

**Aus der Klinik für Radiologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Internationaler Vergleich von Behandlungsstrategien hepatozellulärer
Karzinome mittels transarterieller Chemoembolisation – eine japanisch-
deutsche Erfahrung

International comparison of different TACE treatment strategies in
hepatocellular carcinoma – a Japanese-German experience

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nina Laetitia Rauer

aus München

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Abstract	6
Abstract	7
1 Einleitung	8
1.1 Epidemiologie	8
1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren	10
1.3 Klinik und Diagnostik	11
1.3.1 Klinik	11
1.3.2 Bildgebende Verfahren	12
1.3.2.1 Sonographie	13
1.3.2.2 CT und MRT ohne Kontrastmittel	14
1.3.2.3 CT und MRT mit Kontrastmittel	15
1.3.3 Prävention	15
1.3.4 Klassifikation	16
1.4 Therapieformen	20
1.4.1 Resektion	20
1.4.2 Transplantation	21
1.4.3 Ablative Verfahren	21
1.4.4 Transarterielle Chemoembolisation	23
1.4.5 Systemische Therapien	26
1.4.6 Therapieansprechen	27
1.5 Fragestellung	27
2 Methoden und Materialien	28
2.1 Ethikantrag und Genehmigung	28
2.2 Studiendesign	28
2.2.1 Nachsorge	29
2.2.2 Definition	29
2.3 Patientenselektion	30
2.3.1 Deutsche Kohorte	30
2.3.2 Japanische Kohorte	31
2.4 Datenerhebung	32
2.5 TACE-Durchführung	32
2.5.1 Deutsche Kohorte	32
2.5.2 Japanische Kohorte	33
2.5.3 Leber- und Tumorummetrie	35
2.6 Statistik	38
3 Ergebnisse	38
3.1 Beschreibung der Patientenkohorte	38
3.1.1 Gesamt	38
3.1.2 Deutsche Kohorte	39
3.1.3 Japanische Kohorte	39
3.2 Auswertung des Gesamtüberlebens	40

3.2.1	Progressionsfreies Überleben.....	40
3.2.2	Gesamtüberleben	44
3.3	Risikoprofilanalyse.....	47
4	Diskussion.....	50
4.1	Hauptergebnisse im Vergleich mit der aktuellen Studienlage.....	50
4.1.1	BCLC Stadien	50
4.1.2	Risikoprofil	54
4.2	Tumorvolumetrie.....	58
4.3	Limitationen	58
5	Zusammenfassung und Ausblick	59
6	Literaturverzeichnis	62
7	Eidesstattliche Versicherung.....	74
8	Lebenslauf	76
9	Danksagung.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die regionale Variation der altersstandardisierten Inzidenz des HCC weltweit aus Globocan 2019.....	8
Abbildung 2: Die altersstandardisierte Inzidenz des HCC pro 100.000 Einwohner .	9
Abbildung 3: Modifizierte BCLC-Klassifikation.....	18
Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie des HCC von der japanischen Gesellschaft für Hepatologie.....	19
Abbildung 5: DSA der Leber	24
Abbildung 6: Patientenselektion der deutschen Kohorte	30
Abbildung 7: Patientenselektion der japanischen Kohorte	31
Abbildung 8: Palliative Indikation zur TACE bei HCC	33
Abbildung 9: Beispiel einer Ausmessung von zwei Tumorläsionen innerhalb einer MRT- Leberschicht (Programm: Visage Software Tool)	35
Abbildung 10: Darstellung eines 12 cm Ø HCC bei einem BCLC C Patienten	36
Abbildung 11: Illustration eines 12 cm Ø Tumors in einer Leber	36
Abbildung 12: Beispiel eines Patienten der deutschen Kohorte mit Indikation zur TACE im BCLC Stadium B	37
Abbildung 13: Beispiel eines BCLC A Stadium.....	37
Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben.....	40
Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben BCLC A.....	41
Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben BCLC B.....	41
Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben BCLC C	42
Abbildung 18: Gesamtüberleben	44
Abbildung 19: Gesamtüberleben BCLC A	45
Abbildung 20: Gesamtüberleben BCLC B	45
Abbildung 21: Gesamtüberleben BCLC C	46
Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
Tabelle 2: Signifikanzniveaus und p-Werte.....	49

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
∅	Durchmesser
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AL	Afterloading-Therapie
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BMI	Body Mass Index (Körpermaßindex)
CECT	Contrast enhanced CT (CT mit Kontrastmittel)
CEUS	Contrast enhanced ultrasound (Kontrastmittel unterstützter Ultraschall)
CT	Computertomographie
cTACE	Conventional TACE (Konventionnelle TACE)
DEB-TACE	Drug-eluting Beads –TACE
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAIC	Hepatische Arterielle Infusionschemotherapie
HBV	Hepatitis-B-Virusinfektion
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HKLC	Hong Kong Liver Cancer

HR	Hazard Ratio
JSH	Japan Society of Hepatology
KI	Konfidenzintervall
LT	Lebertransplantation
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Molecular Targeted Therapy (zielgerichtete molekulare Therapie)
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (nicht-alkoholische Steatohepatitis)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TLR	Tumor-Leber-Ratio
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulär endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Anmerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll zur sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Abstract

Sowohl in Europa als auch in Japan ist die Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) durch standardisierte Therapieempfehlungen der Expertengruppen festgelegt. Zweck dieser Studie war es, die unterschiedliche Herangehensweise an die transarterielle Chemoembolisation (TACE) in der Behandlung von HCC hinsichtlich ihrer Effektivität in Deutschland und Japan zu evaluieren. In dieser internationalen, retrospektiven und dualen Zentrumsstudie wurden insgesamt 94 Patienten eingeschlossen. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben (PFS/OS). Patientenkollektive wurden anhand der Barcelona Clinic Liver Classification (BCLC) gruppiert. Weiterhin wurde ein Risikoprofil evaluiert, welches Faktoren wie die körperliche Konstitution, Leber- und Nierenfunktion, Laborparameter und Tumor- bzw. Lebervolumetrie einschloss. Das PFS in der deutschen Kohorte betrug durchschnittlich 168 Tage versus 224 Tage in der japanischen Kohorte ($p=0,640$). Nach Subgruppierung in BCLC Stadien nivellierte sich dieser Unterschied auf ein nicht signifikantes Niveau ($p=0,160-429$). Das OS war in der japanischen Kohorte mit 856 Tagen signifikant länger als in der deutschen mit 303 Tagen ($p<0,001$). Im BCLC A Stadium war das OS der japanischen Kohorte ebenfalls deutlich höher als in der deutschen (1960 Tage versus 428 Tage; $p<0,001$), während die Unterschiede in den höheren Stadien nicht signifikant waren (BCLC B 785 Tage versus 330 Tage; $p=0,067$ und BCLC C 208 Tage versus 302 Tage; $p=0,186$). Hohes Alter, verringerte Leber-/Nierenfunktion und die geringere Leber/Tumor-Ratio korrelierten mit einem verringerten Überleben. Zusammenfassend scheint der Hauptunterschied in der Behandlung von HCC zwischen Europa und Japan die unterschiedliche Indikationsstellung für eine TACE zu sein, welche in Europa üblicherweise ab intermediären, nicht resektablen Tumorstadien indiziert ist, während die TACE in Japan in sämtlichen Tumorstadien angewendet wird. Erwartungsgemäß war das OS in der japanischen Kohorte länger. Beide Therapieansätze scheinen jedoch ähnlich effektiv zu sein, da sich das PFS zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant unterschied.

Abstract

In both Europe and Japan, expert groups developed standardized recommendations guidelines for the therapy of hepatocellular carcinoma (HCC). The aim of this study was to evaluate different approaches using trans-arterial chemoembolization (TACE) for the treatment of HCC in Germany and Japan with regards to therapeutic efficacy. A total of 94 patients were included in this international, retrospective dual-center study with respective primary endpoints of progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The stratification of patient-collectives was conducted in adherence to the Barcelona Clinic Liver Classification (BCLC) and was complemented with the addition of a comprehensive risk profile comprised of bodily constitution, liver and kidney function, blood work and both tumor- and liver volume-assessment. Statistical analysis revealed a non-significant difference in PFS with 168 days in the German cohort versus 224 days in the Japanese cohort ($p=0.640$). After stratifying patients into subcohorts in accordance with the BCLC-classification these differences still remained non-significant ($p=0.160-0.429$). OS was however significantly extended, with 856 days for Japanese patients versus 303 days for German patients ($p<0.001$). While this result could be replicated for patients in the BCLC A cohort with 1960 days for the Japanese and 428 days for the German cohort ($p<0.001$), survival rates in the BCLC B (785 days versus 330 days; $p=0.067$) and BCLC C (208 days versus 302 days; $p=0.186$) groups did not differ significantly. The performed Cox Regression analysis revealed a correlation between senescence, liver and kidney function, the liver-tumor-ratio and a shortened survival. These results implicate a measurable effect of the differences in application of TACE-therapy in Europe and Japan. While the indication for TACE for European patients is mostly confined to treatment of inoperable HCC in intermediate stages, TACE in Japan is widely used amongst all stages of HCC which, lead to an improved OS for these patients. Finally, both techniques show comparable results regarding PFS, which implicates similar effectivity in preventing progress of the disease.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den häufigsten Krebsarten. Es ist weltweit die fünfthäufigste maligne Tumorform und die sechsthäufigste damit verbundene Todesursache [1]. In den westlichen Ländern wurde in den vergangenen Jahren eine erhebliche Zunahme der Inzidenz des HCC festgestellt [2]. Weltweit werden 85% der Erkrankungsfälle in den südostasiatischen Ländern (davon mehr als 50% in China) und afrikanischen Ländern unterhalb des Äquators diagnostiziert. Der Hauptgrund hierfür ist eine hohe Inzidenz chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen. In Japan, Europa und Nordamerika ist die HCC-Inzidenz deutlich niedriger [3]. In den Jahren zwischen 1990 und 2015 ist die Inzidenz der neu-diagnostizierten HCC um 75% gestiegen [4]. Während die altersstandardisierte Inzidenz in Regionen wie China und den Staaten der östlichen Subsahara Region um mehr als 20% gesunken ist, ist sie in Ländern wie den USA, Kanada, Australien, Neuseeland und den meisten europäischen Ländern angestiegen [4].

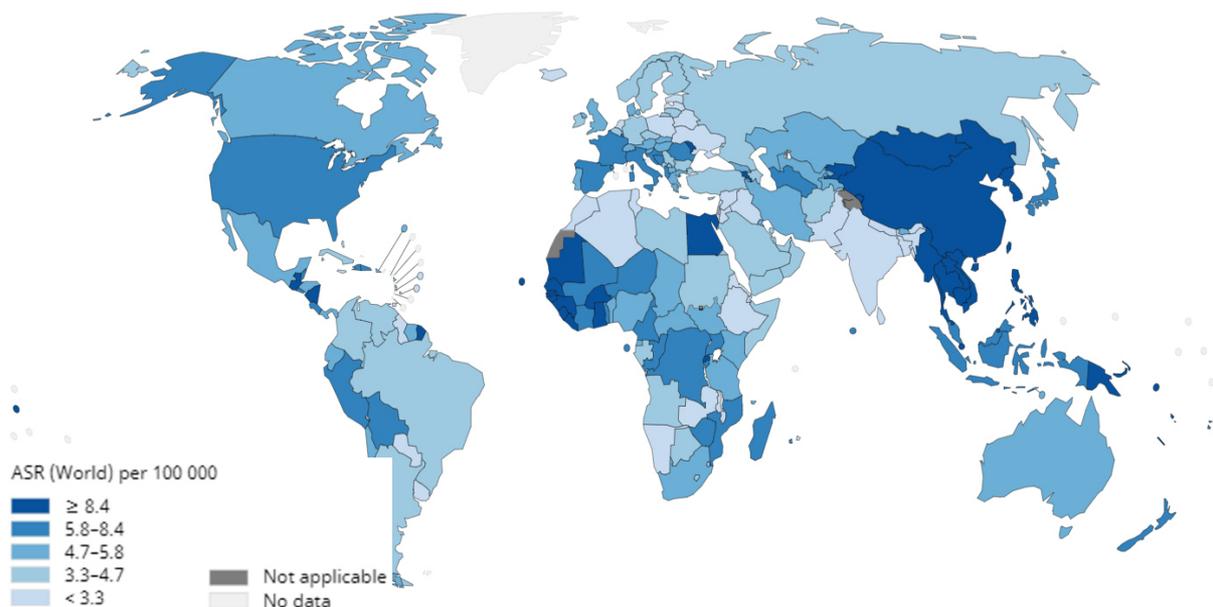


Abbildung 1: Die regionale Variation der altersstandardisierten Inzidenz des HCC weltweit aus Globocan 2019 [1]. Die Intensität der Farbe steigt proportional mit der Höhe der Inzidenz.

Mit fortschreitendem Alter steigt die Inzidenz des HCC und erreicht bei 70 Jahren ihr Maximum [5,6]. In Japan erreicht die HCC-Inzidenz bei Männern im Alter zwischen 70 und 79 Jahren ihren Höhepunkt. Bemerkenswert ist, dass dies bei der afrikanischen und chinesischen Bevölkerung nicht der Fall zu sein scheint. Dort treten HCC eher bei Jüngeren auf [7,8]. Das HCC wird bei Männern etwa doppelt so häufig diagnostiziert wie bei Frauen (Abb. 2) [1].

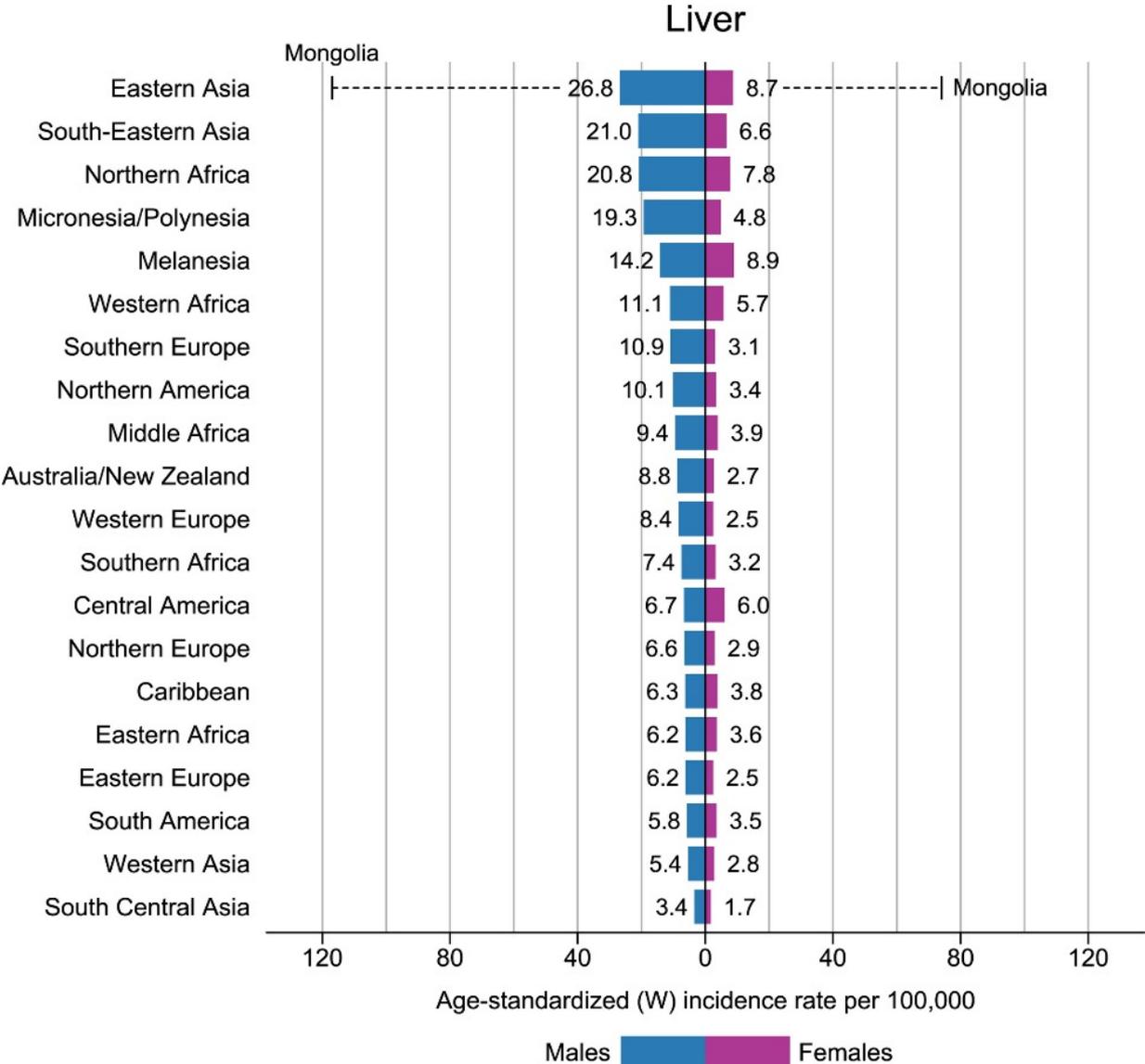


Abbildung 2: Die altersstandardisierte Inzidenz des HCC pro 100.000 Einwohner aus Globocan 2019 [1]

Während des letzten Jahrzehnts ist die HCC-Sterblichkeit bei Männern in den meisten europäischen Ländern angestiegen (Österreich, Deutschland, Griechenland, Dänemark, Portugal, Irland, Norwegen, Spanien, Schweiz und England), aber in anderen Ländern gesunken (Finnland, Frankreich, Italien, Niederlanden und Schweden). Dieser Unterschied kann durch die unterschiedliche Wertung diagnostischer Kriterien und deren Anwendung sowie der interindividuellen Geschwindigkeit der Adaptation neuerer, sensitiverer Richtlinien erklärt werden [9].

Ein weiterer Grund für die stetige Zunahme an HCC in den westlichen Ländern ist die gesteigerte Inzidenz nicht-alkoholischer Fettlebererkrankungen (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD). Letztere kann Ausdruck eines langzeitigen Diabetes mellitus und/oder Folge eines metabolischen Syndroms sein [10–13]. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass sich die NAFLD über die letzten Jahre zu einem relevanten Faktor bei der Entstehung des HCC entwickelt hat [14,15].

1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Leberzirrhose ist der entscheidende gesicherte Risikofaktor für die Entstehung des HCC. Allerdings sind Patienten ohne Leberzirrhose, dafür aber mit einer chronischen HBV-Infektion oder einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis ebenfalls als Hochrisikopatienten für die Entstehung eines HCC einzustufen [16]. Bei der HBV-Infektion ist nicht nur die Menge der HBV-DNA (Desoxyribonukleinsäure) im Serum [17] einer der wichtigsten Risikofaktoren, sondern auch die HBVe-Seropositivität [18] und der Genotyp C [19]. Laut dem epidemiologischen Bulletin vom Robert-Koch-Institut war im Jahre 2015 die HBV- Inzidenz in der West-Pazifik-Region und in Afrika mit 6 % weltweit am höchsten. Hier spielt die perinatale Übertragung die größte Rolle [20]. In Afrika und dem ostasiatischen Raum werden 60% der HCC durch Hepatitis B verursacht; im Vergleich dazu ist die Hepatitis B im westlichen Raum nur für 20% der HCC als ursächlich zu betrachten, da in diesem Bereich der Welt vornehmlich die chronische Hepatitis C als Auslöser des Leberkarzinoms zu werten ist [4].

