Jahr	Land	Referenzen
65%	1998	Japan	(77)
46,9%	1997	Bangladesh	(50)
~70%	2000	Entwicklungsländer	(113)
58%	2000	Griechenland	(53)
35,1%	2000	GER/Hannover	(65)
<b>24,1%</b>	<b>1989-1999</b>	<b>Tübingen</b>	

Mit diesen Studien verglichen, war die Zahl der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion und damit die Bedeutung des Hepatitis B Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms in unserer Studie verhältnismäßig gering (77,50,113,53,65).

Dies lässt sich mit der Expositionsvarianz des Hepatitis B Virus begründen, der bedeutende Einfluss des Hepatitis B Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wurde hauptsächlich für Endemiegebiete wie Afrika, Asien sowie Südeuropa beschrieben (70,82,24,110,47).

#### 4.5.3 Das Hepatitis C Virus

In dieser Studie waren 31 HCC-Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfassbar. Dies entspricht 13,8 % des Gesamtpatientenguts.

Ein ähnliches Ergebnis wurde auch in einer anderen deutschen Studie erzielt, Hellerbrand et al. 2001 gaben 17,8% Hepatitis C Virus induzierte HCC-Fälle im untersuchten Patientengut ihrer Studie an.

Der Einfluss des Hepatitis C Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird in der Literatur immer wieder unterstrichen und der Anteil der chronisch Hepatitis C infizierten HCC-Patienten sogar mit bis zu 85% beschrieben (82,61,69,53,24,39,71,86,80,48,61).

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Ergebnisse einiger anderer Autoren und zeigt die geographische Varianz für die Bedeutung des Hepatitis C Virus in der HCC-Entwicklung.

*Tab. 20: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über die Bedeutung des Hepatitis C Virus (Hep.C) in der HCC-Entwicklung*

Hep.C assoziierte HCC-Fälle	Jahr	Land	Referenzen
78%	1996	Japan	(101)
24%	2000	Entwicklungsländer	(113)
71%	1992	Norditalien	(90)
17,8%	2001	GER/Regensburg	(36)
<b>13,8%</b>	<b>1989-1999</b>	<b>Tübingen</b>	

Mit den Ausführungen anderer Autoren (siehe auch Tabelle 20) verglichen, war der Anteil der chronisch Hepatitis C infizierten HCC-Patienten in dieser Studie mit 13,8% vergleichsweise gering (101,90).

Obwohl auch der Einfluss des Hepatitis C Virus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms vor allem für die Endemiegebiete wie Südeuropa, Afrika und asiatische Länder beschrieben wurde (15,20,101,121), wuchs die Inzidenz des Hepatitis C Virus und damit seine Bedeutung bezüglich des HCC in den letzten Jahren auch in Deutschland (32).

In einer weiteren deutschen Studie beispielsweise stieg laut Erhardt et al. 2002 der Anteil der mit dem Hepatitis C Virus assoziierten HCC-Fälle innerhalb weniger Jahre sogar von 31% auf 45%.

#### 4.5.4 Das Hepatitis B und C Virus

Sowohl eine chronische Hepatitis B als auch eine chronische Hepatitis C Virusinfektion wiesen 12 Patienten dieser Studie auf. Dies sind 5,4% aller berücksichtigten Patienten und 14,1% aller Patienten mit chronischen Hepatitisinfektionen in dieser Studie.

Die Ergebnisse anderer Autoren zeigen die geographisch unterschiedlichen Anteile Hepatitis B und C Virus induzierter HCC-Fälle einiger Studien (siehe Tabelle 21).

*Tab. 21: Geographische Variation des Hepatitis B und C Virus (Hep.B/C) bei HCC-Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie*

Hep.B/C assoziierte HCC-Fälle	Jahr	Land	Referenz
1%	1991	USA	(21)
17%	1989	Italien	(13)
9%	1992	Taiwan	(117)
<b>5,4%</b>	<b>1989-1999</b>	<b>Tübingen</b>	

In der Literatur wurde weiter der Anteil der Patienten mit einer kombinierten chronischen Hepatitis B und C Infektion beim Hepatozellulären Karzinom mit bis zu 19% angegeben (80,53,100,12,10,23,9,14,2,61). Mukayia et al. 1998 beschrieben sogar, dass bei ihrer Studie in Japan 82% der HCC-Todesfälle mit dem Hepatitis B Virus, dem Hepatitis C Virus oder mit dem Hepatitis B und C Virus assoziiert waren.

In den USA 1991 hingegen war der Anteil der kombiniert chronisch mit dem Hepatitis B und C Virus infizierten HCC-Patienten noch geringer als in unserer Studie (21).

Wie bei chronischer Hepatitis B bzw. C Infektion war auch der Anteil der HCC-Patienten mit kombinierter chronischer Hepatitis B und C Infektion in unserer Studie - mit südeuropäischen (13) und asiatischen (117) Studien verglichen - eher gering. Auch dies lässt sich durch die geographische Varianz der Inzidenz von Hepatitiserkrankungen erklären.

#### **4.6 Aflatoxinexposition und das Hepatozelluläre Karzinom**

Anamnestisch wies in dieser Studie ein einzelner HCC-Patient (0,4%) eine wahrscheinliche Aflatoxinexposition auf.

Aufgrund dieser geringen Patientenzahl wird auf die Bewertung von Aflatoxinen als HCC-Risikofaktor in dieser Studie verzichtet.

Andere Autoren beschrieben den wichtigen Einfluss von Aflatoxinen auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms und berichteten, dass vor allem in Hochrisikogebieten für eine ausgeprägte Aflatoxinexposition, wie China und Afrika, bei bis zu 65% der Patienten die Aflatoxinexposition eine Rolle bei der Entwicklung eines HCC spielt (113,84,40,97,9,122,115,102,24,8,104). Deutschland ist, mit anderen Ländern verglichen, kein Hochrisikogebiet für eine ausgeprägte Aflatoxinexposition (88,40), was diese äußerst niedrige Patientenzahl erklärt.

## 4.7 Diabetes mellitus und das Hepatozelluläre Karzinom

In dieser Studie waren bei einem Durchschnittsalter von 59,9 Jahren 62 Patienten (27,7%) bei Erstdiagnose des HCC an einem Diabetes mellitus erkrankt; im Jahr 1998 waren laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) 12,9% der Deutschen zwischen 60 und 69 Jahren an einem Diabetes mellitus erkrankt (123). Somit war die Häufigkeit einer Diabetes mellitus Erkrankung in dieser Studie 2,1mal so hoch wie bei dem für die Durchschnittsbevölkerung angegebenen Referenzwert des Robert-Koch-Instituts.

Die Häufung von HCC-Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage wurde auch in einigen anderen Studien beobachtet (103,62,56,2).

El-Serag 2002 sieht einen möglichen Zusammenhang der steigenden Tendenz der HCC-Fälle in europäischen bzw. nordamerikanischen Ländern mit Diabetes mellitus. Dies konnte auch von Yu et al. 1991 belegt werden, bei einer Studie in den USA wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und dem Hepatozellulären Karzinom mit dem relativen Risiko von 3,3 angegeben. La Vecchia et al. 1997 gaben in ihrer Studie über HCC-Patienten in Italien den Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus mit nur 8% an, Braga et al. 1997 hingegen mit 15% gegenüber 6% in der Kontrollgruppe ihrer Studie.

Der Einfluss des Diabetes mellitus auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms wird jedoch nicht nur in europäischen und nordamerikanischen Ländern belegt. Auch in Studien in Japan 2002 bzw. 2003 wurde der Diabetes mellitus als potentieller Risikofaktor für ein HCC beschrieben (103,62).

Das Ergebnis dieser Studie bestätigt folglich einige Ergebnisse in der Literatur. Die Promotorrolle des Diabetes mellitus in der Entwicklung eines HCC könnte jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

## 4.8 Rauchen und das Hepatozelluläre Karzinom

Raucher waren anamnestisch 83 Patienten dieser Studie; dies entspricht einem Anteil von 37,1% der HCC-Patienten. Laut den Angaben des Robert-Koch-Instituts wurde 1998 von über einem Drittel der Bevölkerung (37% der Männer, 28% der Frauen) in Deutschland täglich oder gelegentlich geraucht (124).

In Anbetracht der nur geringen Erhöhung des prozentualen Raucheranteils im Patientengut dieser Studie kann Nikotin hier nicht als Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC gesehen werden.

Das Ergebnis dieser Studie deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, Peters et al. 1994 gaben den Raucheranteil der HCC-Patienten ihrer Studie in Deutschland mit 24% an, Braga et al. 1997 in Norditalien mit 32%. Auch Yamaguchi 1993 beschrieben in ihrer Studie in Japan, dass Rauchen als Risikofaktor für das Auftreten eines HCC weniger relevant ist und Mohamed et al. 1992 konnten in ihrer Studie über südafrikanische Farbige zeigen, dass Nikotin weder allein noch in Kombination mit Alkoholabusus einen Risikofaktor für ein Hepatozelluläres Karzinom in ihrem Patientengut darstellt.

In anderen Studien wurde hingegen der Einfluss von Nikotin auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms beschrieben (3,80,63,71).

Mayans et al. 1990 beschrieben den prozentualen Raucheranteil in ihrer Studie in Spanien sogar mit 65%, Yu et al. 1991 gaben das relative HCC-Risiko des rauchenden Patienten ihrer Untersuchungsgruppe in den USA mit 2,1 an.

Auch in asiatischen Ländern scheint Nikotin Einfluss auf die HCC-Entwicklung zu nehmen. So belegten beispielsweise Mukaiya et al. 1998 in einer Studie in Japan das relative HCC-Risiko für Raucher (welche keinen Alkohol bzw. keinen Alkohol mehr trinken) sogar mit 15,4.

## **4.9 Orale Kontrazeptiva und das Hepatozelluläre Karzinom**

Drei Patientinnen dieser Studie nahmen laut anamnestischer Angaben orale Kontrazeptiva ein, das sind 8,3% der Patientinnen unserer Studie.

Ein ähnliches Ergebnis wurde von Braga et al. 1997 beschrieben, in dieser Studie hatten 10,6% der HCC-Patientinnen orale Kontrazeptiva eingenommen gegenüber nur 6,6% in der Kontrollgruppe der Patientinnen ohne HCC.

Khan et al. 1997 gaben hingegen sogar an, dass 58,3% der HCC-Patientinnen ihrer Studie orale Kontrazeptiva einnahmen. Auch Yu et al. 1991 sahen die Einnahme oraler Kontrazeptiva als Risikofaktor für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms und beschrieben in ihrer Studie in Kalifornien das relative HCC-Risiko für Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, mit 3,0.

Ob und welche Rolle die Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms in anderen Ländern spielt, könnten weitere Studien zeigen.

## **4.10 Alphafetoprotein und das Hepatozelluläre Karzinom**

Der Laborparameter Alphafetoprotein war in dieser Studie präinterventionell bei 116 Patienten hochpathologisch erhöht, was einem Anteil von 51,8% des Gesamtpatientenguts entspricht. Wegen der somit eher geringen Sensitivität scheint Alphafetoprotein für Screeninguntersuchungen hier nur bedingt geeignet.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch von den Autoren anderer Studien berichtet. Chiaramonte et al. 1999 beschrieben eine AFP-Erhöhung zum Zeitpunkt der Diagnose bei 46,9% der Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom.



Kew et al. 1995 berichteten sogar, dass nur 34 von 234 der Studienpatienten mit HCC in ihrer Studie eine Alphafetoproteinerhöhung aufwiesen, dies entspricht 14,5 %.

Songsivilai et al. 1995 beschrieben Alphafetoprotein als nicht sensitiven Screeningmarker, dies gilt besonders für Patienten, die nicht mit dem Hepatitis B oder C Virus infiziert sind. Bei den Patienten ohne Hepatitis B oder C Infektion in unserer Studie konnte eine AFP-Erhöhung im Serum ebenfalls nur bei 43,2% der Patienten festgestellt werden.

Tsai et al. 1995 unterstrichen jedoch die wichtige Rolle von AFP als Tumormarker, der die Leberzirrhose vom Hepatozellulären Karzinom abzugrenzen vermag.

In dieser Studie hingegen konnte bei 56,1% der Patienten mit Leberzirrhose eine AFP-Erhöhung festgestellt werden, 44,7% der Patienten ohne Leberzirrhose hatten ebenfalls eine AFP-Erhöhung. Allerdings ist eine positive Korrelation der AFP-Erhöhung beim HCC-Patienten bei zugrunde liegender Leberzirrhose bisher nicht nachgewiesen.

Wu und Sell beschrieben 1990 Alphafetoprotein vorrangig als Verlaufsparemeter beim Hepatozellulären Karzinom, der allerdings oft nicht erhöht ist, bis der Tumor operativ behandelt wird.

Trotz der hier beschriebenen scheinbar geringen Sensitivität wird die Bestimmung des Alphafetoproteinwerts in Kombination mit einer Sonographie der Leber im Rahmen einer regelmäßigen Verlaufskontrolle für HCC-Risikopatienten nachhaltig empfohlen (60,31).

#### **4.11 TNM-Status beim Hepatozellulären Karzinom**

In dieser Studie waren anamnestisch 198 Patienten in den TNM-Status bei Erstdiagnose einstuftbar, davon kein Patient in das TNM-Stadium I, 41 Patienten in das TNM-Stadium II, 55 Patienten in das TNM-Stadium III, 84 Patienten in das TNM-Stadium IVa und 18 Patienten in das TNM-Stadium IVb.

Obwohl vergleichsweise wenig Patienten in das Tumorstadium IVb fielen, zeigen diese Ergebnisse, dass bei den meisten Patienten dieser Studie die Erstdiagnose erst bei bereits fortgeschrittenem Tumorleiden (TNM-Stadium III und IVa) gestellt wurde.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Optimierung der Prävention bzw. Früherkennung mit der Möglichkeit einer kurativen Therapie für Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom.

Die Ergebnisse könnten allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten dieser Studie selektiert aus dem Patientengut der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen stammen. Die Patienten, die wegen eines Hepatozellulären Karzinoms in anderen Kliniken der Universität Tübingen behandelt wurden, wurden in dieser Studie nicht erfasst.

## 4.12 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurden die Krankenakten von 224 Patienten aus dem Chirurgischen Krankengut der Universitätsklinik Tübingen erfasst und hier - unter besonderer Berücksichtigung des TNM-Status und des Tumormarkers Alphafetoprotein - eine Analyse der für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms bedeutsamen Risikofaktoren vorgenommen.

Die Ergebnisse wurden mit den Angaben in der Literatur verglichen und bezüglich ihrer geographischen Varianz und Relevanz diskutiert.

Den deutlich überwiegenden Anteil des Patientenkollektivs mit einem Hepatozellulären Karzinom bildeten hier wie in vergleichbaren Studien männliche Patienten bei einem Verhältnis von 5,2:1. Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug 59,9 Jahre, was den Altersangaben bezüglich der Erstdiagnose eines Hepatozellulären Karzinoms in der Literatur weitgehend entspricht.

Den vorliegenden Ergebnissen zufolge wurde bei 62,1% des Gesamtpatientenguts eine Leberzirrhose diagnostiziert. Verglichen mit den Angaben anderer europäischer Länder (bis über 80% HCC-Patienten mit Leberzirrhose) ist der Anteil der HCC-Patienten mit Leberzirrhose in unserer Studie eher gering. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten dieser Studie aus dem selektierten Patientengut einer Chirurgischen Klinik stammen, was zu Verschiebungen in den Ergebnissen geführt haben könnte.

Bei annähernd der Hälfte aller Patienten (45,1%) war anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar, was den Einfluss von Alkohol auf die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms in unserer Studie deutlich macht.

Der Anteil der chronisch Hepatitis B und/ oder C infizierten HCC-Patienten (bei 24,1% aller Patienten war eine chronische Hepatitis B Infektion, bei 13,8% eine chronische Hepatitis C Infektion und bei 5,4% eine kombinierte chronische

Hepatitis B und C Infektion erfassbar) war - mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen - eher gering, was wohl durch die Expositionsvarianz des Hepatitis B bzw. C Virus bedingt ist.