Die zwei häufigsten Gründe in Deutschland an einem HCC zu erkranken sind eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) und ein pathologischer Alkoholabusus, welcher über Jahrzehnte erst zum Auftreten einer Zirrhose und

anschließend zum HCC führen kann [21]. Das Auftreten von HCC durch eine HCV-Infektion tritt ebenfalls mit einer zeitlichen Latenz von Jahren und Jahrzehnten auf und befand sich bis in den 1990er Jahren im Anstieg [22]. Aktuell werden durch neuere antivirale Behandlungsoptionen und einem rechtzeitigen Behandlungsbeginn eine Heilung der Erkrankung sowie das Verhindern von Spätfolgen, wie das HCC, ermöglicht [20].

Auch seltenere hereditäre Erkrankungen, wie zum Beispiel die Hämochromatose, ein Morbus Wilson, ein Alpha-1-Antitrypsinmangel, Autoimmunhepatitiden, Porphyrien und cholestatische Lebererkrankungen können Ursache eines HCC sein, spielen jedoch insgesamt eine untergeordnete Rolle. Ein wichtiger Co-Faktor für die Entwicklung eines HCC ist die ernährungsbedingte Exposition mit Aflatoxin B, ein vom Schimmelpilz *Aspergillus Flavus* produziertes Gift, welches meist Nüsse oder Getreide besiedelt und wiederum besonders in Teilen Afrikas und Asiens aus hygienischen Gründen von großer Bedeutung ist [23].

1.3 Klinik und Diagnostik

Vor der Erstellung eines Therapiekonzeptes muss der Tumor in Bezug auf seine Dignität und seine Lokalisation ausreichend gesichert sein. Darüber hinaus werden anhand der Gesamteinschätzung des Patienten und des Tumorausmaßes die Operabilität und die übrigen Therapieoptionen eingeschätzt.

1.3.1 Klinik

Patienten, die an einem HCC erkranken, zeigen zu allermeist keine pathognomonischen Symptome. Besonders in frühen Phasen der Erkrankung fehlt eine Symptomatik meist gänzlich. Allerdings steht klinisch, zumindest im Spätstadium nach Diagnosestellung, häufig eine schwere oder sogar dekompensierte Leberzirrhose im Vordergrund.

Hierbei kann es in fortgeschrittenen Stadien zu unspezifischen Symptomen wie Oberbauchbeschwerden (z.B. zu einem Druckgefühl im Oberbauch, welches durch die

Leberkapseldehnung verursacht wird), einem Gewichtsverlust, Inappetenz und einem Ikterus kommen. Dieser kann z.B. durch die Komprimierung der Gallengänge durch den Tumor entstehen. Spezifische pathologische Laborbefunde sind meist nicht zu erheben, allenfalls kann es zu unspezifisch erhöhten Transaminasen kommen. Eine weitere Bedeutung bei der Diagnostik des HCC hat die Erhebung des Alpha-1-Fetoproteins (AFP). Dieser Wert kann bei einer Leberzirrhose oder einer chronischen Hepatitis B und C im Rahmen des Screenings zur Früherkennung eines HCC genutzt werden, wird allerdings in den neuen S3-Leitlinien (Stand 2021) nur als Ergänzung zu einer Ultraschalldiagnostik empfohlen [24].

1.3.2 Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren sind essentieller Bestandteil der HCC-Diagnostik. Sie helfen nicht nur bei der Diagnose des Tumortyps, sondern ermöglichen auch das periinterventionelle Staging, bzw. einen Progress oder Therapieerfolg des HCC zu überprüfen. Zudem erlauben sie es, präzise Aussagen hinsichtlich des Tumorausmaßes und der Ausbreitung in Relation zu benachbarten Strukturen zu treffen. Die bildgebende Diagnostik stützt sich auf die Besonderheiten der Gefäßarchitektur und des dadurch veränderten Flussverhaltens von Kontrastmittel, die durch eine pathologisch veränderte Vaskulogenese während des Wachstums eines HCC bedingt werden [25].

Der Nachweis eines charakteristischen Perfusionsverhaltens kann mithilfe einer Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder einem Ultraschall (contrast enhanced ultrasound, CEUS) unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel gestellt werden. Die Diagnose eines HCC ist praktisch gesichert, wenn es in einer dieser Untersuchungen zunächst zu einer arteriellen Anreicherung von Kontrastmittel kommt, welche sich direkt im Anschluss durch ein Auswaschen des Kontrastmittels im Bereich des Tumors bis hin zu einer Umkehr der Kontrastierung in den nachfolgenden Phasen charakteristisch darstellen lässt [26,27]. Zumindest in der zirrhotischen Leber und bei Patienten mit einem anamnestischen Hochrisikoprofil reichen diese bildmorphologischen Kriterien aus, um auf Basis derer bereits Therapieentscheidungen zu treffen. Das spezifische Kontrastmittelverhalten suspekter Läsionen kann bereits ab einem Tumordurchmesser von ca. 1 cm gut nachgewiesen

werden [28,29]. Den sichersten Nachweis aller diagnostischer Methoden bringt weiterhin die Biopsie des Herdes. Da sie jedoch eine invasive Untersuchung darstellt, wird sie vor allem bei Patienten mit Verdacht auf HCC in einer nicht-zirrhatischen Leber empfohlen [27].

1.3.2.1 Sonographie

Dank der Sonographie ist je nach Güte des Gerätes und Fähigkeit des Untersuchers eine genaue Abbildung des Lebergewebes und der suspeziierten Läsion möglich, wobei die sonographische Untersuchung der Leber je nach Konstitution des Patienten stark eingeschränkt bis unmöglich sein kann. Die native B-Bild Sonographie ist daher nicht primär geeignet, ein HCC zu diagnostizieren oder zu monitoren. Im Ultraschall kann der Nachweis runder oder ovaler Läsionen, welche sowohl gleichmäßig, aber auch unregelmäßig konfiguriert sein können, wegweisend für die Diagnose eines HCC sein. Dabei können sie uninodulär, multifokal oder diffus auftreten. Zum übrigen Leberparenchym können sich diese Strukturen echoarm, echoreich oder isoechogen abgrenzen [30].

Der CEUS ist zur genauen Unterscheidung eines auffälligen Befundes durch den Nachweis einer charakteristischen arteriellen Hypervaskularisation mit einem späteren Wash-out geeignet. Gegenüber konventioneller Diagnostik mit CT und MRT-Aufnahmen ist der CEUS zumindest einigen Studien nach ebenbürtig und daher mitunter ausreichend geeignet, die Diagnose eines HCC eigenständig zu stellen [27,31]. Voraussetzungen für die Eignung sind ein modernes Ultraschallgerät mit hoher Auflösung und kontrastmittelspezifischer low-MI Software, neue, gut kontrastierende Kontrastmittel, die jeweilige Bolus-Injektionstechnik und eine ausreichende Anzahl von Aufnahmen. Es ist ebenfalls wichtig, die Phasen der arteriellen, portalvenösen und spätvenösen Kontrastmittelaufnahme nach Bolus-Injektion ausreichend zu dokumentieren, um eine Zuordnung der Perfusionsmuster sicher zu ermöglichen [27].

In einer multizentrischen, prospektiven DEGUM-Studie von *Strobel et al.* zur Kontrastmittelsonographie der Leber konnte eine diagnostische Treffsicherheit von 84,9% bei 269 histologisch gesicherten HCC erzielt werden [32]. Nachteilig für die

Güte der Untersuchungsergebnisse sind die der Methode inhärente, untersucherabhängige Expertise und Reproduzierbarkeit sowie die physiologischen Limitationen seitens der Patienten, wie zum Beispiel eine stark adipöse Konstitution oder ungünstige Tumorlokalisation [27].

1.3.2.2 CT und MRT ohne Kontrastmittel

Im Gegenteil zur Ultraschalluntersuchung ist der Vorteil einer CT-Untersuchung die Verfügbarkeit und Standardisierbarkeit der Untersuchung. Eine Schnittbilddiagnostik mithilfe von CT- oder MRT-Aufnahmen kann zur weiteren Differentialdiagnostik herangezogen werden, wenn im Ultraschall neue, fokale Leberläsionen entdeckt werden. Die Indikation für ein CT/MRT ist ebenfalls gegeben, wenn über mehrere Bluttests ein persistent erhöhtes AFP besteht, das AFP initial bei über 200ng/ml oder die AFP-L3-Fraktion (eine Lektin-reaktive Fraktion des AFP) über 15% liegen, selbst wenn in der Sonographie bisher keine tumorsuspekte Läsion detektiert wurde [33].

In nativen MRT-Aufnahmen der Leber sind hyperintense Areale in den T2-gewichteten bzw. hypointense Areale in den T1-gewichteten Sequenzen prinzipiell suspekt. Dysplastische Knoten oder niedriggradige HCC-Vorstufen erscheinen in den T2-gewichteten Sequenzen hypo- bis isointens und in den T1-gewichteten Aufnahmen hyperintens. Die Entscheidung, ob es sich bei der vorliegenden Läsion um eine Metastase oder ein HCC handelt, sollte jedoch unter Gabe von Kontrastmittel und, wie weiter oben erwähnt, in Zusammenschau mit den klinischen und den anamnestischen Angaben erfolgen [27].

In vielen Studien konnte demonstriert werden, dass das MRT im Vergleich zum CT eine höhere Sensitivität zeigt und eine Spezifität zwischen 85% und 100% aufweist [31]. Erwartungsgemäß sind diese Ergebnisse von der Größe des Tumors abhängig; gerade bei kleinen Läsionen unter 20 mm Durchmesser schneidet die MRT aufgrund ihres überlegenen Auflösungsverhaltens besser ab [34].

Die Detektionswahrscheinlichkeit der MRT bei tumorverdächtigen Läsionen dieser Größe ist mit 62% deutlich der Sensitivität von 48% der CT überlegen. Bei Läsionen, die größer als 20 mm sind, ist die Sensitivität beider Techniken allerdings nahezu ebenbürtig [35].

1.3.2.3 CT und MRT mit Kontrastmittel

Wie bereits erwähnt stützt sich die Robustheit der CT und MRT-Diagnostik mit Kontrastmittel auf den Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens von HCC-suspekten Veränderungen des Leberparenchyms. Das HCC reichert während der MRT-Aufnahme in den selben drei Phasen Kontrastmittel an, wie es analog in der CT-Aufnahme nach einer Bolusgabe von Kontrastmittel in der arteriellen, portalvenösen oder späten Phase angereichert wird. Auch in den aktuellen japanischen Leitlinien gab es keine Aktualisierung bezüglich der Charakterisierung von HCC in einer CT/MRT mit Kontrastmittel: beweisend gilt weiterhin eine arterielles Enhancement gefolgt von einem Kontrastmittel-Washout in der venösen Phase [33,36–39].

In zirrhotischen sowie nicht-zirrhotischen Lebern ist heutzutage ein genauerer Nachweis von Leberläsionen möglich. Hier hat vor allem der Einsatz von Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer Healthcare, Berlin) bei einer MRT die Darstellung der Läsionen signifikant verbessert [40]. So konnten zum Beispiel *Tsurusaki et al.* in ihrer Studie zur Güte der Bildgebung bei der Detektion von HCC der Gd-EOB-DTPA-basierten MRT eine deutlich höhere Sensitivität von 83% im Gegensatz zu den 70% konventioneller multiphasischer CT-Aufnahmen nachweisen ($p < 0,001$) [41,42]. Seit 2004 ist dieses Gadolinium-basierte, hepatozytenspezifische Kontrastmittel in Deutschland verfügbar [43].

1.3.3 Prävention

Das wichtigste Werkzeug in der Prävention von virogenen HCC ist die Primärprophylaxe durch die Impfung gegen Hepatitis B. Die World Health Organisation (WHO) empfiehlt die Impfung für alle Neugeborenen und Hochrisikogruppen, wie zum Beispiel Angestellte im Gesundheitswesen [44].

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose sollten nach internationalem Konsens alle sechs Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber und eine Bestimmung des AFP-Wertes im Serum erfolgen. Das gewählte Zeitintervall ist durch die Tumorverdopplungszeit determiniert [45]. Das regelmäßige Screening von Patienten mit Zirrhose auf das Vorliegen eines HCC ermöglicht die Detektion von Tumoren in

einem frühen Stadium und damit eine größere Chance, eine geeignete Therapie zu finden und somit eine Verlängerung der Überlebenszeit oder gar eine Ausheilung des Tumors zu erreichen [16,27]. Laut der aktualisierten, japanischen Leitlinien für Hepatologie aus dem Jahre 2019 wird Hochrisikopatienten empfohlen, sich alle sechs Monate einer Ultraschalluntersuchung, einer laborchemischen Messung des AFP-Wertes, des Gamma-Carboxy-Prothrombin-Wertes und der AFP-L3 Fraktion zu unterziehen. Bei extremen Hochrisikopatienten sollten diese Maßnahmen im Abstand von drei bis vier Monaten durchgeführt werden [33].

1.3.4 Klassifikation

Nach der Diagnosestellung ist die Klassifikation des HCC nicht nur relevant für die Prognose des Patienten, sondern auch für die Entscheidung, welche Behandlung die für den Zustand und die Prognose des Patienten bestmögliche Therapieoption darstellt. Außerdem unterstützt sie den Austausch von Informationen und die Gestaltung weiterer klinischer Studien mit vergleichbaren Kriterien.

Die hiesigen Leitlinien der Behandlung des HCC befürworten die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Klassifikation, welche sich auf die Einteilung des HCC in fünf Stadien stützt [16,27,34]. Sie ist das am häufigsten genutzte Modell für das Abschätzen der Prognose und für die jeweilige Therapieentscheidungen. Letztere richten sich nach der Anzahl und Größe der HCC-Knoten, einer bereits stattgehabten Gefäßinvasion, dem Leistungsstatus des Patienten sowie der Leberfunktion.

Ein HCC im Stadium 0 ist definiert als solitärer Tumor mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischer Metastasen. Außerdem sollte die verbleibende Leberfunktion kaum beeinträchtigt sein (Child-Pugh A) [34]. Im Stadium A werden Patienten eingeschlossen, die sich mit einem einzelnen Tumorherd mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm oder bis zu 3 Tumorknoten mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm präsentieren. Die kaum beeinträchtigte Leberfunktion ist auch hierbei wieder ein diskriminierendes Kriterium [34]. Patienten mit asymptomatischen, entsprechend einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 Stadium, multifokalem HCC ohne Gefäßinvasion oder extrahepatischen

Metastasen und einer Leberfunktion entsprechend einem Child-Pugh-Score von A oder B werden im Stadium B subsumiert [34].

Unter das bereits fortgeschrittene Stadium C fallen sämtliche Patienten, bei denen das HCC bereits symptomatisch geworden ist, sprich einem ECOG-Stadium 1-2, oder bei denen eine makroskopische Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasen nachgewiesen wurden. Die Leberfunktion sollte in diesem Stadium zumindest weiterhin leidlich vorhanden sein (Child-Pugh-Score A oder B) [34]. Das Endstadium (Stadium D) enthält Patienten, dessen Allgemeinzustand einem ECOG von mindesten 3 entsprechen, mit einer Child C Zirrhose, Gefäßeinbrüchen und Fernmetastasen. Das mediane Überleben beträgt drei bis vier Monate [34,46].

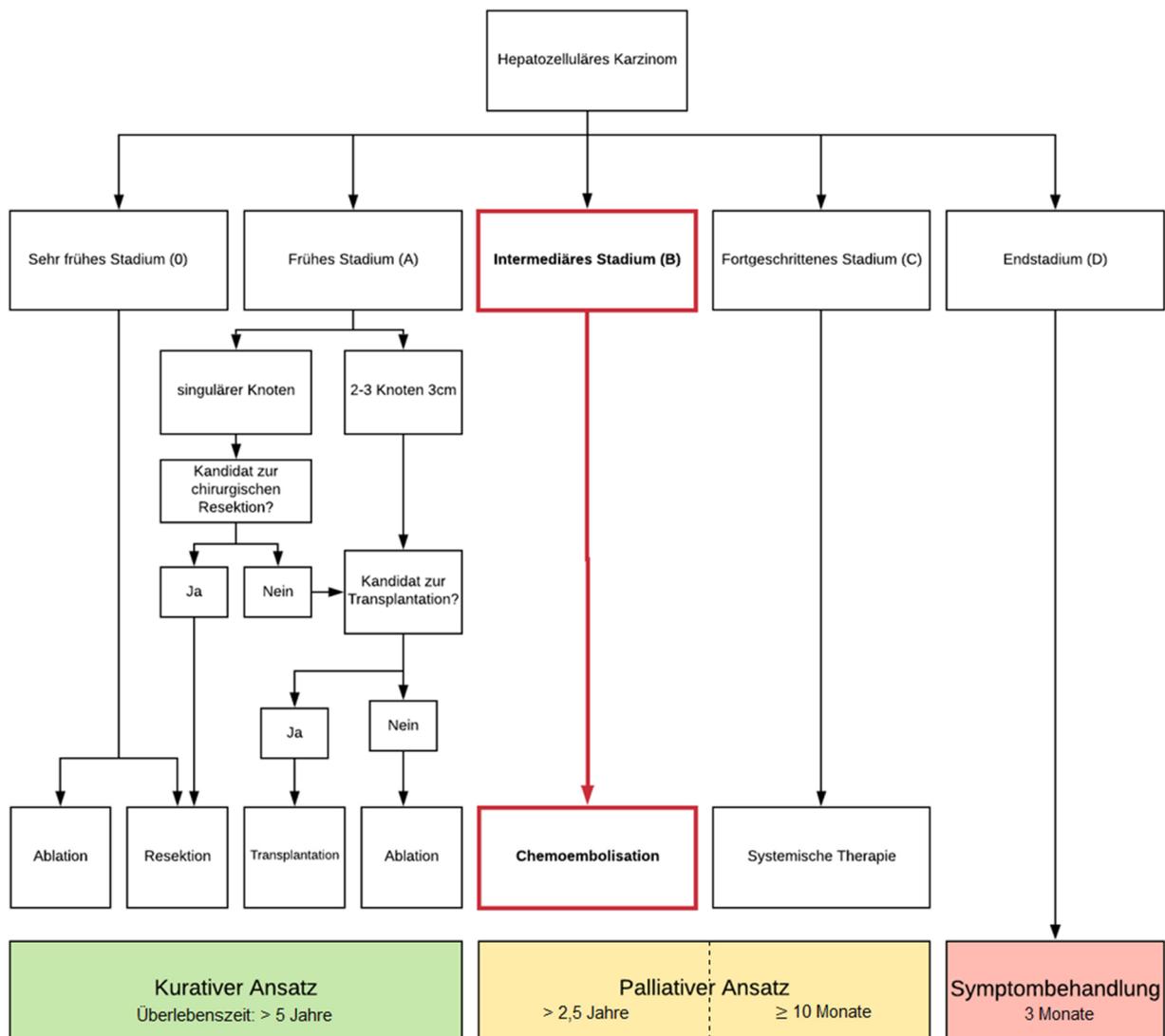


Abbildung 3: Modifizierte BCLC-Klassifikation

In rot markiert ist die Behandlung des BCLC Stadium B mit der Chemoembolisation, welche hier laut der EASL (European Association for the Study of the Liver) veröffentlichten BCLC – Klassifikation als therapeutischer Goldstandard empfohlen wird [34].

Diese Klassifikation ist dem Behandlungsschema der japanischen Gesellschaft für Hepatologie aus dem Jahre 2017 sehr ähnlich. Hierbei wurde folgender Algorithmus publiziert:

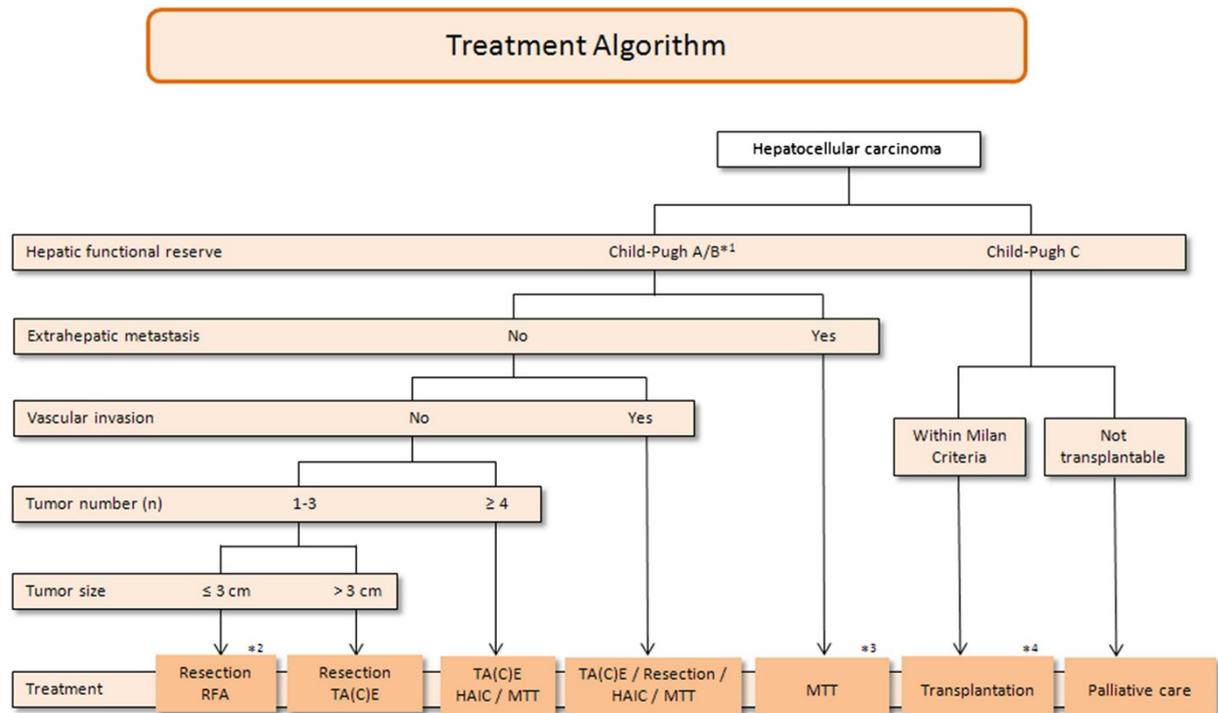


Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie des HCC von der japanischen Gesellschaft für Hepatologie [33]. Klinische Praxis Leitlinien für das HCC.

*1 Im Falle einer Hepatektomie ist die Einschätzung des Leberschadens empfohlen.

*2 Für einzelne Tumorherde ist die primäre Resektion des Tumors die empfohlene Therapieoption; eine Ablation kommt im Falle der Nicht-Resektabilität als weitere Option in Frage.

*3 Ausschließlich Patienten mit einer gut erhaltenen Leberfunktion (Child-Pugh A).

*4 Patienten mit Lebensalter von unter 65 Jahren.

HAIC (hepatische arterielle Infusionschemotherapie); MTT (molecular-targeted therapy); RFA (Radiofrequenzablation); TA(C)E (Transarterielle Chemoembolisation)

Hierbei fällt auf, dass auch die japanischen Leitlinien die Therapie des HCC in Abhängigkeit von der Leberfunktion, dem Vorhandensein extrahepatischer Metastasen, Gefäßinvasion, Tumoranzahl und Tumorgöße ableiten, die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) jedoch einen anderen Stellenwert einnimmt. Wie aus der Abbildung 4 zu entnehmen ist, wird sie nicht nur als zweiter Wahl bei einer kleineren Tumoranzahl (1-3 Tumore) und neben der chirurgischen Resektion empfohlen, sondern auch als Therapie erster Wahl bei einer größeren Tumoranzahl (4 oder mehr Tumore). Außerdem wird sie als Erstlinientherapie bei Patienten empfohlen, bei denen bereits eine makroskopische Infiltration venöser Gefäße durch den Tumor nachgewiesen werden konnte.

1.4 Therapieformen

Es stehen hauptsächlich drei kurative Therapieverfahren des HCC zur Verfügung. Dazu gehören die chirurgische Resektion, die orthotope Lebertransplantation (LT) und die Tumorablation, welche allerdings je nach Tumorgöße auch zu den palliativen Ansätzen gezählt werden kann [16,27,34,47,48]. In Abhängigkeit von Lage, Größe und Anzahl der Tumore, der Leberrestfunktion, dem Allgemeinzustand, Alter, Wunsch und ggf. Komorbiditäten des Patienten soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz (mit Vertretern aus der Onkologie, Gastroenterologie/Hepatology, Chirurgie, Pathologie, interventionellen Radiologie, Nuklearmedizin sowie Strahlentherapie) die individuelle, patientengerechte Therapie festgelegt werden.

1.4.1 Resektion

Die chirurgische Resektion gilt in Deutschland als Therapie der Wahl für Patienten ohne Vorhandensein einer zirrhotischen Leber [34]. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte die Indikation in Abhängigkeit von anderen Faktoren gestellt werden. Wichtig sind die Leberfunktion, die portale Hypertension sowie das Ausmaß der geplanten Hepatektomie, das zukünftige Leberrestvolumen und der Allgemeinzustand des Patienten [16,34,49]. Empfohlen wird die Resektion für solitäre Herde größer als 2 cm bei einer erhaltenen Leberfunktion und wenn ausreichendes Leberrestvolumen gewährleistet werden kann [34,50,51]. Neoadjuvante und adjuvante Therapien werden nicht empfohlen, da eine Verbesserung des Outcomes nicht demonstriert werden konnte [34,52,53].

Auch in den japanischen Leitlinien wird eine chirurgische Resektion als Erstlinientherapie für Patienten empfohlen, bei denen ein HCC mit einem bis drei Tumorherden diagnostiziert wurde [33]. Der Großteil der Patienten wird allerdings erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, bei welchem die Lage und Größe des Tumors, die Anzahl an Läsionen, eine Mitbeteiligung der vaskulären Strukturen oder die Funktion der Leber einen kurativen Therapieansatz ausschließen (siehe Mailand-Kriterien) [54].

1.4.2 Transplantation

Die LT ist derzeit die einzige potentiell kurative Therapie des HCC für ausgewählte Patienten mit Zirrhose, welche für eine chirurgische Resektion oder Ablation nicht geeignet sind [55]. Patienten mit einem primären HCC auf der Grundlage einer Zirrhose machen zurzeit circa 30-35% der Patienten auf der europäischen Warteliste für eine LT aus. Das HCC stellt neben NASH/NAFLD-bedingter Leberinsuffizienz die am schnellsten wachsende Indikation für eine LT dar [56].

Die LT ist Erstlinientherapie bei einem HCC, welches sich hinsichtlich seiner Dimensionen und Ausbreitung innerhalb der Mailand-Kriterien befindet. Die Mailand-Kriterien sind der Maßstab, nach welchem entschieden wird, ob eine LT indiziert, beziehungsweise kontraindiziert ist. Sie setzen voraus, dass es sich um eine einzelne Läsion mit einer Größe von unter 5 cm Durchmesser beziehungsweise weniger als drei Läsionen mit einem Durchmesser von unter 3 cm handelt, welche das Gefäßsystem noch nicht invadiert haben [34,57].

Laut den EASL-Guidelines dürfen Patienten, welche die Mailand-Kriterien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht erfüllen, durch eine andere zum Beispiel ablative Therapie oder TACE heruntergestuft werden, um durch die Schrumpfung der Tumormasse folglich doch die Kriterien der Mailand-Klassifikation zu erfüllen („*Downstaging*“). Patienten, die sich einer intermediären, neoadjuvanten Therapie unterziehen, um das Fortschreiten des Tumors in der Wartezeit bis zur Transplantation zu unterbinden, fallen in die Kategorie der überbrückenden Therapie („*Bridging*“) [34]. Eine Gefäßinvasion oder das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen gelten allerdings als eine strenge Kontraindikation für die LT [30].

1.4.3 Ablative Verfahren

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein thermisches Ablationsverfahren, bei dem der Tumor mithilfe von hochfrequentem Wechselstrom erhitzt wird, was zu einer lokalen Temperatursteigerung und letztendlich zu einer Koagulationsnekrose des Tumors führt. Das nun koagulierte, peritumorale Gewebe bildet eine Art nekrotischen Wall,

welcher protektive Eigenschaften hinsichtlich der Elimination kleinster bisher undetektierter Mikrometastasen aufweist.

Sie ist laut EASL-Guidelines der Standard in der Therapie von Läsionen des BCLC Stadiums 0 und A, sofern eine chirurgische Resektion nicht möglich ist. Bei sehr früh detektierten HCC des Stadiums 0 kann sie sogar trotz guter Operabilität als Erstlinientherapie durchgeführt werden.

Eine weitere Behandlung früher Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm ist die Injektion von ethanolbasierten Lösungen. Der Tumor wird dabei unter Lagekontrolle mittels Bildgebung mit einer Injektionskanüle perkutan punktiert, was in 90% der Anwendungen bei kleinen Tumoren in einer kompletten Nekrose des Tumors resultiert [58,59]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), des krankheitsfreien Überlebens und des Wiederauftretens des Tumors ist die RFA der perkutanen Ethanol-Injektionstherapie jedoch laut aktueller Studienlage überlegen [60–62].

Im Vergleich der RFA mit konventionellen, chirurgischen Verfahren zeigt sich bei solitären Läsionen unter 2 cm Durchmesser oder bei weniger als drei Läsionen mit einem Durchmesser von unter 3 cm bei beiden Verfahren eine gute Wirksamkeit. Das Radiofrequenzablationsverfahren ist hierbei aus ökonomischer Sicht das besser geeignete Verfahren und ist zusätzlich länger effektiv anwendbar, auch wenn es bereits zu einer nachweislichen Einschränkung der Leberfunktion gekommen ist [63]. Prognostische Faktoren wie zum Beispiel die Leberfunktion bei Diagnosestellung oder die Tumorgröße sind bei den verschiedenen ablativen Interventionen und dem chirurgischen Eingriff unterschiedlich gewichtet und sind nachweislich auch für die Tumorprogression höchstrelevant. So ist die Prognose nach einem chirurgischen Eingriff viel stärker durch die verbleibende Leberfunktion determiniert als bei der RFA, wohingegen die chirurgische Intervention in starkem Kontrast zur RFA auch mit steigenden Tumordurchmessern eine vergleichbare Effektivität beibehält [64].

Der Hauptfaktor für die Wahl der geeigneten Therapie ist jedoch stets die Lokalisation der Läsionen, da in der klinischen Praxis die Anzahl der HCC, die für beide Therapieoptionen ebenbürtig in Frage kommt, gering ist [65].

1.4.4 Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE ist weltweit die häufigste primäre Therapie bei einem inoperablen HCC [66,67] und ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit diagnostiziertem HCC im Stadium B der BCLC-Klassifikation [34]. Ziel dieser Maßnahme ist es, das Fortschreiten des Tumorwachstums so lange wie möglich zu verhindern und die damit verbundenen Symptome des Patienten zu lindern.

Durch ihre Gefäßmuster lassen sich die HCC angiographisch innerhalb des Lebergewebes sehr gut abgrenzen. Das Prinzip der TACE ist, dass die intraarterielle Infusion von zytotoxischem Material, welches vorher mit einem Kontrastmittel (häufig Lipiodol) zu einer Emulsion gemischt wird und somit zu einer starken ischämischen und zytotoxischen Reaktion des Tumors führt. Da das gesunde Gewebe um den Tumor neben der arteriellen Perfusion auch über das portalvenöse System versorgt wird, entsteht hier nur ein begrenzter Zellschaden. Die gesunde Leber erhält etwa 75% ihrer Blutversorgung über die Vena portae und circa 25% über die Arteria hepatica [68,69]. Primäre und sekundäre Tumore der Leber werden hingegen ausschließlich bis zu 90-95% über die Arteria hepatica perfundiert [69,70]. Die regionale Chemotherapie kann höhere lokale Zytostatikakonzentrationen im Tumor erreichen und gleichzeitig systemische Nebenwirkungen vermindern. Dadurch wird eine längere zeitliche Wirksamkeit der Chemotherapie erreicht [34,71]. Nach Palpation der Arteria femoralis, erfolgt in Deutschland eine Lokalanästhesie mit beispielsweise Lidocain. Unter lokaler Betäubung erfolgt eine kleine kutane Stichinzision und es wird mit der Nadel durch die Vorderwand der Arterie gedrungen. Im nächsten Schritt wird in die A. femoralis eine Punktionskanüle eingeführt, bis pulsierendes Blut heraustritt. Über die nun liegende Kanüle wird der Führungsdraht vorgeschoben und schließlich die Katheterschleuse mit dem innenliegenden Dilatator [72]. Nach einer orientierenden Zöliakographie und einer Mesentericografie erfolgt die selektive Sondierung und Darstellung der A. hepatica dextra. Nach der TACE erfolgt häufig die superselektive Embolisation mit Contour-Partikel der Größe 150-250/250-355 Micrometer. Zum Abschluss erhält der Patient einen Druckverband.

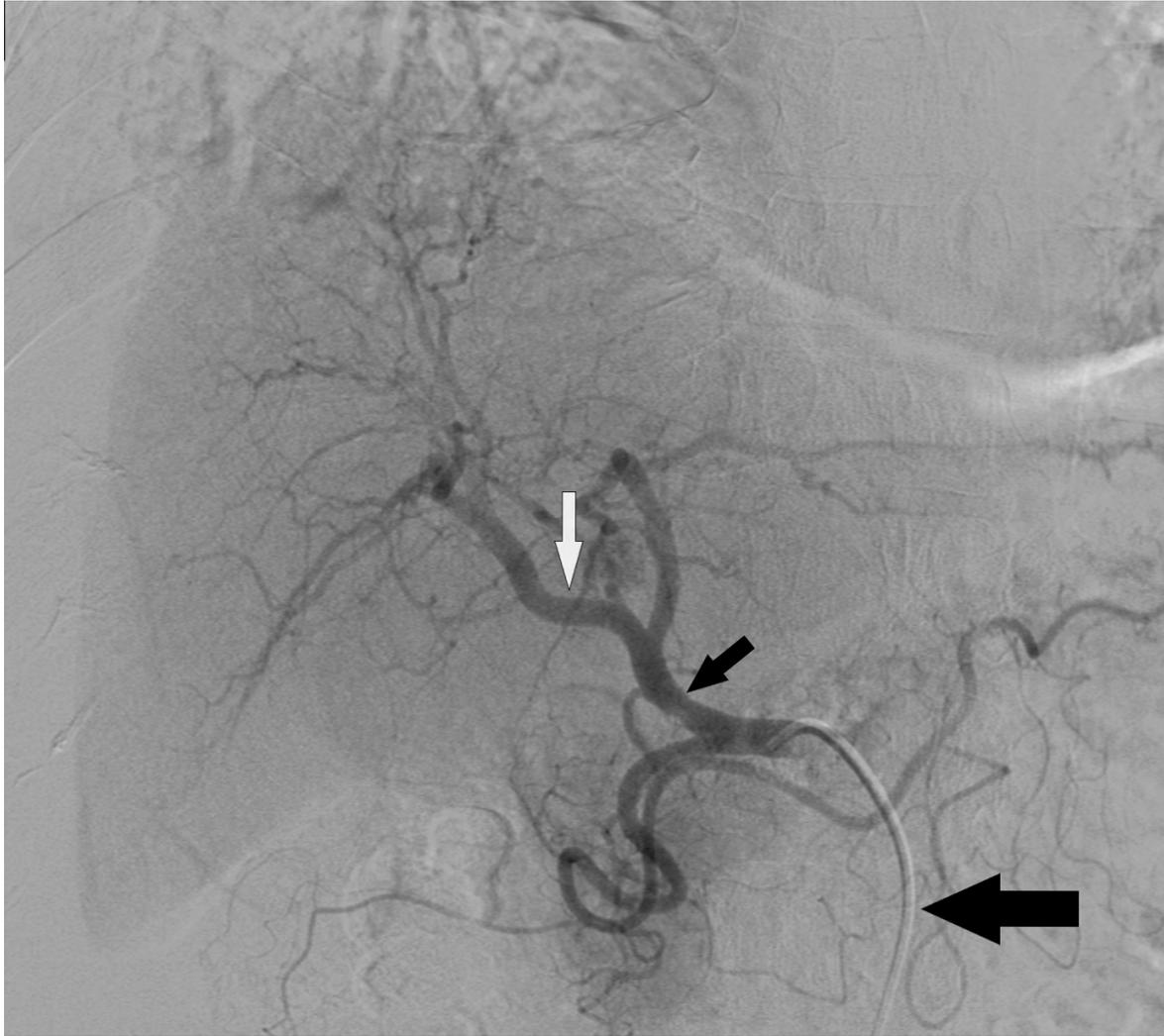


Abbildung 5: DSA der Leber

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zeigt den vorgeschobenen Katheter (schwarzer dicker Pfeil) bis zur A. hepatica communis. Diese wird dann zur A. hepatica propria (schwarzer dünner Pfeil) und zweigt sich dann in die A. hepatica dextra (weißer Pfeil) und in die A. hepatica sinistra auf.

In der HCC-Therapie kommt es zur Anwendung verschiedener Varianten der TACE: Zum einen gibt es die konventionelle TACE (conventional TACE, cTACE), bei welcher mithilfe eines Katheters eine Emulsion aus Chemotherapeutikum und lipophilem Partikelembolisat (Lipiodol) in das tumorversorgende Gefäß injiziert und es folglich verschließt.

Eine Weiterentwicklung der cTACE ist die „Drug-eluting Beads (DEB)“-TACE, bei welcher mit Doxorubicin geladene, sphärische Mikropartikel genutzt werden. Diese Methode wurde zur Vereinfachung der Prozedur, zur Reduzierung der lokalen und gesamt-systemischen Doxorubicin-Exposition und zum Erzielen von

Höchstkonzentrationen der Chemotherapeutika im Tumor mit adäquatem arteriellem Verschluss entwickelt [73–77].

Bei der DEB-TACE findet eine Reihe von Partikelgrößen Anwendung; weit verbreitet ist die Verwendung von sphärischen Mikropartikel der Größe 100-300 µm [78–81].

Weder für die cTACE, noch für die DEB-TACE konnten sowohl in prospektiven Studien als auch Metaanalysen letztlich maßgebliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das Tumoransprechen, dem PFS und dem OS nachgewiesen [82–84].

Eine der häufigsten Nebenwirkung einer TACE ist das Postembolisations-Syndrom, welches sich durch Bauchschmerzen, Fieber und schlimmstenfalls in einem Darmverschluss charakterisiert. In einem systematischen Review von 2016 wurde ermittelt, dass nach Anwendung einer cTACE bei 47,7% der Patienten ein Postembolisationssyndrom auftrat und bei 52% der Patienten zumindest ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme nachgewiesen werden konnte [82]. Die Erwartung, dass eine DEB-TACE mit einer geringeren Rate an unerwünschten Ereignissen einschließlich des Postembolisationssyndroms einhergehen würde, konnte allerdings weder in einer Metaanalyse noch in zwei prospektiven Studien bestätigt werden [82–84].