Auffällig war ein überdurchschnittlich hoher Anteil an HCC-Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage (27,7%) in unserem Patientengut. Die Rolle des Diabetes mellitus als Promotor für ein Hepatozelluläres Karzinom könnte jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

Keine gesonderte Bedeutung für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms im Patientengut der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen hatten - den Ergebnissen zufolge - die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Nikotinkonsum.

Der größte Patientenanteil (70,1%) wurde bei Erstdiagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumorstadium diagnostiziert.

Schwerpunkt muss folglich auch in Zukunft das möglichst frühzeitige Erkennen eines Hepatozellulären Karzinoms mit der Chance auf kurative Behandlung bleiben. Ein regelmäßiges Screening von HCC-Risikopatienten könnte die Frühdiagnostik verbessern und da anhand dieser Studie eine Quantifizierung der Risikofaktoren für ein HCC vorgenommen wurde, konnte eine präzisere Bestimmung dieser Risikopatienten ermöglicht werden.

Die Risikopatienten für das Hepatozelluläre Karzinom im Chirurgischen Patientengut der Universitätsklinik Tübingen waren dieser Studie zufolge vor allem männliche Patienten höheren Alters mit Leberzirrhose, anamnestisch erhöhtem Alkoholkonsum und letztlich auch diabetischer Stoffwechsellage. Diesen Patienten sollte folglich bezüglich des Screenings auch künftig große Aufmerksamkeit zukommen.

Als Verlaufsparemeter eignet sich hier eine halbjährliche Sonographiekontrolle der Leber. Diese sollte den Empfehlungen zufolge mit einer regelmäßigen Bestimmung des Alphafetoproteinwerts kombiniert werden (95,37,60,31,3),

auch wenn sich in dieser Studie eine eher geringe Sensitivität des AFP-Werts darstellte (bei lediglich 51,8% der Patienten zeigte sich präinterventionell eine für das HCC pathognomonische Erhöhung des AFP-Werts).

Trotz der vergleichsweise geringen Patientenzahl mit chronischen Hepatitisserkrankungen im Krankengut dieser Studie sollten die in Deutschland bereits umgesetzten Ansätze der Hepatitis Prävention sowie die Optimierung der Therapie chronischer Hepatitiden unbedingt weiter verfolgt werden.

Die tragende Rolle der Hepatitisprävention und -therapie konnte anhand einer Abnahme der HCC-Inzidenz durch die Hepatitis B Impfung in Hochrisikogebieten bzw. eine weiterentwickelte Behandlung der chronischen Hepatitis in einigen Studien bereits unterstrichen werden (7,57,114,46,42).

Auch in Deutschland soll den neuesten Empfehlungen der STIKO (ständige Impfkommision des Robert-Koch-Instituts) zufolge die aktive Impfung gegen das Hepatitis B Virus bereits im Säuglingsalter durchgeführt werden (125).

Für die Behandlung chronischer Hepatitisinfektionen werden derzeit Interferon und neue orale Nukleosidantigene wie Lamivudin und Adefovir für die chronische Hepatitis B und die Kombination von PEG-Interferon alpha mit Ribavirin für die chronische Hepatitis C empfohlen (105,120).

Letztlich hat auch die Verbesserung der Lebensqualität für den einzelnen Patienten tragende Bedeutung, so dass neben der Optimierung der Prävention und der Früherkennung auch die palliativen Therapieverfahren für das Hepatozelluläre Karzinom weiterhin verbessert werden könnten.

## 5 Zusammenfassung

Angesichts der steigenden Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms werden neue Ansätze für die Optimierung der Prävention und der Früherkennung von HCC-Risikopatienten notwendig. Die weltweit heterogene Verteilung der Risikofaktoren für das Hepatozelluläre Karzinom macht eine regionspezifische Ursachenstatistik sinnvoll. In dieser Studie wurde daher bei den Patienten, die im Zeitraum von 1989 bis 1999 in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wegen eines Hepatozellulären Karzinoms behandelt wurden, eine Risikofaktorenanalyse vorgenommen sowie der TNM-Status und der Alphafetoproteinwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. Diese Ergebnisse wurden mit den Angaben in der Literatur verglichen und hinsichtlich ihrer geographischen Varianz und Relevanz diskutiert.

Das Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie betrug bei Erstdiagnose 59,9 Jahre, 82,5% der Patienten waren zwischen 50 und 74 Jahre alt. Abweichend von den Angaben in der Literatur waren die weiblichen Patienten (58,5 Jahre) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchschnittlich jünger als die männlichen Patienten (60,2 Jahre). Den deutlich überwiegenden Anteil des Patientenkollektivs mit einem Hepatozellulären Karzinom bildeten hier, wie in vergleichbaren Studien, männliche Patienten bei einem Verhältnis männlich zu weiblich von 5,2:1.

Bei deutlich über der Hälfte aller Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom (62,1%) wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Befund einer Leberzirrhose erhoben. Verglichen mit den Angaben anderer europäischer Länder (in Studien wurden bis über 80% HCC-Patienten mit Leberzirrhose beschrieben) ist die Anzahl der HCC-Patienten mit Leberzirrhose in dieser Studie eher gering. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten dieser Studie dem selektierten Patientengut einer Chirurgischen Klinik entstammen, was zu Verschiebungen der Ergebnisse geführt haben könnte.

Bei 45,1% unserer Patienten war anamnestisch erhöhter Alkoholkonsum erfassbar, was den Ergebnissen vergleichbarer Studien weitgehend entspricht.

Chronisch mit dem Hepatitis B oder C Virus infiziert waren in dieser Studie 37,9% der Patienten, 14,1% dieser Patienten hatten eine kombinierte chronische Hepatitis B und C Infektion. Verglichen mit den Angaben in der Literatur (bis zu 90% HCC-Patienten mit chronischer Hepatitisinfektion) ist der Anteil der chronisch Hepatitisinfizierten HCC-Patienten hier gering, was durch die Expositionsvarianz des Hepatitis B und C Virus erklärbar ist.

Der Anteil der HCC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, liegt in dieser Studie mit fast 28% deutlich über einer vergleichbaren Morbidität der Gesamtbevölkerung. Ob ein Diabetes mellitus einen Promotor in der Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms darstellt, was vergleichbare Studienergebnisse nahe legen, oder ob es sich um eine zufällige Häufung handelt, müssen weitere Studien zeigen.

Keine gesonderte Bedeutung für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms im Patientengut der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen hatten die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Nikotinkonsum.

Bei einem großen Teil der Patienten (etwa 70%) lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorleiden (TNM-Stadium III und IV) vor, was die Notwendigkeit der Verbesserung von Prävention und Frühdiagnostik mit der Möglichkeit kurativer Therapiemaßnahmen unterstreicht. Dies könnte durch engmaschige Verlaufskontrollen von HCC-Risikopatienten anhand von Sonographiekontrollen erfolgen, die den Empfehlungen zufolge mit einer Bestimmung des Laborparameters Alphafetoprotein kombiniert werden sollten, auch wenn sich in unserer Studie diesbezüglich eine eher geringe Sensitivität zeigte (lediglich bei 51,8% aller Patienten waren präinterventionell Alphafetoproteinwerte von mindestens 500 ng/ml erfassbar).

Besondere Aufmerksamkeit sollte hinsichtlich des Screenings von Risikopatienten dieser Studie zufolge vor allem auf Patienten höheren Alters mit Leberzirrhose, anamnestisch erhöhtem Alkoholkonsum und letztlich auch diabetischer Stoffwechsellage gelegt werden. Trotz der vergleichsweise geringen Zahl der Patienten mit chronischer Hepatitis B und C in dieser Studie sollten allerdings auch hier die Ansätze zur Prävention und die Therapieoptimierung unbedingt weiterverfolgt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ameis, D.:  
Ansätze zur Genterapie des Hepatozellulären Karzinoms.  
Internist (Berl) 41: 208-212 (2000)
  
2. Braga, C.; La-Vecchia, C.; Negri, E.; Franceschi, S.:  
Attributable risks for hepatocellular carcinoma in northern Italy.  
Eur-J-Cancer 33: 629-634 (1997)
  
3. Broelsch, C. E.; Galanski, M.; Gerken, G.; Klempnauer, J.:  
Hepatozelluläres Karzinom.  
Chir-Gastroenterol 19: 267-271 (2003)
  
4. Brunken, C.; Steiner, P.; Rogiers, X.:  
Die palliative Therapie des HCC. Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und  
Kryochirurgie.  
Internist (Berl) 41: 205-207 (2000)
  
5. Caselmann, W. H.; Blum, H.; Fleig, W.; Huppert, P.; Ramadori, G.;  
Schirmacher, P.; Sauerbruch, T.:  
Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und  
Stoffwechselkrankheiten zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären  
Karzinoms.  
Z-Gastroenterol 37: 353-365 (1999)
  
6. Caselmann, W. H.; Spengler, U.; Fischer, H. P.; Sauerbruch, T.:  
Leberzirrhosen als Präkanzerosen.  
Internist (Berl) 38: 928-936 (1997)
  
7. Chang, M. H.; Chen, C. J.; Lai, M. S.; Hsu, H. M.; Wu, T. C.; Kong, M. S.;  
Liang, D. C.; Shau, W. Y.; Chen, D. S.:  
Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular  
carcinoma in children.  
N-Engl-J-Med 336: 1855-1859 (1997)
  
8. Chen, C. J.; Wang, L. Y.; Lu, S. N.; Wu, M. H.; You, S. L.; Zhang, Y. J.;  
Wang, L. W.; Santella, R. M.:  
Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma.  
Hepatology 24: 38-42 (1996)
  
9. Chen, C. J.; Yu, M. W.; Liaw, Y. F.:  
Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma.  
J-Gastroenterol-Hepatol 12: 294-308 (1997)



10. Chiaramonte, M.; Stroffolini, T.; Vian, A.; Stazi, M. A.; Floreani, A.; Lorenzoni, U.; Lobello, S.; Farinati, F.; Naccarato, R.:  
Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis.  
*Cancer* 85: 2132-2137 (1999)
11. Chiba, T.; Matsuzaki, Y.; Abei, M.; Shoda, J.; Aikawa, T.; Tanaka, N.; Osuga, T.:  
Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis.  
*J-Gastroenterol* 31: 552-558 (1996)
12. Chiesa, R.; Donato, F.; Tagger, A.; Favret, M.; Ribero, M. L.; Nardi, G.; Gelatti, U.; Bucella, E.; Tomasi, E.; Portolani, N.; Bonetti, M.; Bettini, L.; Pelizzari, G.; Salmi, A.; Savio, A.; Garatti, M.; Callea, F.:  
Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis.  
*Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev* 9: 213-216 (2000)
13. Chuang, W. L.; Chang, W. Y.; Lu, S. N.; Su, W. P.; Lin, Z. Y.; Chen, S. C.; Hsieh, M. Y.; Wang, L. Y.; You, S. L.; Chen, C. J.:  
The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. A case-control study.  
*Cancer* 69: 2052-2054 (1992)
14. Colombo, M.:  
Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma.  
*J-Hepatol* 31 (Suppl): 125-130 (1999)
15. Colombo, M.; Covini, G.:  
Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma.  
*Clin-Exp-Rheumatol* 13: 23-27 (1995)
16. Colombo, M.; Franchis, R., de; Del-Ninno, E.; Sangiovanni, A.; De-Fazio, C.; Tommasini, M.; Donato, M. F.; Piva, A.; Di-Carlo, V.; Dioguardi, N.:  
Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis.  
*N-Engl-J-Med* 325: 675-680 (1991)
17. DelOlmo, J. A.; Serra, M. A.; Rodriguez, F.; Escudero, A.; Gilabert, S.; Rodrigo, J. M.:  
Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis.  
*J-Cancer-Res-Clin-Oncol* 124: 560-564 (1998)
18. DiBisceglie, A. M.:  
Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma.  
*J-Vasc-Interv-Radiol* 13 (9pt2): 169-171 (2002)

19. DiBisceglie, A. M.:  
Hepatitis C and hepatocellular carcinoma.  
Hepatology 26 (Suppl 1): 34S-38S (1997)
20. DiBisceglie, A. M.:  
Hepatitis C and hepatocellular carcinoma.  
Semin-Liver-Dis 15: 64-69 (1995)
21. DiBisceglie, A. M.; Order, S. E.; Klein, J. L.; Waggoner, J. G.; Sjogren, M. H.; Kuo, G.; Houghton, M.; Choo, Q. L.; Hoofnagle, J. H.:  
The role of chronic hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States.  
Am-J-Gastroenterol 86: 335-338 (1991)
22. Dominguez-Malagon, H.; Gaytan-Graham, S.:  
Hepatocellular carcinoma: an update.  
Ultrastruct-Pathol 25: 497-516 (2001)
23. Donato, F.; Boffetta, P.; Puoti, M.:  
A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma.  
Int-J-Cancer 75: 347-354 (1998)
24. Dürr, R.; Caselmann, W. H.:  
Carcinogenesis of primary liver malignancies.  
Langenbecks-Arch-Surg 385: 154-161 (2000)
25. El-Serag, H. B.:  
Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States.  
Hepatology 36 (5 Suppl 1): 74-83 (2002 a)
26. El-Serag, H. B.:  
Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view.  
Clin-Gastroenterol 35 (5 Suppl 2): 72-78 (2002 b)
27. El-Serag, H. B.; Mason, A. C.:  
Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States.  
N-Engl-J-Med 340: 745-750 (1999)
28. El-Serag, H. B.; Richardson, P. A.; Everhart, J. E.:  
The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans.  
Am-J-Gastroenterol 96: 2462-2467 (2001)
29. Erhardt, A.; Theobald, I.; Petry, W.; Rohrborn, A.; Heintges, T.; Wettstein, M.; Haussinger, D.:  
Hepatozelluläres Karzinom: Steigende Inzidenz der Hepatitis-C-bedingten Fälle in einer Universitätsklinik in Deutschland.  
Dtsch-Med-Wochenschr 127: 2665-2668 (2002)

30. Fattovich, G.; Giustina, G.; Schalm, S.:  
Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type b.  
Hepatology 21: 77-82 (1995)
31. Fleig, W. E.; Dralle, H.:  
Rationale Diagnostik und Therapie des HCC.  
Chir-Gastroenterol 19: 261-265 (2003)
32. Fleig, W. E.; Hauss, J.:  
Hepatozelluläres Karzinom – wo stehen wir heute?  
Chir-Gastroenterol 19: 205 (2003)
33. Grando-Lemaire, V.; Guettier, C.; Chevret, S.; Beaugrand, M.; Trinchet, J. C.:  
Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the west: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire.  
J-Hepatol 31: 508-513 (1999)
34. Gupta, P. C.; Murti, P. R.; Bhonsle, R. B.:  
Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA.  
Crit-Rev-Toxicol 26: 183-198 (1996)
35. Hassan, M. M.; Hwang, L.-Y.; Hatten, C. J.; Swaim, M.; Li, D.; Abbruzzese, J. L.; Beasley, P.; Patt, Y. Z.:  
Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus.  
Hepatology 36: 1206-1213 (2002)
36. Hellerbrand, C.; Hartmann, A.; Richter, G.; Knoll, A.; Wiest, R.; Scholmerich, J.; Lock, G.:  
Hepatocellular carcinoma in southern Germany: epidemiological and clinicopathological characteristics and risk factors.  
Dig-Dis 19: 345-351 (2001)
37. Hillert, C.; Rogiers, X.:  
Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC).  
Internist (Berl) 41: 191-197 (2000)
38. Hoffmann, D.; Brunnemann, K. D.; Prokopczyk, B.; Djordjevic, M. V.:  
Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans.  
J-Toxicol-Environ-Health 41: 1-52 (1994)