So zeigten sich bei Patienten mit DEB-TACE im Vergleich mit der cTACE häufiger lokoregionäre Komplikationen wie Verletzungen der Gallenblase, der abführenden Gallengänge sowie parenchymatöse Leberschäden. Die Rate an postinterventionellen Schmerzen war bei einer DEB-TACE allerdings geringer [83].

Eine klare Evidenz für die Überlegenheit einer der TACE-Varianten gegenüber der anderen in Bezug auf Wirksamkeit und Patientensicherheit scheint somit bisher zumindest nicht eindeutig vorzuliegen

1.4.5 Systemische Therapien

Jahrelang stand für Patienten, die weder für eine Leberresektion noch für eine lokalablativ oder lokoregionäre Therapie geeignet waren, nur eine systemische Immuntherapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib zur Verfügung. Dieses Arzneimittel ist seit 2008 zugelassen und konnte in der SHARP-Studie eine Verlängerung des OS im Vergleich zum Placebo von 7,9 auf 10,7 Monate demonstrieren. Daher wurde es für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) und fortgeschrittenem HCC oder Progress nach lokoregionärer Therapie empfohlen [85]. Erst im Jahre 2018 erhielt ein neues Medikament in der systemischen Behandlung des HCC eine Marktzulassung: Lenvatinib, ein oraler Multikinaseinhibitor der neuen Generation. Die REFLECT Studie zeigte die Nichtunterlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib im OS mit 13,6 vs. 12,3 Monaten für Lenvatinib bzw. Sorafenib (Stand 2018) [86]. Diese Ergebnisse führten Anfang 2019 zur Zulassung des Medikaments durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) für Patienten deren HCC fortgeschritten ist oder nicht operativ entfernt werden kann [87]. Die Zulassung durch die EMA für den Tyrosinkinaseinhibitor Regorafenib für Patienten mit Progress unter Sorafenib erfolgte im August 2017, nachdem in der RESORCE-Studie das mediane OS bei Patienten mit Tumorprogress aber guter Verträglichkeit der Sorafenib-Therapie von 10,6 vs. 7,8 Monaten für Regorafenib bzw. Placebo erreicht werden konnte [88].

Im Januar 2019 wurde auch Cabozantinib als systemische Zweitlinientherapie von der EMA zugelassen. Im Rahmen der CELESTIAL Studie konnte für Patienten mit Tumorprogress nach Sorafenib-Therapie oder aber Intoleranz gegenüber Sorafenib eine Überlebenszeitverlängerung gegenüber Placebo von 10,2 vs. 8,0 Monaten gezeigt werden [89]. Für Patienten mit Tyrosinkinaseinhibitoren assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen und hohen AFP-Werten stellt der neue Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Rezeptor-2-Antikörper Ramucirumab eine Alternative dar. Als Zweitlinientherapie konnte er bei Patienten mit ungünstiger Prognose und bei denen die Sorafenib-Therapie versagte, die Überlebenszeit von 7,3 auf 8,5 Monate verlängern. Daher ist mit einer baldigen Zulassung zu rechnen [90,91].

1.4.6 Therapieansprechen

Zur Beurteilung des Therapieerfolges nach einer TACE werden zumeist die Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-Kriterien (mRECIST) genutzt. Diese fanden auch in der Evaluation des Therapieerfolges unserer Patienten Anwendung. Im Unterschied zu den klassischen Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-kriterien (RECIST) beurteilen die mRECIST-Kriterien neben der morphologischen Tumorgöße ebenfalls die Tumurvitalität nach CT-Kriterien [92]. Hierbei wird zwischen vollständiger und partiellem Therapieerfolg unterschieden; eine vollständiges Therapieansprechen gilt somit, wenn in der arteriellen Verstärkung bildmorphologisch jegliche intrahepatischen Läsionen komplett verschwunden sind. Eine partielles Therapieansprechen gilt ab einer Reduktion von mindestens 30% der Summe der Durchmesser in vitalen Zielläsionen nach TACE im Vergleich zur initialen Summe der Läsions-Durchmesser. Ein Progress der Erkrankung ist dann gegeben, wenn die Summe der Durchmesser der Läsionen um mindestens 20% im Vergleich zum Ausgangswert zugenommen haben. Fälle, bei denen Läsionen nach erfolgter Therapie weder komplett, bzw. teilweise verschwinden, noch Progredienz zeigen, gelten als stabile Erkrankung [92].

1.5 Fragestellung

Zum Teil unterscheiden sich die Behandlungsalgorithmen in der Therapie des HCC grundlegend zwischen Europa (EASL-Kriterien) und Japan (JSH-Consensus), obwohl beide hochorganisierte Fachverbände darstellen und bis ins Detail ausgearbeitete Behandlungsrichtlinien veröffentlichen. Ziel dieser retrospektiven Studie ist der Vergleich zweier Patientengruppen. Hierfür wurde im Rahmen der vorliegenden dualen Centerstudie an unserem Institut, der Klinik für Radiologie an der Charité – Universitätsmedizin, eine Kohorte erstellt und ausgewertet. Diese Kohorte wird im Anschluss mit einer Kohorte aus der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum in Kobe in Japan verglichen. Die Daten werden nach Zusammenführung vollanonymisiert ausgewertet. Neben dem generellen Gesamt- und dem progressionsfreien Überleben soll der Einfluss verschiedener Parameter auf die Überlebensraten untersucht werden.

Neben kategorialen Unterscheidungsmerkmalen wie Alter, Geschlecht und Konstitution werden vor allem Parameter untersucht, die als Surrogatparameter für die Leberfunktion fungieren und Tumor- und Lebervolumen an sich verglichen. Hierzu werden mit Hilfe semi-automatischer Messprogramme die Tumore und Lebern einzeln volumetriert und in Relation gesetzt. Die Erkenntnisse der Studie sollen dazu führen, bessere Konzepte der interventionellen Therapie des HCC zu generieren und damit einen Impuls zu setzen, weitere internationale Vergleichsstudien durchzuführen und damit einen breiteren, internationalen Therapiekonsens zu fördern.

2 Methoden und Materialien

2.1 Ethikantrag und Genehmigung

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland mit der Nummer EA4/126/19 und von der Ethikkommission der Universitätsklinik in Kobe, Japan mit der Nummer 190173 genehmigt.

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit entspricht einer retrospektiven dualen Centerstudie. In die statistische Auswertung wurden insgesamt 94 Patienten mit einem bilddiagnostischen diagnostizierten HCC eingeschlossen. Die 44 Patienten der deutschen Kohorte wurden in dem Zeitraum von September 2010 bis Mai 2019 mit einem HCC diagnostiziert und daraufhin in der Medizinischen Klinik für Radiologie an der Charité in Berlin behandelt. Die 50 Patienten der japanischen Kohorte wurden in dem zweiten Center, der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum in Kobe in Japan, im Zeitraum von Januar 2017 bis Januar 2018 mit einer TACE therapiert.

Alle 94 Patienten wurden anhand ihres BCLC-Stadiums klassifiziert. Die Indikation zur TACE wurde im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt. Die

primären Endpunkte dieser Studie waren das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) und das progressionsfreie Überleben (Progression free survival, PFS). Das Studienprotokoll ist mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1975 konform.

2.2.1 Nachsorge

Der erste Zeitpunkt wurde durch das Datum des präinterventionellen MRT- bzw. CT-Bildes vor TACE festgelegt. Sämtliche Patienten wurden in ein umfassendes Nachsorgekonzept eingebunden, welches aus klinischen Untersuchungen und der Anfertigung einer Gd-EOB-DTPA MRT-Bilderserie, bzw. einer multiphasisch kontrastverstärkten CT im Abstand von acht Wochen und konsekutiv im Abstand von drei Monaten nach Intervention bestand. Zusätzlich wurde halbjährlich eine CT des Thorax angefertigt.

2.2.2 Definition

Die Ansprechrate der Tumore wurde mithilfe des „Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (mRECIST) Protokolls validiert. Das PFS wurde definiert durch das Datum der ersten TACE bis zum Auftreten eines ersten intra- oder extrahepatischen Tumorfortschreitens. Als OS wurde das Intervall zwischen der ersten TACE und dem Todestag definiert.

2.3 Patientenselektion

2.3.1 Deutsche Kohorte

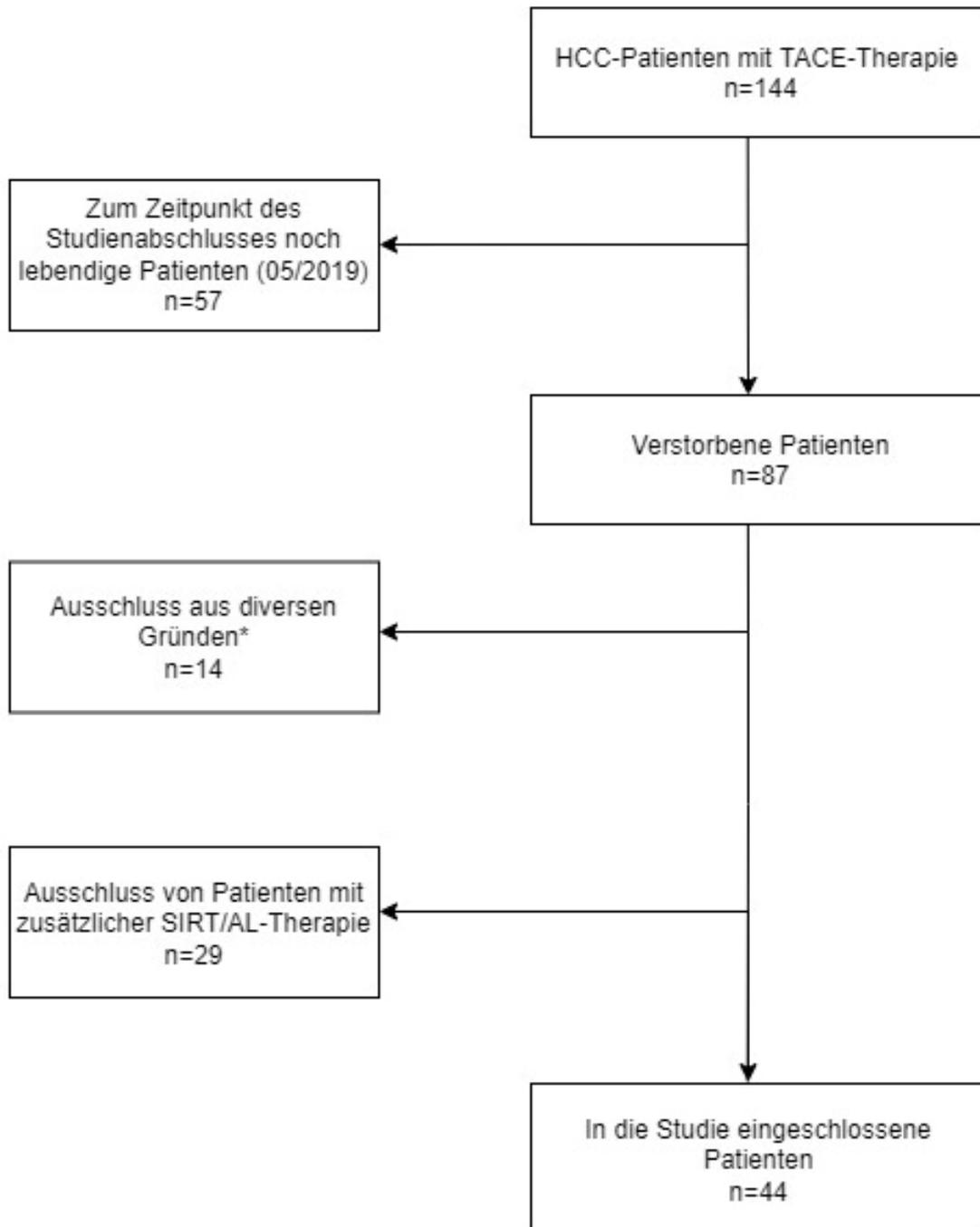


Abbildung 6: Patientenselektion der deutschen Kohorte

*diverse Gründe: Patienten mit Lebermetastasen durch ein kolorektales Karzinom, Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom, Patienten mit unzureichenden Daten, Patienten mit unklaren Therapieregimen, Patienten mit abgesagten TACE-Terminen, Patienten mit Weiterbehandlung im Ausland. AL (Afterloading-Therapie); SIRT (Selektive Interne Radiotherapie)

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren, dass die Patienten ein HCC hatten, dieses ausschließlich mit einer TACE behandelt worden war und sie bis September 2019 verstorben sein mussten.

2.3.2 Japanische Kohorte

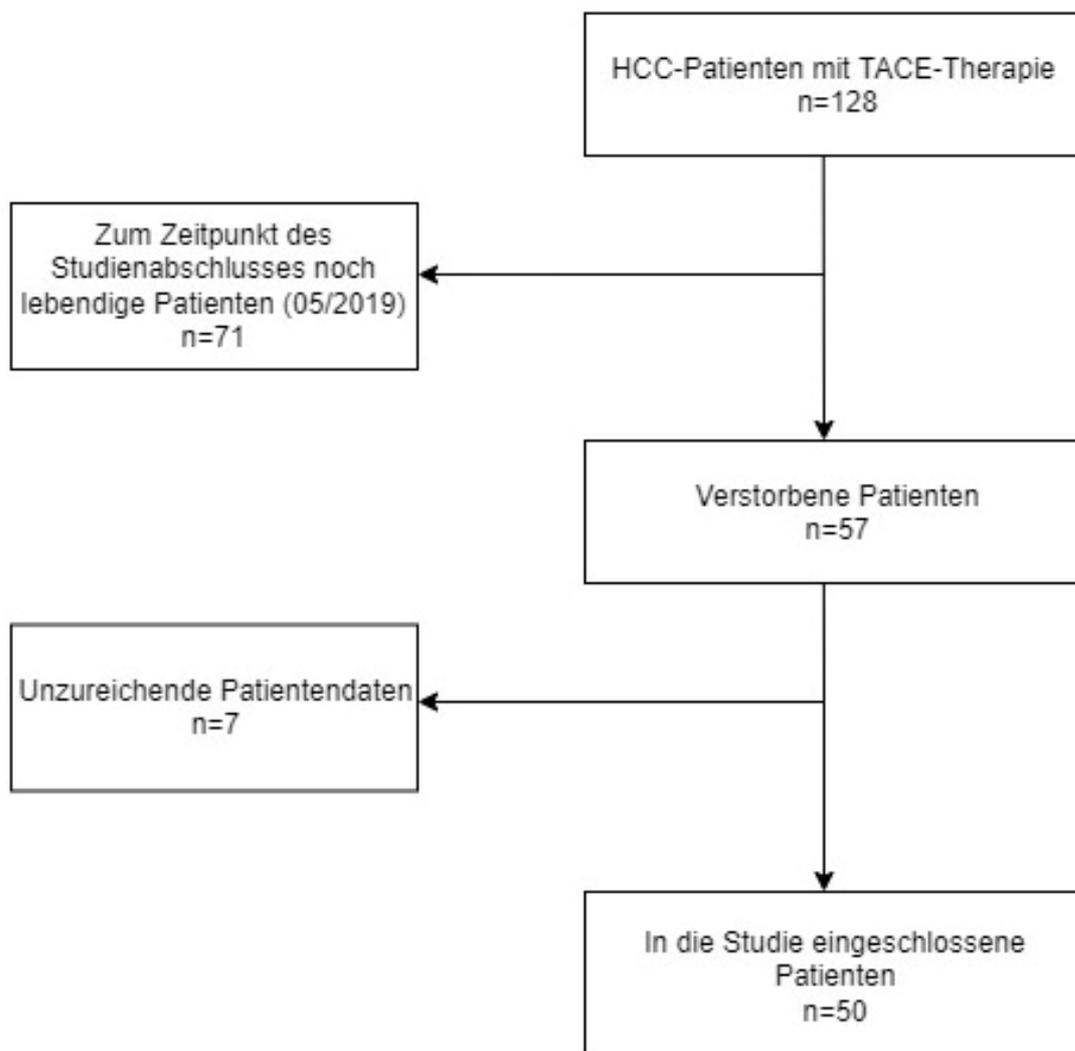


Abbildung 7: Patientenselektion der japanischen Kohorte

Für die japanische Kohorte galten die gleichen Einschlusskriterien: Patienten waren an einem HCC erkrankt und wurden ausschließlich mit einer TACE behandelt. Außerdem mussten alle Patienten bis September 2019 verstorben sein.

2.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mittels elektronisch hinterlegter Patientendaten aus dem klinischen Dokumentationsprogramm / den radiologischen Informationssystemen (Ris). Die erhobenen Daten umfassten einerseits pseudonymisierte Informationen zum Patienten, wie z.B. die randomisierte ID, das Alter, das Geschlecht, den Zeitpunkt der Erstdiagnose, das Vorliegen einer Zirrhose, den Leistungsstatus des Patienten (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), die Körperkonstitution mit Körpergröße, Körpergewicht und Körpermaßindex (Body Mass Index, BMI). Weiterhin wurde das Vorliegen einer Zirrhose erfasst und die über die Leberfunktion aufschlussgebenden Leberparameter wie der AFP-Wert, der Albumin-Wert und der Bilirubin-Wert [34,93]. Außerdem wurden zwei Bewertungssysteme der Leberfunktion erhoben: der Child-Pugh-Score und der ALBI-Score [94,95]. Auch wurden die Nierenfunktionswerte, Kreatinin und die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erhoben. Mit dem Erfassen der genannten Parameter konnte für jeden Patienten ein umfassendes, individuelles Risikoprofil erstellt werden.

2.5 TACE-Durchführung

2.5.1 Deutsche Kohorte

Alle TACE-Prozeduren wurden nach Entscheidung der jeweiligen Tumorkonferenz entweder als cTACE oder DEB-TACE unter sterilen Bedingungen und mit Verwendung DSA-Verfahren von erfahrenen interventionellen Radiologen durchgeführt. Zusätzlich zur Lokalanästhesie wurde bei Bedarf eine milde Sedierung durch venöse Injektion von 2-3 mg Midazolam (Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) ermöglicht. Die superselektive Katheterisierung zuführender Arterien wurde daraufhin unter angiographischer Sicht zielgenau durchgeführt, nachdem ein diagnostischer Katheter wie z.B. 5-F Cobra (Radiofocus® Terumo, Leuven, Belgien) oder 5-F SOS Omni Selective 3 (Soft-Vu® Angiodynamics, Queensbury, USA) über die Arteria femoralis platziert wurde. Ein in die Arteria hepatica lokalisierter Mikrokatheter (Cantata® 2.5F oder Mikro-Ferret-18® 3-F, Cook Medical, Bjæyersko, Dänemark) ermöglichte nun die

superselektive Embolisation relevanter Gefäße. Im Falle einer cTACE wurden die Patienten selektiv lobar bzw. segmental embolisiert, bei superselektiver TACE erfolgte die Embolisation subsegmental. Zur vollständigen Embolisation erfolgte in manchen Fällen eine superselektive Embolisation mit Contour-Partikeln. Die eigentliche Chemoembolisation geschah mit Emulsion eines 5:1-Gemisches aus Doxorubicin / Mitomycin B und Lipiodol (Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) in Maximaldosen von 50 mg Doxorubicin, 10 mg Mitomycin und 10 ml Lipiodol. Für die DEB-TACE wurden DC-Beads (BTG, London, Vereinigtes Königreich) mit 100-300 µm Durchmesser mit insgesamt 150 mg Doxorubicin geladen und appliziert. Die erfolgreich durchgeführte TACE wurde innerhalb von 24h mit einer nativ-CT verifiziert und je nach Indikation durch kontrastmittelverstärkte mehrphasige CT im Abstand von 6-8 Wochen wiederholt.

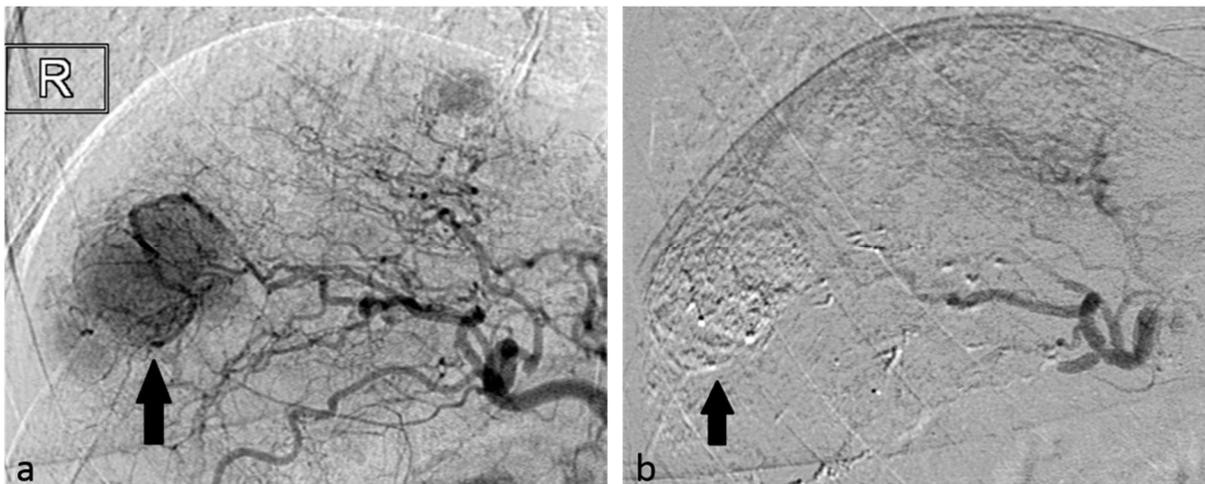


Abbildung 8: Palliative Indikation zur TACE bei HCC

a 64-jährige Patientin mit Child-B-Zirrhose und 3 cm Ø großem HCC in Segment 7. **b** HCC-Läsion nach der ersten TACE, post-Embolisation

Für die DEB-TACE wurden entweder 100-300µm DC-Beads (BTG, London, Vereinigtes Königreich) geladen mit insgesamt 150 mg Doxorubicin.

2.5.2 Japanische Kohorte

Die Wahl der jeweiligen Methode (cTACE oder DEB-TACE) wurde nach Abwägen der patientenspezifischen Faktoren wie Anzahl, Größe und Verteilung der Läsionen sowie der generellen Verfassung des Patienten und seiner Leberfunktion von

interventionellen Radiologen und Hepatologen determiniert. Patienten erhielten eine Behandlung mittels cTACE, wenn das bei ihnen diagnostizierte HCC weniger als vier Läsionen mit einem Durchmesser unter 7 cm aufwies; eine DEB-TACE wurde durchgeführt, wenn mehr als vier Läsionen mit einer Größe von 7 cm detektiert wurden, sowie wenn die Behandlung in mehr als einem Leberlappen angezeigt war [96].

Sämtliche Interventionen wurden von zertifizierten, interventionellen Radiologen mit einer Berufserfahrung von 14-18 Jahren in Lokalanästhesie mit 1,0%igem Procain durchgeführt. Über eine Schleuse in der Arteria femoralis communis wird ein Führungsdraht mit 0,035 Zoll Durchmesser eingebracht, über welchen ein geeigneter 4-F Katheter in den Truncus coeliacus oder die Arteria hepatica communis vorgeschoben wird. Ein Mikrokatheter kann von dort aus in koaxialer Technik unter angiographischer Kontrolle mittels jodhaltiger Kontrastmittel bis in die Tumorversorgenden Arterien vorgeschoben werden.

Bei der cTACE wurde ein Gemisch aus Epirubicin und Lipiodol (Guerbet, Paris, Frankreich) mit einer maximalen Konzentration von 50 mg Epirubicin und 8 ml Lipiodol verwendet. Die Embolisation der Arterien konnte mithilfe eines Gelatine-Schwammgemisches (Gelpart: Nippon-Kayaku, Tokyo, Japan) erreicht werden. Diese hochsensible Embolisation wurde zudem auch eingesetzt, um „parasitäre“ Gefäße im Bereich der Arteria phrenica inferior, der Intercoastalgefäße sowie der Arterien der Nierenkapsel zu embolisieren.

Für die DEB-TACE wurden entweder 100-300µm DC-Beads (BTG, London, Vereinigtes Königreich) mit 50 mg Epirubicin oder 50-100µm Hepasphere (Nippon-Kayaku, Tokyo, Japan) mit 50 mg fein zerstäubtem Cisplatin (IA-call; Nippon-Kayaku) verwendet [97]. Die Embolisation war abgeschlossen, sobald eine Stase der tumorversorgenden Gefäße bei erhaltener Durchblutung der segmentalen und lobären Arterien angiographisch nachgewiesen werden konnte. Die TACE wurde so lange wiederholt, bis die Indikation zur TACE nicht mehr gegeben war, die Läsionen nicht auf TACE ansprachen oder sich in den 3-4-monatigen Follow-up-CECT (kontrastmittelverstärkte CT, contrast enhanced CT/MRT-Aufnahmen ein Tumorrezidiv darstellen ließ.

2.5.3 Leber- und Tumorummetrie

Von allen Patienten wurden anhand der präinterventionellen CT-Aufnahmen oder MRT-Aufnahmen die Lebervolumina und die Tumorummetrie bestimmt. Hierfür wurden die Datensätze auf ein externes, semi-automatisches, bildbasiertes Programm Visage Software Tool (Visage Imaging/Pro Medicus Limited, Version 7.1.10) übertragen. Die Segmentierung erfolgte durch semi-automatische Umrandung des jeweiligen Zielvolumens in jeder Schichtaufnahme. Das Zielvolumen konnte dann aus der dreidimensionalen Rekonstruktion der Schichten ermittelt werden. Es wurde das Volumen der Tumore sowie das der Lebern jedes einzelnen Patienten im Konsensus gemessen (N.R. T.A.A).

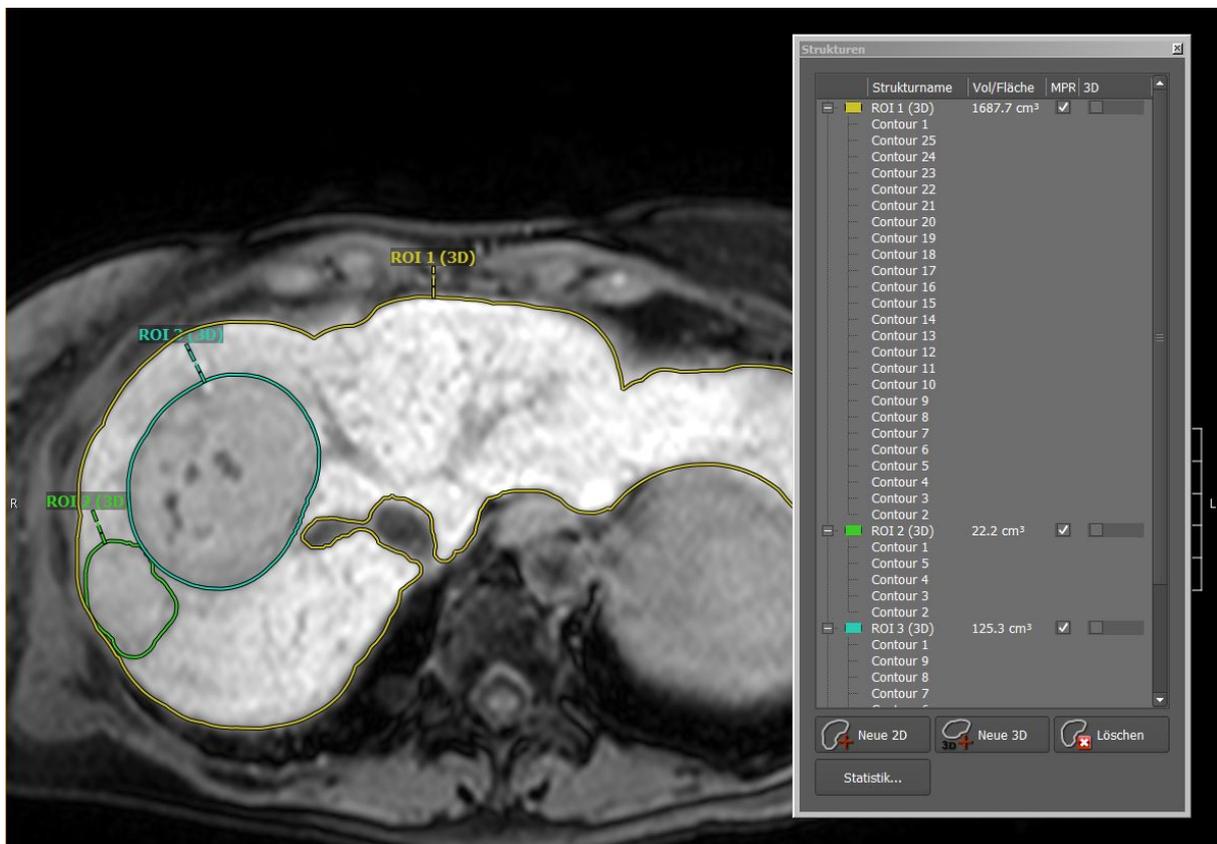


Abbildung 9: Beispiel einer Ausmessung von zwei Tumorummetrien innerhalb einer MRT- Leberschicht (Programm: Visage Software Tool)

Jede einzelne ausgemessene Schicht wird von dem Programm zu einem endgültigen Volumen zusammengerechnet. Im rechten Fenster ist die Berechnung der Volumina dargestellt. Zur Veranschaulichung eines Tumors in der Leber sind anbei Bilder eines

12 cm Ø Lebertumors eines BCLC C Patienten beigefügt. Der Tumor ist hier in rot markiert.



Abbildung 10: Darstellung eines 12 cm Ø HCC bei einem BCLC C Patienten

Durch die semi-automatische Berechnung mit dem Programm Visage Imaging lassen sich diese zwei Abbildungen errechnen, die die Größe und Lage eines solchen Tumors sowie die genaue Arbeit des Programms verdeutlichen sollen.

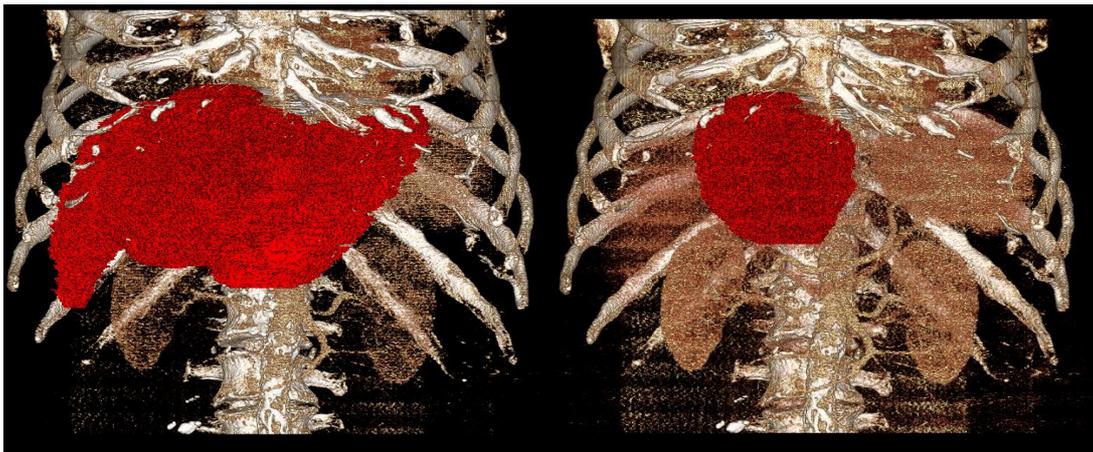


Abbildung 11: Illustration eines 12 cm Ø Tumors in einer Leber

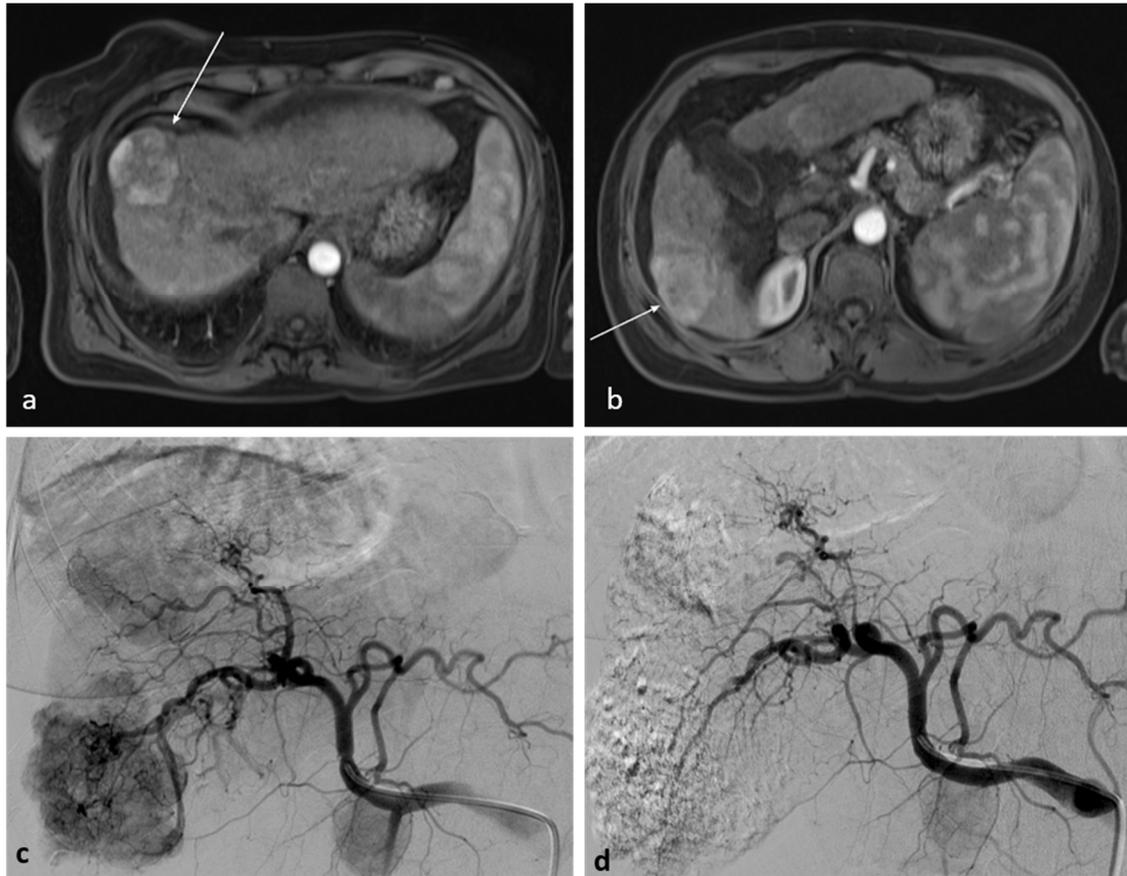


Abbildung 12: Beispiel eines Patienten der deutschen Kohorte mit Indikation zur TACE im BCLC Stadium B

Eine 59-jährige Patientin mit Child-A-Zirrhose und drei HCC-Läsionen von 4 cm Ø in Segment 6, 4,6 cm Ø in Segment 8 und 2,3 cm Ø in Segment 3. **a** MRT vier Tage vor der ersten TACE-Sitzung. Darstellung der HCC suspekten arteriell hyperperfundierte Leberläsion in Segment 8 (Pfeil). **b** MRT mit Darstellung der HCC-Läsion in Segment 6 (Pfeil). **c** DSA bei der ersten TACE-Sitzung. **d** DSA post-Chemoembolisation mit Doxorubicin, Cisplatin, Lipiodol und Partikeln.

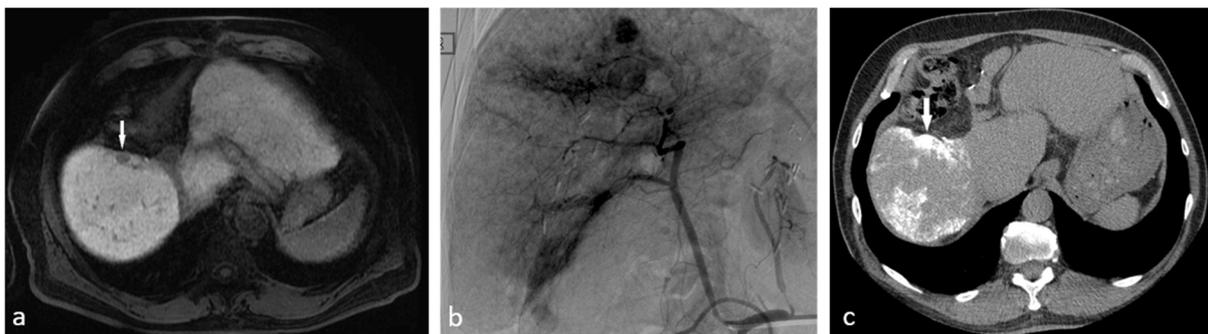


Abbildung 13: Beispiel eines BCLC A Stadium. Kurative Indikation zur TACE bei HCC

65-jährige bei Z. n. Mesohepatektomie und Child-A-Zirrhose **a** MRT. Es zeigen sich Läsionen in Segment 8. **b** DSA während der ersten TACE-Sitzung: es stellen sich drei Tumore mit starker Vaskularisation dar. **c** In der nachfolgenden CT Lipiodoleinlagerungen im Segment 8. Der Patient überlebte insgesamt 38 Monate.

2.6 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mithilfe der Software Excel (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, USA 2013). Patienteninformationen wurden ausschließlich durch pseudonymisierten Fallnummern der Patienten kodiert und ausgewertet. Mithilfe der so gewonnenen Daten wurden zur graphischen Visualisierung der Ergebnisse Diagramme erstellt. Sämtliche statistische Analysen wurden mithilfe XLSTAT (Version 2011.0.0.01, Addinsoft SARL, New York, USA) durchgeführt. Das OS und das PFS nach der ersten Behandlung wurden wie oben beschrieben evaluiert. Die statistische Analyse der demographischen Daten wurde mittels Chi²-Test und Kontingenz-Tabellen für die proportionale Verteilung erstellt. Das OS und das PFS wurden in Überlebenskurven und mit Kaplan Meier Schätzern errechnet und dargestellt. P-Werte wurden mithilfe des Logrank-Tests determiniert. Für die multivariate Risikofaktorwichtung im Hinblick auf das OS wurde eine Cox-Regression der metrischen und kategoriellen Variablen durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von unter 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientenkohorte

3.1.1 Gesamt

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung des HCC lag bei 69,7 Jahren. Der jüngste Patient war 48 Jahre und der älteste Patient war 91 Jahre alt. Es wurden 73,5% Männer (n=69) und 26,5% (n=25) Frauen in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 31% BCLC A (n=29) Patienten eingeschlossen, 49% (n=46) BCLC B Patienten und 20% (n=19) BCLC C Patienten. Die gesamte Kohorte hatte einen durchschnittlichen BMI von 24,3. Für die gesamte Kohorte ergab sich ein medianes Tumolvolumen von 17,5 cm³ (p=0,580) und ein Lebervolumen von 1239,5 cm³ (p<0,001). Das mediane Tumolvolumen betrug 1,4% (p=0,580). Zum Zeitpunkt der

Diagnose war bei 59 der insgesamt 94 Patienten eine Zirrhose nachweisbar, bei 13 Patienten war keine Zirrhose diagnostiziert. Bei den restlichen 12 Patienten war nicht zu eruieren, ob auch eine Zirrhose vorlag oder nicht.