39. Hoque, A.; Patt, Y. Z.; Yoffe, B.; Groopman, J. D.; Greenblatt, M. S.; Zhang, Y. J.; Santella, R. M.:  
Does aflatoxin B1 play a role in the etiology of hepatocellular carcinoma in the United States?  
*Nutr-Cancer* 35: 27-33 (1999)
40. Hsia, C.; Kleiner, D.J., Axiotis, C.; Di Bisceglie, A.; Nomura, A.; Stemmermann, G.; Tabor, E.:  
Mutations of p 53 gene in hepatocellular carcinoma: roles of hepatitis B virus and aflatoxin contamination in the diet.  
*J-Natl-Cancer-Inst* 4:1638-1641 (1992)
41. Ikeda, K.; Saitoh, S.; Koida, I.; Arase, Y.; Tsubota, A.; Chayama, K.; Kumada, H.; Kawanishi, M.:  
A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis.  
*Hepatology* 18: 47-53 (1993)
42. Imai, Y.; Kawata, S.; Tamura, T.; Yabuchii, I.; Noda, S.; Inada, M.:  
Relations of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.  
*Ann-Intern-Med* 129: 94-99 (1998)
43. Iwatsuki, S.; Starzl, T. E.; Sheahan, D. G.; Yokoyama, I.; Demetris, A. J.; Todo, S.:  
Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma.  
*Ann-Surg* 214: 221-228 (1991)
44. Johnson, P. J.:  
The epidemiology of hepatocellular carcinoma.  
*Eur-J-Gastroenterol-Hepatol* 8: 845-849 (1996)
45. Jung, S. H.; Kim, B. H.; Joung, Y. H.; Han, Y. S.; Lee, B. H.; Dong, S. H.; Kim, H. J.; Chang, Y. W.; Lee, J. I.; Chang, R.:  
Clinical features of hepatocellular carcinoma in the 1990s.  
*Korean-J-Gastroenterol* 42: 322-329 (2003)
46. Kasahara, A.; Hayashi, N.; Mochizuki, K.; Takayanagi, M.; Yoshioka, K.; Kakumu, S.; Iijima, A.; Urushihara, A.; Kiyosawa, K.; Okuda, M.; Hino, K.; Okita, K.:  
Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C.  
*Hepatology* 27: 1394-1402 (1998)

47. Kasai, Y.; Takeda, S.; Takagi, H.:  
Pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a review from the viewpoint of molecular analysis.  
Semin-Surg-Oncol 12: 155-159 (1996)
48. Kato, Y.; Nakata, K.; Omagari, K.; Furukawa, R.; Kusumoto, Y.; Mori, I.; Tajima, H.; Tanioka, H.; Yano, M.; Nagataki, S.:  
Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. Analysis of infectious hepatitis viruses.  
Cancer 74: 2234-2238 (1994)
49. Kew, M. C.; Staden, L., van; Bellingan, A.:  
Serum alpha-fetoprotein concentrations in urban and rural Southern African blacks with Hepatocellular carcinoma.  
Trop-Gastroenterol 16: 11-15 (1995)
50. Khan, M.; Hag, S. A.; Ahmed, N.; Matin, M. A.:  
Etiology and clinical profile of hepatocellular carcinoma in Bangladesh.  
Bangladesh-Med-Res-Counc-Bull 23: 16-24 (1997)
51. Kirk, G. D.; Camus-Randon, A. M.; Mendy, M.; Goedert, J. J.; Merle, P.; Trepo, C.; Brechot, C.; Hainaut, P.; Montesano, R.:  
Ser-249 p 53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia.  
J-Natl-Cancer-Inst 92: 148-153 (2000)
52. Kubicka, S.; Rudolph, K. L.; Hanke, M.; Tietze, M. K.; Tillmann, H. L.; Trautwein, C.; Manns, M.:  
Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area.  
Liver 20: 312-318 (2000)
53. Kuper, H. E.; Tzonou, A.; Kaklamani, E.; Hadziyannis, S.; Tasopoulos, N.; Lagiou, P.; Trichopoulos, D.; Stuver, S. O.:  
Hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma; a study in Greece using third-generation assays.  
Cancer-Causes-Control 11: 171-175 (2000)
54. Kuper, H. E.; Tzonou, A.; Kaklamani, E.; Hsieh, C. C.; Lagiou, P.; Adami, H. O.; Trichopoulos, D.; Stuver, S. O.:  
Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma.  
Int-J-Cancer 85: 498-502 (2000)
55. La Vecchia, C.; Altieri, A.; Franceschi, S.; Tavani, A.:  
Oral contraceptives and cancer: an update.  
Drug-Saf 24: 741-754 (2001)

56. La Vecchia, C.; Negri, E.; Decarli, A.; Franceschi, S.:  
Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer.  
Int-J-Cancer 73: 204-207 (1997)
57. Lee, M.; Kim, D. H.; Kim, H.; Lee, H. S.; Kim, C. Y.; Park, T. S.; Yoork, Y.;  
Park, B. J.; Ahn, Y. O.:  
Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male  
adults: a cohort study in Korea.  
Int-J-Epidemiol 27: 316-319 (1988)
58. Llovet, J. M.; Burroughs, A.; Bruix, J.:  
Hepatocellular carcinoma.  
Lancet 362 (9399): 1907-1917 (2003)
59. Macdonald, G. A.:  
Pathogenesis of hepatocellular carcinoma.  
Clin-Liver-Dis 5: 69-85 (2001)
60. Maier, K. P. :  
HCC: Risikogruppen-Screening.  
Schweiz-Rundsch-med-Prax 91: 1380-1386 (2002)
61. Matsuda, Y.; Amuro, Y.; Higashino, K.; Hada, T.; Yamamoto, T.; Fujikura,  
M.; Yamaguchi, K.; Shimomura, S.; Iijima, H.; Nakano, T.; Enomoto, K.; Asano,  
Y.; Kudo, K.:  
Relations between markers for viral hepatitis and clinical features of Japanese  
patients with hepatocellular carcinoma: possible role of alcohol in promoting  
carcinogenesis.  
Hepatogastroenterology 42: 151-154 (1995)
62. Matsuo, M.:  
Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: results of  
a hospital- and community-based case-control study.  
Kurume-Med-J 50: 91-98 (2003)
63. Mayans, M. V.; Calvet, X.; Bruix, J.; Bruguera, M.; Costa, J.; Esteve, J.;  
Bosch, F. X.; Bru, C.; Rodes, J.:  
Risk factors for hepatocellular carcinoma in Catalonia, Spain.  
Int-J-Cancer 46: 378-381 (1990)
64. McMahon, B. J.; Lanier, A. P.; Wainwright, R. B.:  
Hepatitis B and hepatocellular carcinoma in Eskimo/ Inuit population.  
Int-J-Circumpolar-Health 57 (Suppl): 1414-1419 (1998)

65. Mels, G. C.; Leandro, G.; Scorpiniti, A.; Cristini, P.; Moretti, G. B.; Di-Nolfo, A. M.; Angeli, G.:  
Epidemiology of hepatocellular carcinoma in a province of northern Italy: prevalence of the risk factors and incidence in the population.  
*Tumori* 79: 16-21 (1993)
66. Mohamed, A. E.; Kew, M. C.; Groeneveld, H. T.:  
Alcohol consumption as a risk factor for hepatocellular carcinoma in urban southern African blacks.  
*Int-J-Cancer* 51: 537-541 (1992)
67. Montalto, G.; Cervello, M.; Giannitrapani, L.; Dantona, F.; Terranova, A.; Castagnetta, L. A.:  
Epidemiology, risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma.  
*Ann-NY-Acad-Sci* 963: 13-20 (2002)
68. Moore, M. A.; Park, C. B.; Tsuda, H.:  
Implications of the hyperinsulinaemia-diabetes-cancer link for preventive efforts.  
*Eur-J-Cancer-Prev* 7: 89-107 (1998)
69. Mori, M.; Hara, M.; Wada, I.; Hara, T., Yamamoto, K.; Honda, M.; Naramoto, J.:  
Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan.  
*Am-J-Epidemiol* 151: 131-139 (2000)
70. Mueller, N. E.; Evans, A. S.; London, W. T.:  
Viruses. pp. 502-531  
In: Schottenfeld, D.; Fraumeni, J.(eds.): *Cancer Epidemiology and prevention*.  
Oxford University Press, New York (1996)
71. Mukaiya, M.; Nishi, M.; Miyake, H.; Hirata, K.:  
Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases.  
*Hepatogastroenterology* 45: 2328-2332 (1998)
72. Munaka, M.; Kohshi, K.; Kawamoto, T.; Takasawa, S.; Nagata, N.; Itoh, H.; Oda, S.; Katoh, T.:  
Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma.  
*Cancer-Res-Clin-Oncol* 129: 355-360 (2003)
73. Nayak, N. C.:  
Hepatocellular carcinoma - a model of human cancer: clinico-pathological features, etiology and pathogenesis.  
*Indian-J-Pathol-Microbiol* 46: 1-16 (2003)