3.1.2 Deutsche Kohorte

In der deutschen Kohorte betrug das Durchschnittsalter 65,4 Jahre. Der jüngste Patient war 48 Jahre und der älteste 91 Jahre alt. Dabei waren es zu 79,5% (n=35) Männer und zu 20,5% (n=9) Frauen. Hier fanden sich 27% (n=12) Patienten, die im Stadium A der BCLC eingestuft worden sind, 55% (n=24) im Stadium B und 18% (n=8) im Stadium C. Die deutsche Kohorte hatte im Durchschnitt einen BMI von 26,9. Der Mittelwert der Tumorumfängen belief sich auf 51 cm³ und der der Gesamtlebervolumina auf 1579 cm³. Somit ergab sich in der deutschen Kohorte ein durchschnittliches prozentuales Tumorumfangen von 3% des Gesamtlebervolumens. Der mediane Wert der Tumorumfängen lag bei 18 cm³ (p=0,536) und der der Gesamtlebervolumina lag bei 1533,5 cm³ (p<0,001). Das mediane relative Tumorumfangen am Gesamtlebervolumen betrug somit 1,2% (p=0,580).

3.1.3 Japanische Kohorte

Bei der japanischen Kohorte war das Durchschnittsalter mit 73,5 Jahren etwas höher als in der deutschen Kohorte. Der jüngste Patient erreichte ein Alter von 58 Jahren, der älteste Patient eines von 91 Jahren. Die Kohorte bestand zu aus 68% Männer (=34) und zu 32% aus Frauen (n=16). 34% (n=17) der Patienten waren als Stadium A klassifiziert worden, 44% (n=22) als Stadium B und 22% (n=11) als Stadium C. Die japanische Kohorte hatte im Durchschnitt einen BMI von 22,1. Bei der japanischen Kohorte betrug das Durchschnittsvolumen der Tumore 86 cm³, das durchschnittliche Lebervolumen wurde mit 1114 cm³ deklariert. Damit hatte das Tumorumfangen durchschnittlich einen Anteil von 5% am Gesamtvolumen. Das mediane Tumorumfangen lag bei 15,5 cm³ (p=0,536) und das mediane Lebervolumen lag bei 1095,5 cm³ (p<0,001). Das Tumorumfangen belief sich somit im Median auf 1,6% (p=0,580) des Lebervolumens.

3.2 Auswertung des Gesamtüberlebens

3.2.1 Progressionsfreies Überleben

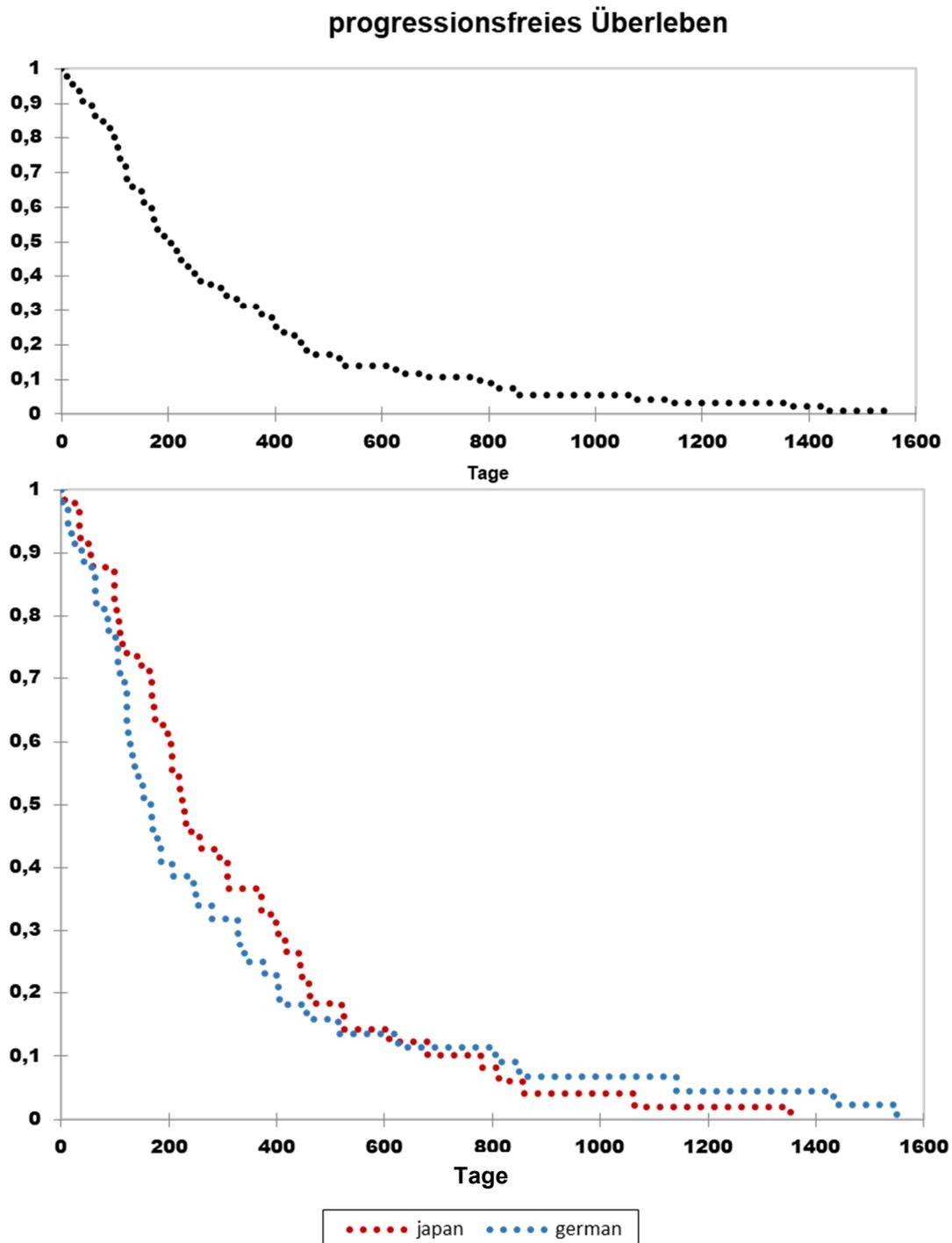


Abbildung 14: Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS lag bei insgesamt 205 (95% KI: 168-250) Tagen. Bei der japanischen Kohorte lag es bei 224 (95% KI: 175-371 Tage) Tagen und damit nicht

deutlich länger als bei der deutschen Kohorte, wo es mit 168 (95% KI: 123-250) Tagen angegeben ist (p=0,640).

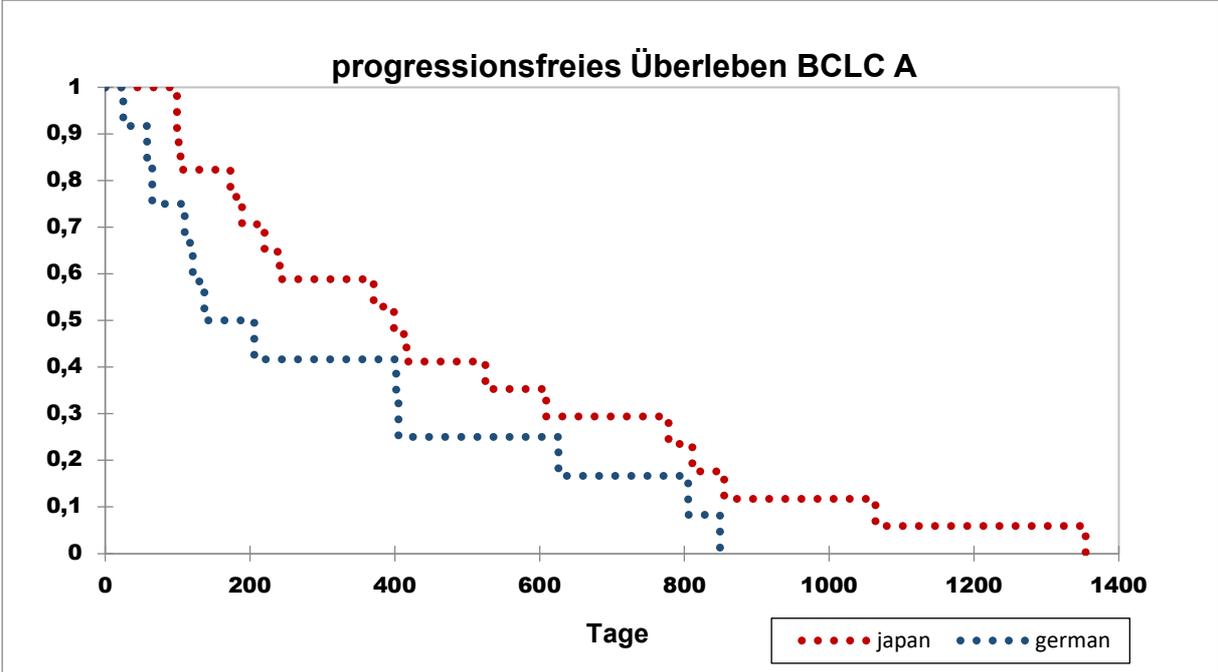


Abbildung 15: Progressionsfreies Überleben BCLC A

Bei den 17 BCLC A Patienten der japanischen Kohorte lag das PFS bei 399 Tagen. In der deutschen Kohorte mit 12 Patienten lag es bei 171 Tagen (p=0,160).

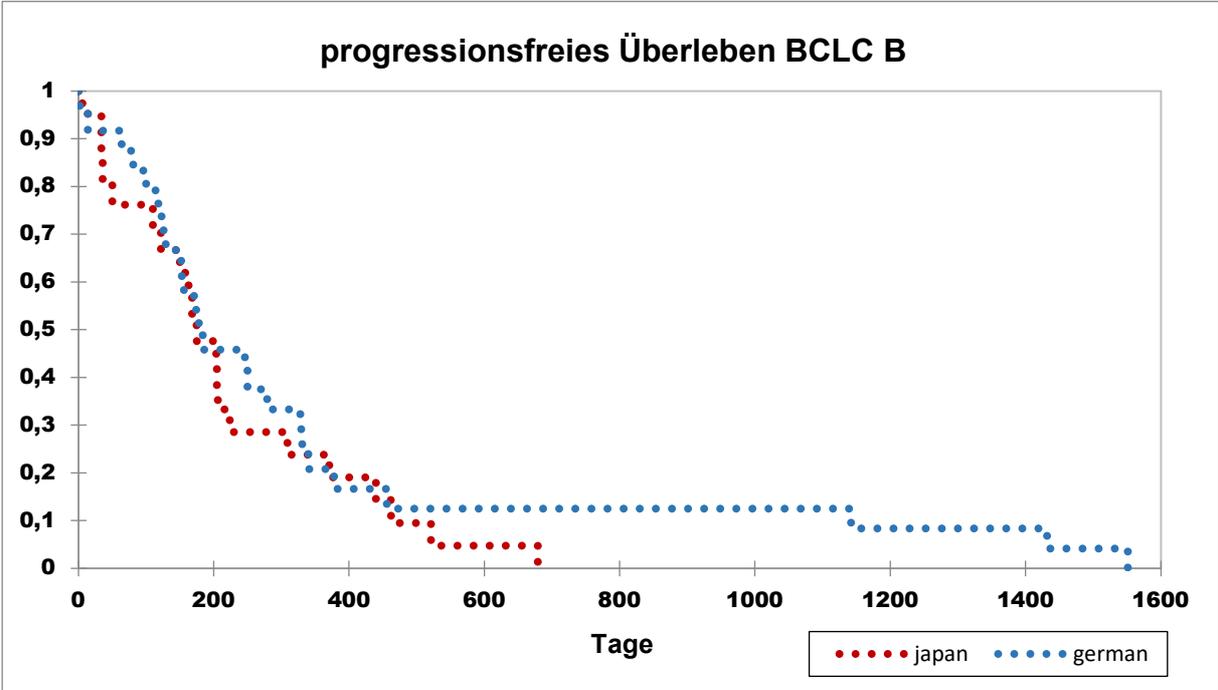


Abbildung 16: Progressionsfreies Überleben BCLC B

Bei der japanischen Kohorte der BCLC B Patienten (n=22) betrug das PFS 175 Tagen im Vergleich zu 181 Tagen bei der deutschen Kohorte (p=0,429).

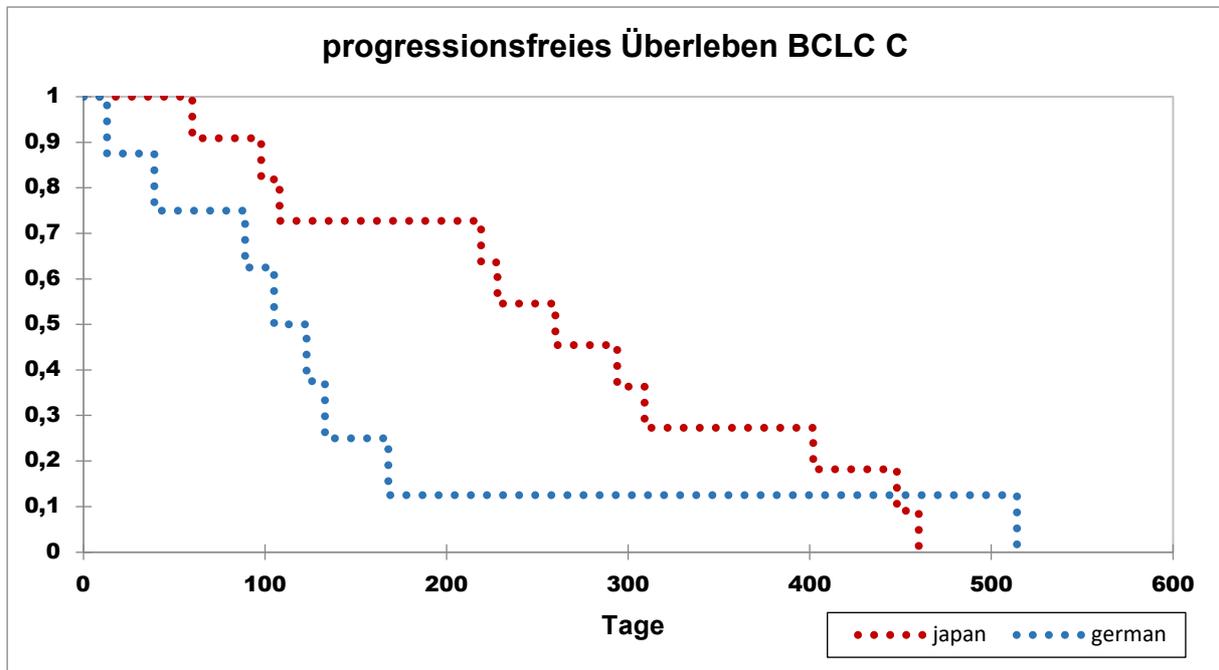


Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben BCLC C

Bei der Gruppe der BCLC C Patienten lag das PFS bei den elf Patienten der japanischen Kohorte bei 260 Tagen und bei den acht Patienten aus der deutschen Kohorte bei 114 Tagen (p=0,327).

In der folgenden Tabelle sind alle Ergebnisse zusammengefasst.

	Gesamte Kohorte n=94	Deutsche Kohorte n=44	Japanische Kohorte n=50	p-wert
Geschlecht (%)				
Männlich	73,5 (69)	79,5 (35)	68 (34)	
Weiblich	26,5 (25)	20,5 (9)	32 (16)	0,206
Alter (Jahren)				
Mittelwert	69,7	65,4	73,5	
Range	48-91	48-91	58-91	<0,001
BCLC Stadium (%)				
A	31 (29)	27 (12)	34 (17)	
B	49 (46)	55 (24)	44 (22)	0,593
C	20 (19)	18 (8)	22 (11)	
OS (d) median	502	303	856	<0,001
A		176	1960	<0,001
B		330	785	0,067
C		208	302	0,186
PFS (d) median	205	168	224	0,640
A		171	339	0,160
B		181	175	0,429
C		114	260	0,327
Volumetrische Analyse (median)				
Tumor vol. (%)	1,4	1,2	1,6	0,580
Leber/Tumor R	73,6	87,5	64,5	0,580
Tumor vol (cm ³)	17,5	18,0	15,5	0,536
Leber vol. (cm ³)	1239,5	1533,5	1095,5	<0,001
ECOG*				
0	39	11	28	
1	33	16	17	
2	14	11	3	
3	6	5	1	
4	0	0	0	
5	0	0	0	0,002

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse

*aufgrund unvollständiger Patientendokumentierung konnte der ECOG bei zwei Patienten nicht erhoben werden.

3.2.2 Gesamtüberleben

Die gesamte Kohorte überlebte 505 (95% Konfidenzintervall (KI) 372-755) Tage im Median (Abbildung 14). Dabei überlebten die Patienten aus der japanischen Kohorte 856 (95% KI: 582-1207) Tage im Median und die aus der deutschen Kohorte 303 (95% KI: 152-430) Tage ($p < 0,001$).

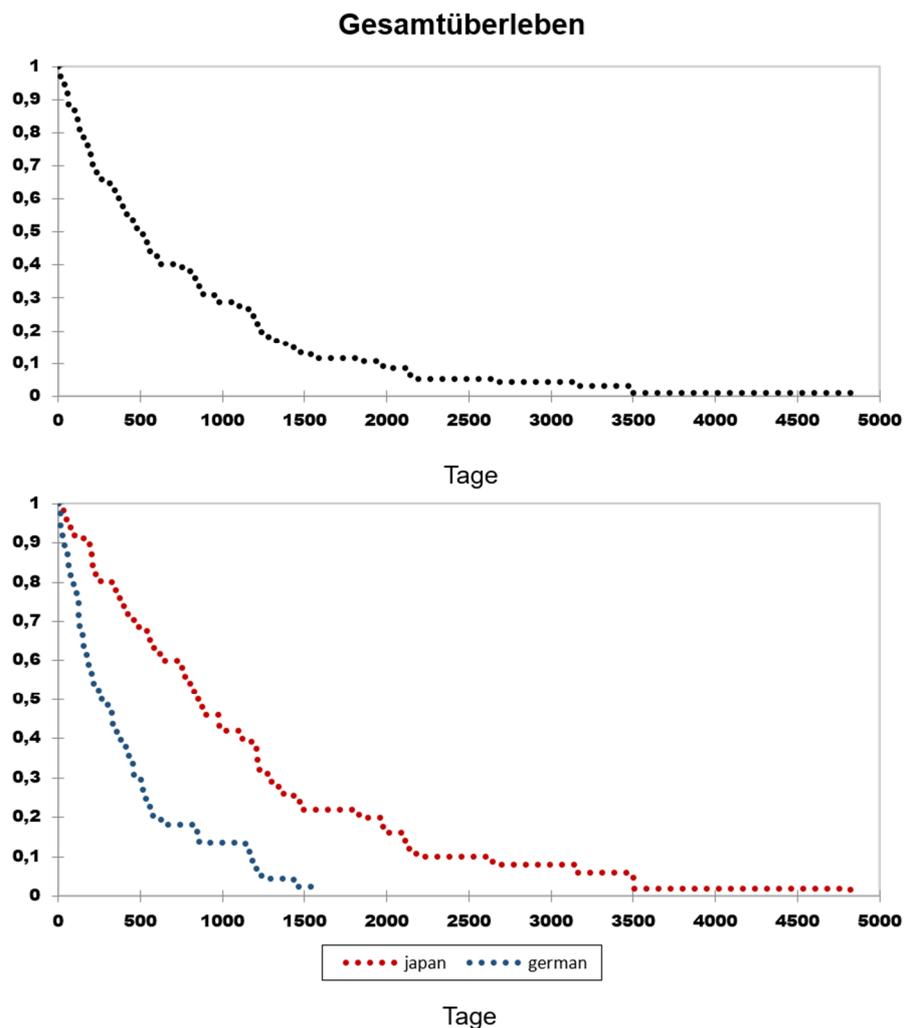


Abbildung 18: Gesamtüberleben

Patienten aus der BCLC A Gruppe überlebten im Median 177 (95% KI: 110-626) Tage in der deutschen Kohorte (n=12) und 1960 (95% KI: 1273-2643) Tage in der japanischen Kohorte (n=17) ($p < 0,001$).

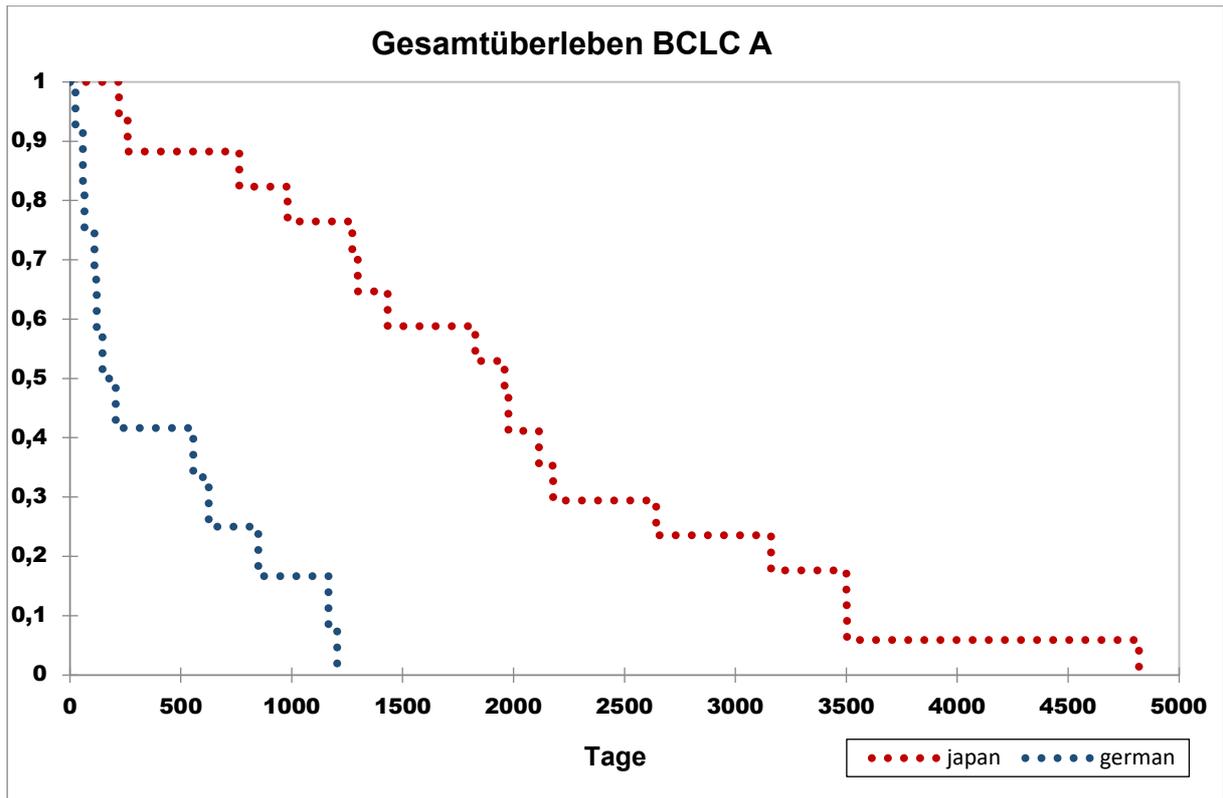


Abbildung 19: Gesamtüberleben BCLC A

In der BCLC B Gruppe überlebten die japanischen Patienten (n=22) im Median 785 Tage und die Deutschen (n=24) 330 Tage (p=0,067).

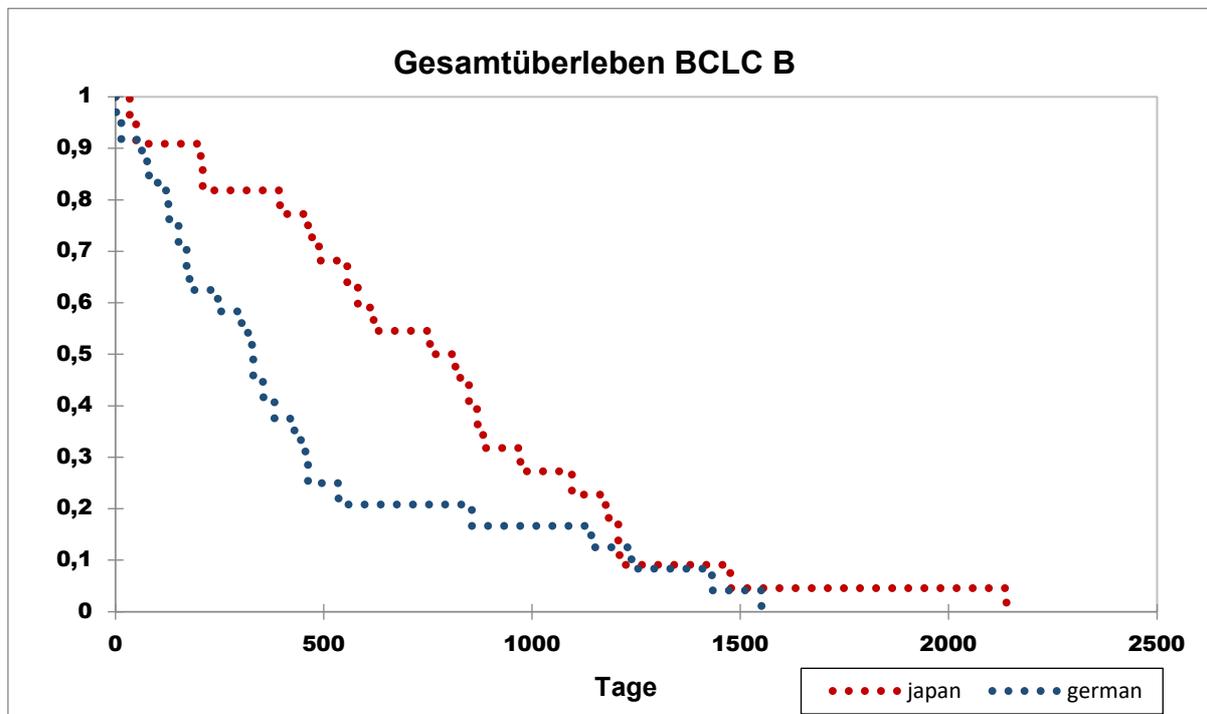


Abbildung 20: Gesamtüberleben BCLC B

In der Gruppe der elf Patienten in der japanischen Kohorte mit einem HCC im fortgeschrittenen Stadium (BCLC C) lag das mediane OS bei 372 Tagen, und bei den acht Patienten der deutschen Kohorte bei 208 Tagen ($p=0,186$).

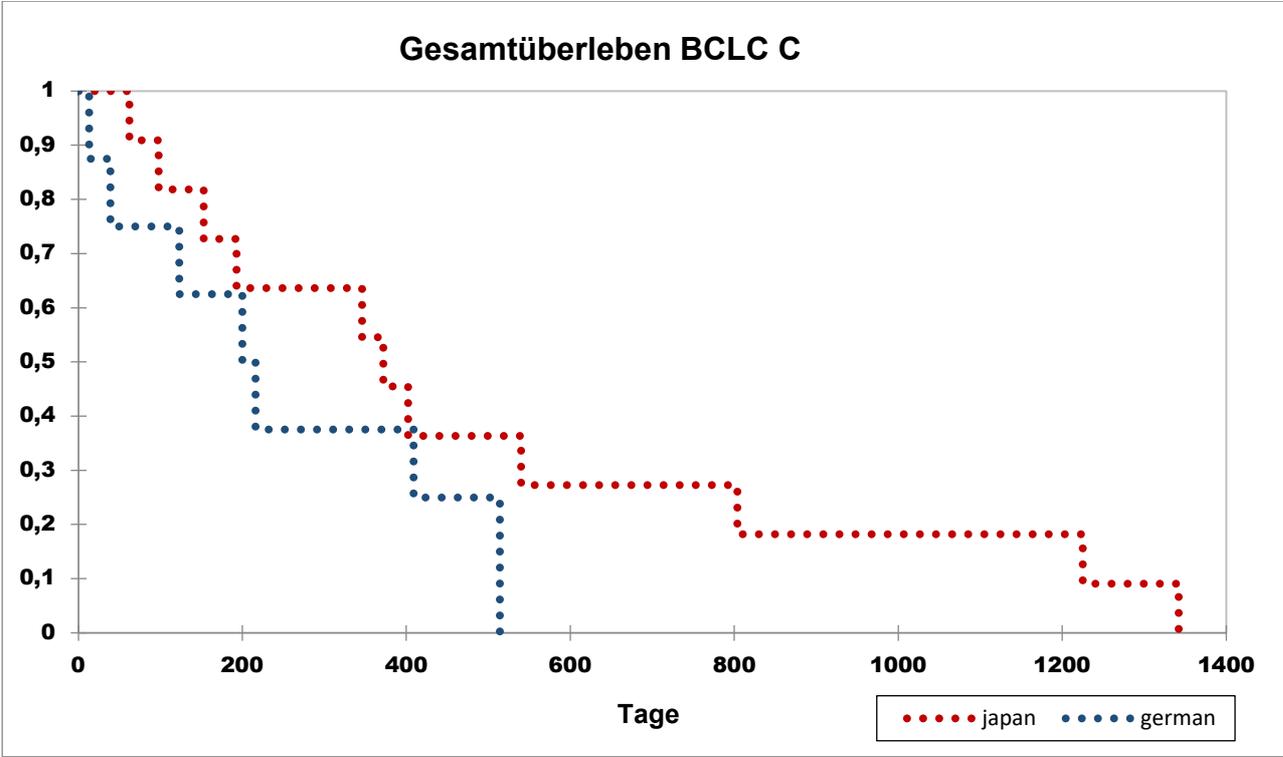


Abbildung 21: Gesamtüberleben BCLC C

3.3 Risikoprofilanalyse

Es wurden unterschiedliche Parameter zu den Patienten erhoben, welche die körperliche Konstitution und den Leistungsstatus des Patienten, Leber- und Nierenfunktion, Laborparameter sowie Tumor- und Lebervolumetrie beinhalteten und nach Evaluation Aufschluss darüber gaben, welchen Einfluss diese auf das OS und das PFS haben. Der Einfluss der einzelnen Faktoren wurde mithilfe einer proportionalen Cox-Regression ermittelt.

Für das gesamte Kollektiv waren folgende Parameter mit einer Verkürzung des OS assoziiert: Höheres Alter ($p=0,034$; Hazard Ratio (HR): 4,49 / 95% KI: 0,00-0,99); erhöhter Child-Pugh Wert ($p=0,029$; HR: 4,77 / 95%KI: 1,13-9,42); niedriges Serum-Albumin ($p=0,035$; HR: 4,44 / 95% KI: 0,00-0,96); eingeschränkte GFR ($p=0,025$; HR: 4,99 / 95% KI: 0,00-0,99) und ein verringertes Leber/Tumor-Verhältnis ($p<0,001$; HR: 12,43 / 95% KI: 0,00-0,99). Folgende Parameter waren mit einem verkürzten PFS assoziiert: höheres Alter ($p=0,017$; HR: 5,96 / 95% KI: 0,00-0,99); das Nichtvorhandensein einer Zirrhose ($p=0,027$; HR: 4,89 / 95% KI: 0,00-0,90); niedriges Serum-Albumin ($p=0,011$; HR: 6,46 / 95% KI: 0,00-0,84); ein niedriger ALBI-Score ($p=0,029$; HR: 4,75 / 95% KI: 0,00-0,96), niedriges Serum-Kreatinin ($p=0,049$; HR: 3,89 / 95% KI: 0,00-0,96) und eine eingeschränkte GFR ($p=0,035$; HR: 4,46 / 95% KI 0,00-0,99).

Wurde die proportionale Cox-Regression nicht auf alle Patienten, sondern nur auf die jeweiligen Kohorten angewendet, ergaben sich folgende Unterschiede bei den Ergebnissen:

Gesamtüberleben:

Nichtvorhandensein einer Zirrhose:

- Japanische Kohorte: $p=0,043$ (HR: 4,10 / 95% KI: 0,00-0,97);
- Deutsche Kohorte: $p=0,503$ (HR: 0,45 / 95% KI: 0,02-2569).

Niedriges Serum-Albumin:

- Japanische Kohorte: $p=0,964$ (HR: 0,02 / 95% KI: 0,0-206);
- Deutsche Kohorte: $p=0,047$ (HR: 3,94 / 95% KI: 0,00-0,98).

Progressionsfreies Überleben:

Niedriger ALBI-Score:

- Japanische Kohorte: $p=0,538$ (HR: 0,38 / 95% KI: 0,01-5231,4);
- Deutsche Kohorte: **$p=0,026$** (HR: 4,94 / 95% KI: 0,00-0,95).

Niedrige GFR:

- Japanische Kohorte: $p=0,181$ (HR: 1,79 / 95% KI: 0,96-1,01);
- Deutsche Kohorte: **$p=0,029$** (HR: 4,75 / 95% KI: 0,00-0,99).

Lebervolumen:

- Japanische Kohorte: $p=0,895$ (HR: 0,01 / 95% KI: 0,99-1,0);
- Deutsche Kohorte: **$p=0,026$** (HR: 3,50 / 95% KI: 1,00-1,01).

Tumorvolumen:

- japanische Kohorte: $p=0,617$ (HR: 0,26 / 95% KI: 0,99-1,00);
- deutsche Kohorte: **$p=0,022$** (HR: 5,24 / 95% KI: 0,00-0,99).

Tumorvolumen (%):

- japanische Kohorte: $p=0,440$ (HR: 0,60 / 95% KI: 0,91-1,24);
- deutsche Kohorte: **$p=0,032$** (HR: 4,58 / 95% KI: 1,07-4,73).

Der Leistungsstatus der Patienten (**$p=0,002$**), gemessen am ECOG-Score, war in den zwei Kohorten sehr unterschiedlich:

- japanische Kohorte: ECOG: 0=28x; 1=17x; 2=3x; 3=1; 4=0x; 5=0x
- deutsche Kohorte: ECOG: 0=11x; 1=16x; 2=11; 3=5; 4=0x; 5=0x

Signifikanzniveaus und p-Werte für sämtliche Parameter sowie die Ergebnisse der Cox-Regression sind in Tabelle 2 dargestellt.

	OS Gesamt n=94	OS Deutsche Kohorte n=44	OS Japanische Kohorte n=50	PFS Gesamt n=94	PFS Deutsche Kohorte n=44	PFS Japanische Kohorte n=50
Geschlecht	0,956	0,414	0,103	0,161	0,815	0,142
Alter	0,034	0,372	0,078	0,017	0,860	0,061
Größe	0,251	0,340	0,063	0,337	0,678	0,064
Gewicht	0,158	0,253	0,072	0,239	0,863	0,067
BMI	0,255	0,313	0,071	0,340	0,805	0,070
Zirrhose	0,176	0,503	0,043	0,027	0,496	0,059
Child-Pugh-Score	0,029	0,287	0,499	0,242	0,400	0,073
AFP	0,125	0,194	0,545	0,495	0,248	0,762
Albumin	0,035	0,047	0,964	0,011	0,182	0,792
Bilirubin	0,956	0,325	0,275	0,300	0,675	0,218
ALBI-Score	0,637	0,474	0,657	0,029	0,026	0,538
Kreatinin	0,087	0,399	0,437	0,049	0,070	0,382
GFR	0,025	0,050	0,228	0,035	0,029	0,181
Volumen Leber	0,142	0,203	0,911	0,145	0,026	0,895
Volumen Tumor	0,478	0,640	0,856	0,170	0,022	0,617
Leber/Tumor Ratio	<0,001	0,005	0,008	0,167	0,038	0,032
Tumor Volumen (%)	0,577	0,907	0,218	0,218	0,032	0,440

Tabelle 2: Signifikanzniveaus und p-Werte für sämtliche Parameter sowie die Ergebnisse der Cox-Regression

4 Diskussion

Sowohl in Europa (EASL-Kriterien) als auch in Japan (JSH-Consensus) sind die Behandlungsrichtlinien des HCC in Empfehlungen hochorganisierter Fachverbände für die klinische Praxis als Handlungsanweisung zusammengefasst. In unserer Studie zeigte die japanische Kohorte ein deutlich längeres OS im Vergleich zur deutschen Kohorte. Wenn man sich die jeweiligen BCLC Gruppen einzeln anschaut, wird deutlich, dass es vor allem in der BCLC A Gruppe die größte Diskrepanz bezüglich des OS zwischen den Kohorten gab. In den BCLC B und C Gruppen war dieser Unterschied von geringerer Effektstärke. Das PFS war in beiden Kohorten ähnlich und zeigte auch bei der Unterteilung in die verschiedenen Subgruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

4.1 Hauptergebnisse im Vergleich mit der aktuellen Studienlage

4.1.1 BCLC Stadien

Betrachtet man die einzelnen Subgruppen genauer, divergieren die Überlebenszeiten teilweise deutlich. Im intermediären Stadium B stimmen unsere Ergebnisse mit den Angaben aus der Literatur überein.

So ist bei Patienten in diesem Stadium (BCLC B) mit einem asymptomatischen, multifokalen Tumor ohne vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasen die durchschnittliche Überlebensdauer in den EASL-Leitlinien mit 16 Monaten angegeben [34]. In der vorliegenden Studie konnte in der deutschen Kohorte im BCLC B Stadium ein OS von 11 Monaten beobachtet werden, welches damit nur leicht unter der angegebenen Überlebensdauer der EASL-Leitlinien liegt. Im Gegensatz dazu konnte in der japanischen Kohorte mit einer Überlebensdauer von 24 Monaten ein Wert erreicht werden, der leicht über dem Durchschnitt lag.

Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie die BCLC B Gruppe nicht in weitere Subgruppen (B1 bis B4) unterteilt wurde, wie es *Bolondi et al.* vorgeschlagen haben. Das Ziel dieser weiteren Aufteilung sollte eine zielgerichtetere Therapie dieser in sich heterogenen Subgruppen sein [98].