74. Ndububa, D. A.; Ojo, O. S.; Adeodu, O. O.; Adetiloye, V. A.; Olasode, B. J.; Famurewa, O. C.; Durosinmi, M. A.; Agbakwuru, A. E.:  
Primary hepatocellular carcinoma in Ile-Ife, Nigeria: a prospective Study of 154 cases.  
Niger-J-Med 10: 59-63 (2001)
75. Niederau, C.:  
Erkennung und Behandlung der chronischen Hepatitis C.  
Praktische Empfehlungen und neue Entwicklungen.  
Med-Klin (Munich) 96: 599-607 (2001)
76. Nissen, N.N.; Martin, P.:  
Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient.  
Clin-Gastroenterol 35 (5 Suppl 2): 79-85 (2002)
77. Okada, S.; Sato, T.; Okusaka, T.; Ishii, H.; Ikeda, M.; Nakasuka, H.; Kosakamoto, H.; Yoshimori, M.; Wakabayashi, K.:  
Past exposure to hepatitis B virus as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease.  
Br-J-Cancer 77: 2028-2031 (1998)
78. Ozer, B.; Serin, E.; Yilmaz, U.; Gumurdulu, Y.; Saygili, O. B.; Kayaselcuk, F.; Boyacioglu, S.:  
Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey.  
Turk-J-Gastroenterol 14: 85-90 (2003)
79. Ozturk, M.:  
p 53 mutations in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure.  
Lancet 338: 1356-1359 (1991)
80. Peters, M.; Wellek, S.; Dienes, H. P.; Junginger, T.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.; Gerken, G.:  
Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Evaluation of viral and other risk factors in a low-endemic area for hepatitis B and C.  
Z-Gastroenterol 32: 146-151 (1994)
81. Poynard, T.; Aubert, A.; Lazizi, Y.; Bedossa, P.; Hamelin, B.; Terris, B.; Naveau, S.; Dubreuil, P.; Pillot, J.; Chaput, J. C.:  
Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers.  
Hepatology 13: 896-901 (1991)
82. Propst, A.; Propst, T.; Waldenberger, P.; Judmaier, G.; Vogel, W.:  
Das hepatozelluläre Karzinom.  
Schweiz-Med-Wochenschr 125: 2137-2142 (1995)



83. Rakowicz-Szulczynska, E. M.; McIntosh, D. G.; Smith, M.:  
Growth factor-mediated mechanisms of nicotine-dependent carcinogenesis.  
*Carcinogenesis* 15: 1839-1846 (1994)
84. Rodella, S.; Picoco, C.:  
Epidemiology of malignant liver tumors.  
*Ann-Ist-Super-Sanita* 32: 595-610 (1996)
85. Ryu, W. S.:  
Molecular aspects of hepatitis B viral infection and the viral carcinogenesis.  
*J-Biochem-Mol-Biol* 36: 138-143 (2003)
86. Schirmacher, P.; Rogler, C. E.; Dienes, H. P.:  
Current pathogenetic and molecular concepts in viral liver carcinogenesis.  
*Virchows-Arch-B-Cell-Pathol-Incl-Mol-Pathol* 63: 71-89 (1993)
87. Sherman, M.:  
Hepatocellular carcinoma.  
*Gastroenterologist* 3: 55-66 (1995)
88. Shimada, M.; Takenaka, K.; Kawahara, N.; Kajiyama, K.; Yamamoto, K.;  
Shirabe, K.; Nishizaki, T.; Yanaga, K.; Sugimachi, K.:  
Surgical treatment strategy for patients with stage IV hepatocellular carcinoma.  
*Surgery* 119: 517-522 (1996)
89. Silverman, J. F.; O'Brian, K. F.; Long, S.; Legett, N.; Khazanie, P. G.;  
Pories, W. J.; Norris, H. T.; Caro, J. F.:  
Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes.  
*Am-J-Gastroenterol* 85: 1349-1355 (1990)
90. Simonetti, R., G.; Camma, C.; Fiorello, F.; Cottone, M.; Rapicetta, M.;  
Marino, L.; Fiorentino, G.; Craxi, A.; Ciccaglione, A.; Giuseppetti, R.; Stroffolini,  
T.; Pagliaro, L.:  
Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in  
patients with cirrhosis. A case-control study.  
*Ann-Intern-Med* 116: 97-102 (1992)
91. Simonetti, R. G.; Camma, C.; Fiorello, F.; Politi, F.; D'Amico, G.;  
Pagliaro, L.:  
Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors.  
*Dig-Dis-Sci* 36: 962-972 (1991)
92. Songsivilai, S.; Dharakul, T.; Senawong, S.:  
Hepatitis B- and C-associated hepatocellular carcinoma: evaluation of alpha-  
fetoprotein as a diagnostic marker.  
*Asian-Pac-J-Allergy-Immunol* 13: 167-171 (1995)

93. Steiner, P.; Brunken, C.; Begemann, P.; Bücheler, E.:  
Die palliative Therapie des Hepatozellulären Karzinoms. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation.  
Internist (Berl) 41: 198-204 (2000)
94. Stern, M. C.; Umbach, D. M.; Yu, M. C.; London, S. J.; Zhang, Z. Q.; Taylor, J. A.:  
Hepatitis B, aflatoxin B(1) and p53 codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi, People's Republic of China, and a meta-analysis of existing studies.  
Cancer-Epidemiol-Biomarkers-Prev 10: 617-625 (2001)
95. Sterneck, M.:  
Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms.  
Internist (Berl) 41: 185-190 (2000)
96. Stuart, K. E.; Anand, A. J.; Jenkins, R. L.:  
Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome and survival.  
Cancer 77: 2217-2222 (1996)
97. Stuver, S. O.:  
Towards global control of liver cancer?  
Semin-Cancer-Biol 8: 299-306 (1998)
98. Suzuki, M.; Suzuki, H.; Mizuno, H.; Tominaga, T.; Kono, M.; Kato, Y.; Sato, A.; Okabe, K.:  
Studies on the incidence of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with liver cirrhosis.  
Alcohol-Alcohol-Suppl 1B: 109-114 (1993)
99. Takeshita, T.; Yang, X.; Inoue, Y.; Sato, S.; Morimoto, K.:  
Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese.  
Cancer-Lett 149: 69-76 (2000)
100. Tanaka, N.; Chiba, T.; Matsuzaki, Y.; Osuga, T.; Aikawa, T.; Mitamura, K.:  
High prevalence of hepatitis B and C viral markers in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.  
Gastroenterol-Jpn 28: 547-553 (1993)
101. Tanaka, K.; Ikematsu, H.; Hirohata, T.; Kashiwagi, S.:  
Hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese: possible role of type 1b (II) infection.  
J-Natl-Cancer-Inst 88: 742-746 (1996)

102. Tangkijvanich, P.; Hirsch, P.; Theamboonlers, A.; Nuchprayoon, I.; Poovorawan, Y.:  
Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand.  
J-Gastroenterol 34: 227-233 (1999)
103. Tazawa, J.; Maeda, M.; Nakagawa, M.; Ohbayashi, H.; Kusano, F.; Yamane, M.; Sakai, Y.; Suzuki, K.:  
Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C.  
Dig-Dis-Sci 47: 710-715 (2002)
104. Teramoto, T.; Satonaka, K.; Kitazawa, S.; Fujimori, T.; Hayashi, K.; Maeda, S.:  
p 53 gene abnormalities are closely related to hepatoviral infections and occur at a late stage of hepatocarcinogenesis.  
Cancer-Res 54: 231-235 (1994)
105. Trautwein, C.; Tacke, F.:  
Therapie der Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion.  
Dtsch-Med-Wochenschr 128 (Suppl 2): 87-89 (2003)
106. Trinchet, J. C.; Beaugrand, M.:  
Alcoholic liver cirrhosis. Screening for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis.  
Presse-Med 30: 1164-1169 (2001)
107. Tsai, J. F.; Jeng, J. E.; Ho, M. S.; Chang, W. Y.; Lin, Z. Y.; Tsai, J. H.:  
Clinical evaluation of serum alpha-fetoprotein and circulating immune complexes as tumour markers of hepatocellular carcinoma.  
Br-J-Cancer 72: 442-446 (1995)
108. Turner, P. C.; Sylla, A.; Diallo, M. S.; Castegnaro, J. J.; Hall, A. J.; Wild, C. P.:  
The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa.  
Gastroenterol-Hepatol 17 (Suppl): S441-448 (2002)
109. Uzunalimoglu, O.; Yurdaydin, C.; Cetinkaya, H.; Bozkaya, H.; Sahin, T.; Colakoglu, S.; Tankurt, E.; Sarioglu, M.; Ozenirler, S.; Akkiz, H.; Tozun, N.; Degertekin, H.; Okten, A.:  
Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey.  
Dig-Dis-Sci 46: 1022-1028 (2001)
110. Villa, E.; Melegari, M.; Scaglione, P. P.; Trande, P.; Cesaro, P.; Manenti, F.:  
Hepatocellular carcinoma: risk factors other than HBV.  
Ital-J-Gastroenterol 23: 457-460 (1991)

111. Weitberg, A. B.; Corvese, D:  
Effect of vitamin E and beta-carotene on DNA strand breakage induced by tobacco-specific nitrosamines and stimulated human phagocytes.  
J-Exp-Clin-Cancer-Res 16: 11-14 (1997)
112. Weizsacker, F. von; Allgaier, H. P.; Blum, H. E.:  
Prävention des hepatozellulären Karzinoms.  
Schweiz-Rundsch-Med-Prax 91: 1393-1395 (2002)
113. Wild, C. P.; Hall, A. J.:  
Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries.  
Mutat-Res 462: 381-393 (2000)
114. Wong, J.B.; Koff, R.S.; Tine, F.:  
Cost-effectiveness of interferon alpha 2 b treatment for hepatitis B antigen positive chronic hepatitis.  
Ann-Intern-Med 122: 664-675 (1995)
115. Wu, A. H.; Sell, S.:  
Markers for hepatocellular carcinoma.  
Immunol-Ser 53403-53422 (1990)
116. Yamaguchi, G.:  
Hepatocellular carcinoma and its risk factors – their annual changes and effects on the age at onset.  
Kurume-Med-J 40: 33-40 (1993)
117. Yamauchi, M.; Nakahara, M.; Maezawa, Y.; Satoh, S.; Nishikawa, F.; Ohata, M.; Mizuhara, Y.; Hirakawa, J.; Nakajima, H.; Fujisawa, K.; Toda, G.:  
Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C.  
Am-J-Gastroenterol 88: 39-43 (1993)
118. Yu, S. Z.:  
Primary prevention of hepatocellular carcinoma.  
J-Gastroenterol-Hepatol 10: 674-682 (1995)
119. Yu, M. C.; Tong, M. J.; Govindarajan, S.; Henderson, B. E.:  
Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California.  
J-Natl-Cancer-Inst 83: 1820-1826 (1991)
120. Zeuzem, S.:  
Kombinationstherapie der chronischen Virushepatitis C.  
Dtsch-Med-Wochenschr 128: 370-374 (2003)

121. Zhang, J. Y.; Wang, X.; Han, S. G.; Zhuang, H.:  
A case-control study of risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan,  
China.  
Am-J-Trop-Med-Hyg 59: 947-951 (1998)

122. Zhou, T.; Evans, A. A.; London, W. T.; Xia, X.; Zou, H.; Shen, F.;  
Clapper, M. L.:  
Gluthathione S-transferase expression in hepatitis B virus-associated human  
hepatocellular carcinogenesis.  
Cancer-Res 57: 2749-2753 (1997)

### **Spezielle Angaben des Robert-Koch-Instituts:**

Robert-Koch-Institut, Postfach 65 02 61, D – 13302 Berlin

123. Diabetes mellitus  
[www.rki.de/GESUND/KRANK/DIABET.HTM](http://www.rki.de/GESUND/KRANK/DIABET.HTM), 16.12.2002

124. Robert-Koch-Institut, Junge, B.; Nagel, M.:  
Das Rauchverhalten in Deutschland  
Gesundheitswesen 61, Sonderheft 2: 121-125 (1999)

125. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO), Stand 2002  
[www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/STI\\_NEU.HTM](http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/STI_NEU.HTM), 24.06.2003

126. Hepatitis B, Erkennung, Behandlung, Verhütung, Stand 2002  
[www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM?/INFEKT/INF\\_A-Z/MBL/HBV.HTM&1](http://www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM?/INFEKT/INF_A-Z/MBL/HBV.HTM&1),  
30.06.2003

127. Hepatitis C, Erkennung, Behandlung, Verhütung, Stand 2002  
[www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM?/INFEKT/HEPC/HEPC.HTM&1](http://www.rki.de/INFEKT/INFEKT.HTM?/INFEKT/HEPC/HEPC.HTM&1),  
30.06.2003

### **Spezielle Angaben des Instituts für Therapieforschung:**

Institut für Therapieforschung, Parzivalstr. 25, D – 80804 München

128. Prävalenz des Konsums psychoaktiver Substanzen und Zahl der jährlichen  
Behandlungsfälle in Deutschland  
[www.ift.de/IFT\\_deut/Daten/praevalenz.htm](http://www.ift.de/IFT_deut/Daten/praevalenz.htm), 27.06.2003

## **7 Anhang**

**Abbildungsverzeichnis**

**Tabellenverzeichnis**

**Erhebungsbogen**

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Geographische Unterschiede der Risikofaktoren beim HCC-Patienten (95,19)

Abb. 2: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenguts mit der Anzahl der Patienten (n) = 224

Abb. 3: Altersverteilung der Patienten (Pat.) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die Altersgruppen 1-15 mit n = 217

Abb. 4: Anteil der Patienten (Pat.) mit Leberzirrhose am Gesamtpatientengut mit n = 224

Abb. 5: Verteilung der Patienten mit und ohne Leberzirrhose (Zirrhose) auf die Gruppe der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol) mit n = 101

Abb. 6: Geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep. B) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224

Abb. 7: Geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep. C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224

Abb. 8: Anzahl der Patienten mit Hepatitis B, C (Hep.B, C) und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C)

Abb. 9: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), Hepatitis B Infektion (Hep.B) und der Kombination dieser beiden Faktoren

Abb. 10: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), Hepatitis C Infektion (Hep.C) und der Kombination dieser beiden Faktoren

Abb. 11: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol), der Patienten mit einer kombinierten Hepatitis B und C Infektion (Hep. B/C) und der Patienten mit einer kombinierten Hepatitis B und C Infektion und erhöhtem Alkoholkonsum

Abb. 12: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alkohol) und Hepatitis B Infektion (Hep.B), der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum und Hepatitis C Infektion (Hep.C) sowie der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C)

Abb. 13: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.), der Patienten mit Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) und der Patienten mit Leberzirrhose und kombinierter Hepatitis B und C Infektion

Abb. 14: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.) und Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C)

Abb. 15: Vergleich der Anzahl der Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum (Alk.), Leberzirrhose (Zirrh.) und kombinierter Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/Hep.C) in unterschiedlichen Kombinationen dieser Faktoren

Abb. 16: Vergleich der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose (Zirrh.), erhöhtem Alkoholkonsum (Alk.) und Hepatitis B, C (Hep.B,C) bzw. kombinierter Hepatitis B und C (Hep. B/C) Infektion

Abb. 17: Anteil der Diabetiker und Nichtdiabetiker am Gesamtpatientengut mit n = 224

*Abb. 18: Verteilung der Diabetiker (D.m.) und Nichtdiabetiker (kein D.m.) auf die Altersgruppen 1-15 mit n = 217*

*Abb. 19: Verteilung der Raucher und Nichtraucher auf das Patientengut mit n = 224*

*Abb. 20: Anzahl der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung bzw. ohne Information zum AFP-Wert im Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Abb. 21: Anzahl der Patienten mit Hepatitis B, C bzw. kombinierter Hepatitis B und C (Hep.B,C bzw. Hep.B/C) Infektion innerhalb der Gruppe der Patienten mit AFP-Erhöhung mit n = 116*

*Abb. 22: Geschlechtsspezifische Verteilung der TNM-Stadien auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*



## Tabellenverzeichnis

*Tab. 1: Zahl der Tumorerkrankungen pro 100 000 Einwohner (Inzidenz) in Deutschland, Stand 2000 (1)*

*Tab. 2: mögliche Therapieverfahren beim Hepatozellulären Karzinom (93,4,37,43)*

*Tab. 3: TNM-Klassifikation Lebertumoren (UICC 1987)*

*Tab. 4: Altersverteilung der Patienten (Pat.) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf die Altersgruppen 1-15 mit n = 217*

*Tab. 5: Altersverteilung der männlichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit n = 182*

*Tab. 6: Altersverteilung der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit n = 35*

*Tab.7: Verteilung der Patienten mit/ ohne erhöhten Alkoholkonsum (Alkohol) und mit/ ohne Leberzirrhose auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 8: Verteilung der Patienten mit und ohne Hepatitis B bzw. C Infektion (Hep.B, Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 9: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep.B) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 10: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 11: Verteilung der Anzahl der Patienten mit und ohne Leberzirrhose und mit und ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 12: Verteilung der Diabetiker (D.m.) und Nichtdiabetiker (kein D.m.) auf die Altersgruppen 1-15 mit n = 217*

*Tab. 13: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Leberzirrhose (Zirrh.) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 14: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne erhöhten Alkoholkonsum (Alk.) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 15: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Hepatitis B Infektion (Hep.B) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 16: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne Hepatitis C Infektion (Hep.C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 17: Verteilung der Patienten mit und ohne AFP-Erhöhung (Erhöh.) bzw. ohne Angaben zum AFP-Wert (keine Information) und mit und ohne kombinierte Hepatitis B und C Infektion (Hep.B/C) auf das Gesamtpatientengut mit n = 224*

*Tab. 18: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über den Anteil der Patienten (Pat.) mit Leberzirrhose (Zirrh.) am HCC-Patientengut*

*Tab. 19: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über die Bedeutung des Hepatitis B Virus (Hep.B) in der HCC-Entwicklung*

*Tab. 20: Vergleich der Ergebnisse anderer Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie über die Bedeutung des Hepatitis C Virus (Hep.C) in der HCC-Entwicklung*

*Tab. 21: Geographische Variation des Hepatitis B und C Virus (Hep.B/C) bei HCC-Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie*

# Der Erhebungsbogen für Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

## Dokumentationsbogen Hepatozelluläres Karzinom

Patientennummer: \_\_\_\_\_

Patientenname: \_\_\_\_\_

Geburtsjahr: 19\_\_\_\_

### **I. Angaben zur Person**

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Geschlecht: männlich ( ) weiblich ( )

(Zutreffendes markieren)

Aufnahmegrund:

---

## II. Angaben zur Tumorerkrankung HCC

### Allgemeines:

Datum der Erstdiagnose: 19 \_\_\_\_\_

Bisherige OPs: \_\_\_\_\_

(Anzahl und Art der OPs)

Bisherige Interventionen: \_\_\_\_\_

Liegedauer postoperativ: \_\_\_\_\_

Besonderheiten: \_\_\_\_\_

Komplikationen: \_\_\_\_\_

Bisherige Therapie: \_\_\_\_\_

Andere Tumorerkrankungen: \_\_\_\_\_

### Ausdehnung des Tumors:

Betroffene Leberlappen: \_\_\_\_\_

Betroffene Lebersegmente: \_\_\_\_\_

(X) : wenn zutreffend

( ) : wenn nicht zutreffend

Solitärer Tumor ( )    mehrere Herde ( ),  
wenn zutreffend, wieviele: \_\_\_\_\_

Größe des Solitär tumors: \_\_\_\_\_

Größe der Herde: \_\_\_\_\_

Gefäßinvasion: ja ( )    nein ( )    keine Information ( )

Befall eines größeren Asts

der V. Portae ja ( ) nein ( )

der Vv. Hepaticae ja ( ) nein ( )

Lymphknoten betroffen: ja ( ) nein ( ) keine Information ( )

Metastasen vorhanden: ja ( ) nein ( ) keine Information ( )

TNM-Status: \_\_\_\_\_

### III. Angaben zu Vorerkrankungen

(X) : wenn zutreffend

( ) : wenn nicht zutreffend

Hepatitis B ( )

Hepatitis C ( )

Hepatitis A ( )

Leberzirrhose ( )

Diabetes mell. ( )

Tyrosinose ( )

Port. Hypertonie ( )

Hyperlipoproteinämie ( )

Andere ( ),

wenn zutreffend, welche: \_\_\_\_\_

#### IV. Angaben zu den Lebensgewohnheiten

(X) : wenn zutreffend

( ) : wenn nicht zutreffend

##### Nikotin:

Nie: ( )

Gelegentlich oder häufig, Anzahl der Monate:

Nikotinkonsum > 5 Zigaretten/Woche ( )

Nikotinkonsum < 5 Zigaretten/ Woche ( )

##### Alkoholkonsum:

Kein/ Seltener Alkoholkonsum ( )

Regelmässiger oder häufiger Alkoholkonsum:

Erhöhter Alkoholkonsum ( )

Kein erhöhter Alkoholkonsum ( )

##### Medikamente:

Orale Kontrazeptiva ( )

Andere ( ), \_\_\_\_\_

Anderes, wie z. B. ausgeprägte Aflatoxinexposition: \_\_\_\_\_

Evtl. Heimatland, Anzahl dort verbrachter Lebensjahre: \_\_\_\_\_

#### V. Laborwerte präinterventionell

Alphafetoprotein:

erhöht ( )    nicht erhöht ( )    keine Information ( )

CEA:

erhöht ( )    nicht erhöht ( )    keine Information ( )

CA 19-9:

erhöht ( )    nicht erhöht ( )    keine Information ( )

Ammoniak:

erhöht ( )    nicht erhöht ( )    keine Information ( )

## VI. Zustand des Patienten bei Entlassung

: zutreffend

: nicht zutreffend

keine Info

lebt, keine weitere Info

lebt, geheilt

lebt, transplantiert

lebt, persistierendes Leiden

verstorben an primärem Leiden

verstorben durch iatrogene/ postoperative Kompl.

verstorben durch andere Gründe

## **DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Viebahn für die freundliche Überlassung des Themas und für seine tatkräftige Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dr. T. Kratt, dessen engagierte und hervorragende Betreuung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat und der mir auch außerhalb meiner Promotion in vielen Dingen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. K. Dietz und Herrn Dr. G. Blumenstock, die mich mit großem Engagement bei statistischen Fragestellungen betreuten.

Auch an die Damen und Herren des Aktenarchivs der Universitätsklinik Tübingen geht ein großes Lob für ihre Geduld.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt abschließend meiner Mutter, Frau Rosmarie Schwetlick, sowie Frau Lucia Joel, Frau Claudia Mack, Frau Christina Brandmann, Frau Coscina Weining und Herrn Oskar Weining-Klemm, Frau Maria Jasper, Herrn Erik Judt und Herrn Stefan Dully für ihre Unterstützung und aufmunternden Worte während der Fertigstellung meiner Promotion.



## **LEBENS LAUF**

### **Persönliche Daten:**

Name: Schwetlick  
Vorname: Regina  
Geburtsdatum: 18.11.1976  
Geburtsort: Stuttgart

### **Schule:**

1983-1987 Grundschule Ludwigsburg-Hoheneck  
1987-1996 Goethe-Gymnasiums Ludwigsburg  
1996 Abitur

### **Studium:**

1996 Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen  
03/1997 Ärztliche Vorprüfung in Tübingen  
03/2000 Erste Ärztliche Prüfung in Tübingen  
09/2002 Zweite Ärztliche Prüfung in Tübingen  
10/2002-09/2003 Praktisches Jahr in den Städtischen Kliniken Esslingen a.N. und im Hospital C.A.Marin in Quito/Ecuador  
11/2003 Dritte Ärztliche Prüfung in Esslingen a.N.  
  
seit 07/2004 Ärztin im Praktikum in der Neurologischen Klinik, Bürgerhospital, Klinikum Stuttgart