Einige Studien konnten allerdings schon deutlich bessere Überlebenszeiten im BCLC-Stadium B erzielen, wie zum Beispiel eine Studie von 63 Patienten im BCLC Stadium B zeigte, die mit einer DEB-TACE eine Überlebensrate von 47,7 Monaten erreichte [78]. In einer weiteren Studie wurden insgesamt 173 Patienten mit einer DEB-TACE in palliativer Intention therapiert. Das mediane Überleben betrug hier 43,8 Monate, mit einer Streuung von 1,2 – 64,8 Monaten [99]. In der dritten Studie mit 4966 HCC-Patienten, die ebenfalls in nicht-kurativer Absicht mit einer TACE behandelt wurden, lag das mediane OS bei 39,6 Monaten. Ein Erklärungsansatz für solch erstaunliche Ergebnisse ist, dass eine rigorose Patientenselektion stattgefunden hat, bei der vor allem Patienten mit einer gut erhaltenen Leberrestfunktion und einer geringen Tumorlast eingeschlossen wurden.

Bei BCLC C Patienten ist nach EASL Kriterien die TACE nicht Therapieoption der Wahl, jedoch kann in Einzelfällen, vor allem dort wo Kontraindikationen gegen die Erstlinientherapie gegeben sind, die TACE indiziert sein. Wenn es im BCLC C Stadium zu tumorbedingten Symptomen, einem ECOG-Score von 1-2 Punkten, einer makrovaskulären Invasion oder zu extrahepatischen Metastasen gekommen ist, kann man mit einer Überlebensdauer von 6-8 Monaten rechnen [46,61]. In unserer Studie waren die Überlebensraten ähnlich mit 6,4 Monaten in der deutschen Kohorte und 12,4 Monaten in der japanischen Kohorte.

In der BCLC A Gruppe führte eine TACE bei Patienten der japanischen Kohorte zu einem OS von 65 Monaten. Somit ist die Prognose dieser Patienten im Vergleich zu den Ergebnissen der EASL deutlich überlegen, welche bei einem BCLC A Stadium ein medianes Überleben von nur 36 Monaten beschrieben hatten, unabhängig von der gewählten Therapie (Resektion, lokale Ablationsverfahren oder Lebertransplantation) [100]. In einer prospektiven Studie von *Bargellini et al.* mit einem vergleichbaren Kollektiv von 67 BCLC A Patienten, die nicht für eine Resektion oder Lebertransplantation geeignet und somit für eine TACE qualifiziert waren, konnte eine 3-Jahres Überlebensrate von 80,5% gezeigt werden [101]. Das in unserer deutschen

Kohorte ermittelte mediane OS der BCLC A Gruppe war jedoch mit nur 5 Monaten weit entfernt vom medianen Überleben der BCLC A klassifizierten Patienten aus den EASL.

Hierfür gibt es mehrere Gründe, die unter anderem auch Erklärungsansätze für das generell höhere mediane OS der japanischen Kohorte im Vergleich zur deutschen Kohorte bieten. Gemäß den EASL-Richtlinien weisen Patienten im BCLC Stadium A sowohl eine zumindest residuell erhaltene Funktion der Leber als auch entweder eine solitäre Läsion mit einem Durchmesser von unter 5 cm oder bis zu drei Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm auf. Zudem hat bisher weder eine makroskopische, vaskuläre Invasion noch eine extrahepatische Streuung singulärer oder multipler Filiae stattgefunden. Die Erstlinientherapie des HCC in diesen frühen Stadien ist entweder eine Resektion, eine Ablation oder eine Transplantation [34].

Gemäß dieser Richtlinien ist die TACE in Europa für Erkrankte des Stadiums BCLC A nur als Ultima Ratio einer Subkategorie von Patienten anzusehen, welche wegen Multimorbidität oder anderer Ausschlusskriterien nicht für eine Resektion, eine Ablation oder gar eine Transplantation geeignet sind [34]. Diese internationale Differenz in der Indikationsbegründung der TACE bietet einen Erklärungsansatz für die Diskrepanz des OS der deutschen Kohorte mit nur 428 Tagen versus der japanischen Kohorte mit immerhin fast 2000 Tagen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse im BCLC Stadium B ist ebenfalls mit den unterschiedlichen Patientenkollektiven in beiden Ländern zu erklären: Während die Chemoembolisation im Stadium BCLC B in den japanischen Richtlinien ebenfalls als kurativer Therapieansatz gewählt wird, ist eine TACE in den europäischen Richtlinien auch in diesem Stadium nur dann Erstlinientherapie, um einen bei Diagnosestellung inoperablen oder nicht transplantationsfähigen Lebertumor im Sinne eines Downstaging neoadjuvant zu behandeln [34,102]. Die Vermutung, Patienten in diesem Stadium seien ebenfalls kränker und damit einem höheren Risiko für ein früheres Versterben ausgesetzt als vergleichbare japanische Kohorten, liegt nahe. Diese Vermutung wird durch die Tatsache erhärtet, dass das OS der beiden Kohorten aller BCLC Stadien in unserer Studie nicht signifikant unterschiedlich ist und dass der ECOG-Score der Patienten bei der deutschen Kohorte höher war als bei der japanischen. Hierbei ist erwähnenswert, dass bei fünf Patienten aus der deutschen Kohorte und bei einem Patienten aus der japanischen Kohorte ein ECOG von 3

dokumentiert worden ist. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass der ECOG-Score ein signifikanter Prognosefaktor für das OS ist [83,103]. Laut europäischen Leitlinien setzt eine Behandlung mit TACE eine erhaltene Leberfunktion und einen guten Allgemeinzustand voraus; somit ist ein ECOG Performance-Status ≥ 2 an sich Kontraindikation für die Durchführung einer Chemoembolisation. Auch eine Studie von 2018, die mehrere internationale Klassifizierungssysteme sowie Patientenselektionen für die Therapie des BCLC B Stadiums zusammenfasste, kam zu dem Entschluss, dass der ECOG-Score ein wichtiger Faktor für die Patientenselektion und konsekutiv auch für den Erfolg einer TACE darstellt [104]. In der von der EASL publizierte BCLC Klassifikation spielt der Leistungsstatus des Patienten für die Klassifizierung in die unterschiedlichen Stadien eine Rolle [34]. Sobald der Leistungsstatus des Patienten durch die Tumorerkrankung beeinträchtigt ist, wird dieser bereits als Stadium C eingeteilt. In der Klassifikation der japanischen Leitlinie ist der ECOG kein Einteilungskriterium.

Durch den retrospektiven Charakter unserer Studie lässt sich im Nachhinein nicht mehr erfassen, weshalb diese Patienten trotz ihres ECOG-Status eine TACE erhielten. Sicherlich ist hierbei jedoch anzunehmen, dass es sich um Einzelfallentscheidungen gehandelt haben muss. Ein denkbarer Grund könnte der individuelle Wunsch der Patienten oder derer Angehörigen nach einer Maximaltherapie gewesen sein. Ein weiterer nicht auszuschließender Grund ist das der ECOG so in unserem klinischen Informationssystem dokumentiert worden war und das nach erneuter Prüfung die Indikation zur TACE gestellt wurde. Eine Studie von Zhao et al. zeigte z.B. keinen signifikanten Unterschied bei den Überlebenszeiten von Patienten, welche im Stadium BCLC C und einem ECOG ≥ 1 oder einen ECOG von 0 hatten, im Gegensatz dazu waren bei Patienten im Stadium BCLC B die Überlebenszeiten der Patienten mit ECOG ≥ 1 deutlich geringer als bei BCLC B Patienten mit niedrigerem ECOG-Status [105]. In den EASL-Guidelines werden sowohl eine Studie mit italienischen sowie eine Studie mit internationalen Patienten erwähnt, in der die TACE im klinischen Alltag auch außerhalb ihrer Leitlinien-Indikation Anwendung findet und somit durchaus relevant für die Behandlung von Patienten sei, die wegen ihres Erkrankungszustandes oder Leistungsniveaus formell nicht für eine TACE geeignet wären [106,107].

Die Daten geben indes Hinweise darauf, dass eine TACE als Erstlinientherapie für frühe Erkrankungsstadien – so wie sie durch die japanischen JSH Richtlinien empfohlen wird – eine genaue und effektive Therapieoption darstellt. Zudem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die in unserer Studie benutzte BCLC Klassifikation nicht in sämtlichen Ländern Goldstandard der Klassifizierung ist. Die koreanischen Leitlinien bevorzugen zum Beispiel die Hong Kong Liver Cancer (HKLC)-Klassifikation, welche mit der Intention entwickelt wurde, Patienten zu klassifizieren, die zum Diagnosezeitpunkt mit Hepatitis B infiziert waren und somit eine genauere Repräsentation des asiatischen HCC Patientenkollektivs ermöglicht [108,109]. Patienten im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach BCLC Klassifikation wären nach der HKLC-Klassifikation noch vielfach zum Erhalt eines kurativeren Therapieansatzes qualifiziert gewesen und es konnte damit ein erhöhtes OS nachgewiesen werden. Allerdings muss dies noch an nicht-asiatischen Patienten und an Patienten mit HCC, welches ätiopathogenetisch nicht auf der Basis einer Hepatitis B entstanden ist, validiert werden [109]. *De Freitas et al.* verglichen in ihrer retrospektiven Studie mit 519 HCC-Patienten eben diese beiden Klassifikationen und kamen zu dem Schluss, dass Patienten im BCLC Stadium B am meisten von den häufiger empfohlenen kurativen Therapieoptionen nach HKLC-Klassifikation profitieren würden [110].

In unserer Studie hatten Patienten aus beiden Kohorten teilweise cTACE und DEB-TACE, teilweise nur cTACE, und teilweise nur DEB-TACE. Da sich zum jetzigen Stand der Wissenschaft keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von cTACE und DEB-TACE aufzeichnen lassen, gehen wir davon aus, dass diese unterschiedlichen Therapien das OS und PFS unserer Patienten nicht beeinflusst hat [82–84].

4.1.2 Risikoprofil

Im Gegensatz zu den meisten soliden Tumoren ist die Prognose der Patienten mit HCC nicht nur von der Ausbreitung des Tumors abhängig, sondern auch vom Schweregrad der begleitenden Leberzirrhose sowie der Leberfunktion [111]. Ein weiteres Ziel dieser Studie war somit, ein umfassendes Profil zur Bewertung von Risikofaktoren zu erstellen, die für die Prognose der Erkrankung dienlich sein könnten und bereits sind. Neben der Tumorgroße, der Leberfunktion und dem AFP-Wert haben

wir ebenfalls den ALBI-Score und, auf Empfehlung der EASL-Richtlinien, auch Parameter, die mit dem Endstadium der Leberdysfunktion korrelieren, wie zum Beispiel körperliche Konstitution und Nierenfunktion, ausgewertet [34,93–95,112].

Unsere Daten bestätigen diese Empfehlungen, indem sie eine Korrelation dieser Werte einiger unserer Endpunkte zulassen. Somit konnte beispielsweise der ALBI-Score auch in weiteren Studien, wie zum Beispiel in einer großen multizentrischen retrospektiven Studie mit 2426 HCC Patienten von *Pinato et al.*, wovon über die Hälfte mit Chemoembolisation behandelt wurden, bestätigen, dass der ALBI-Score ein verlässlicher, prädiktiver Indikator für das OS bei Patienten sowohl nach chirurgischer Resektion als auch nach TACE-Intervention und medikamentöser Therapie mit dem Proteinkinaseinhibitor Sorafenib darstellt. Der unabhängige, prognostische Wert des ALBI-Scores konnte selbst nach Stratifizierung hinsichtlich BCLC Klassifizierung - unabhängig von Tumorstadium, geographischer Herkunft der Patienten und Zeitpunkt des Eintritts in die Studie - signifikant belegt werden [95].

Vergleichbare Ergebnisse zeigt die Studie von *Pinato et al.*, bei welcher Patienten mit einem ALBI-Score Grad 1, 2 und 3 jeweils ein OS von 13, 6,3 und 1,6 Monaten zeigten. Zusätzlich konnte mit der HR zwischen ALBI 2 und ALBI 1 mit 1,7 (95% KI: 1,1 - 2,9) und zwischen ALBI 3 und ALBI 1 mit 4,1 (95% KI: 2,5 – 6,8) eine lineare Korrelation dargelegt werden [113]. Werden die Subkohorten aufgeteilt, so führt dies für manche dieser Parameter dazu, dass deren Unterschiede statistisch signifikant werden. Dies mag durch Reduktion der Gesamtzahl der Parameter begründet sein. Die Korrelation zwischen einem niedrigen ALBI-Score und dem PFS und OS konnte in unserer Studie auch gezeigt werden. Abschließend scheint der ALBI-Score ein verlässlicher Parameter zur Messung der Leberrestfunktion zu sein und damit ein wichtiger Prognosefaktor für das OS und PFS. Demzufolge könnte der ALBI-Score ein wichtiger Einflussfaktor für die Patientenselektion darstellen und damit bedeutend für den Erfolg der TACE-Therapie sein, was zukünftig ein Ansatz für vertiefende Forschungsarbeiten in großen Daten-Kollektiven wie dem unseren sein könnte.

Der Einfluss der Tumorlast auf die Prognose ist ein weiterer Parameter, der in der vorliegenden Studie untersucht wurde. Dies zeigte auch kürzlich eine Studie, in der eine erhöhte Tumorlast die Wahrscheinlichkeit eine Leberdekompensation nach einer TACE erhöhte [114]. Der Parameter der „Tumor-Leber-Ratio“ (TLR) konnte von *Kim et al.* in der multivariaten Regression als eigenständiger prognostischer Faktor für das

OS identifiziert werden. Sie konnten demonstrieren, dass das Verhältnis von Tumor zur Gesamtleber nachteiligen Einfluss auf das OS zeigte, sobald die Tumor-Leber Ratio 10% überschritt [115]. In einer Studie mit 166 Patienten und TACE bei nicht-resezierbarem HCC konnte wiederum gezeigt werden, dass die Tumor-Leber-Ratio auch hier ein unabhängiger Prognosefaktor für das OS von HCC Patienten war [116]. Weiterhin konnte in einer Studie von *Na et al.* von über 291 BCLC C Patienten auch nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer hohen TLR ein schlechteres OS aufwiesen als die mit einer niedrigen TLR ($p < 0.05$) [117]. Zusammenfassend unterstützen also mehrere Studien unsere Ergebnisse, dass die TLR ein signifikanter Prognosefaktor für das OS ist und dass eine ungünstige TLR einen verkürzenden Einfluss auf das PFS hat.

In unseren Ergebnissen zeigte sich, dass ein höherer Child-Pugh-Score einen abträglichen Einfluss auf das OS hat. Es gibt einige Studien, die zu dem gleichen Ergebnis gekommen sind und einen Zusammenhang zwischen Child-Pugh-Score und OS darlegen. So wird einerseits berichtet, dass ein Stadium B und C mit dem OS korreliert [118] und andererseits das Risiko mit einer DEB-TACE-Therapie zu sterben mit einem steigenden Child-Pugh-Score signifikant um 25,9% steigt [119].

In der vorliegenden Arbeit konnten wir darstellen, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion sowohl für das PFS als auch für das OS ein prognostischer Faktor ist. Dies bestätigten auch die EASL-Leitlinien, indem sie bei zu schlechten Nierenparametern von einer TACE abraten. Weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen GFR und einem geringeren OS herstellen [120,121].

Auch die Dauer der ersten TACE unterschied sich in den beiden Kohorten. So dauerte sie bei der japanischen Kohorte im Schnitt fast doppelt so lang wie bei der deutschen (durchschnittlich 88 Minuten für die japanischen TACE versus 47 Minuten für die deutschen TACE). Laut den Europäischen Leitlinien sind die am häufigsten angewendeten Chemotherapeutika bei der cTACE Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin und Miraplatin [34,122]. In Japan stehen aufgrund von strikten Genehmigungsverfahren nur eine geringere Auswahl an Chemotherapeutika der TACE-Therapie zur Verfügung. In unserer Studie gehörten die verwendeten Chemotherapeutika der einzelnen Kohorten zur Gruppe der Anthrazykline und sind damit vergleichbar. In der deutschen Kohorte wurde die TACE mit einer zusätzlichen

niedrigdosierten Mitomycin-Gabe durchgeführt. Zwei prospektive, randomisierte Studien zeigten keinen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von Doxorubicin und Epirubicin [123,124]. Eine neuere Metaanalyse zeigte das Epirubicin genauso sicher und wirksam bei einer TACE ist wie andere Chemotherapeutika [125]. Viele Studien, welche die Wirksamkeit von einer TACE untersucht, nutzen Epirubicin sowie Doxorubicin bzw. nutzen den Überbegriff Anthrazykline [126]. Doxorubicin und Epirubicin gehören zu den meist genutzten Chemotherapeutika bei der Durchführung einer TACE [127].

In den internationalen Leitlinien wird eine superselektive Embolisation des Tumors empfohlen. Eine technisch aufwändige super- oder die suprasedelektive Chemoembolisation (STACE) hat Einfluss auf Überlebensraten und Nebenwirkungen im Vergleich zur nicht selektiven TACE [128]. Der superselektive Ansatz, welcher vor allem in Japan häufig unterrichtet und beschrieben wird, ist eine Möglichkeit, den Tumor effektiv zu behandeln. Nachteil dieses Ansatzes ist unter anderem der relativ hohe Zeitaufwand.

Es handelt sich um eine cTACE, bei welcher der Katheter an das distale Ende der entsprechenden subsegmentalen Leberarterie geführt wird, um so die gezielte Applikation des öligen Kontrastmittels (Lipiodol) zu ermöglichen. Die Lipiodolinjektion erfolgt in unmittelbarer Nähe des Tumors und führt zu einem passageren Leberinfarkt, welcher bei erfolgreicher Anwendung nicht nur zu einer vollständigen Nekrose der Läsion führt, sondern auch Tumorzellen in Satellitenherden, in Gebieten subkapsulärer Tumorerosion und im umgebenden Leberparenchym abtötet [129,130]. Sie wird bei Patienten mit einer geringen Anzahl an Tumorerosionen empfohlen, deren Durchmesser 5 cm nicht überschreitet [131]. Dieses Verfahren zählt in Japan neben der Leberresektion, der Lebertransplantation und der Ablation zu den kurativen Therapieverfahren des HCC [132].

Die superselektive TACE konnte in mehreren internationalen Studien bessere Gesamtüberlebensraten als die nicht-selektive TACE erzielen [133–135]. Speziell konnte gezeigt werden, dass eine alleinige superselektive cTACE bei kleinen HCC mit einem Durchmesser unter 3 cm eine Überlebensrate von über 70% nach drei Jahren und circa 50% nach 5 Jahren erzielen konnte [136,137]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine superselektive TACE in frühen Stadien wie BCLC A genauso effektiv sein kann wie eine Resektion, Ablation oder Transplantation, welche laut EASL-Kriterien im

BCLC A Stadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50-70% aufweisen [34]. Laut Empfehlungen der Expertengruppen des asiatisch-pazifischen Raumes aus dem Jahre 2020 ist die superselektive TACE für Patienten, welche für die Durchführung einer TACE geeignet sind, erste Wahl zur Behandlung von HCC in kurativer Therapieintention [130]. In den EASL-Leitlinien wird die Anwendung einer superselektiven TACE zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht explizit empfohlen, sondern bei der Indikation zur TACE nur als eine von mehreren Optionen erwähnt [34].

4.2 Tumorvolumetrie

Der entscheidende Vorteil der softwarebasierten Volumetrie liegt in der semi-automatisierten Berechnung der verschiedenen Volumina, welche eine valide, reproduzierbare und genaue Objektivierung des Leber- und Tumorumens ermöglicht [138,139]. Im Vergleich zu den komplett automatisierten Messungen vereint die semi-automatisierte Segmentierung die Vorteile dreidimensionaler, digitaler Bildauswertung und der klinischen Erfahrung des volumetrierenden Radiologen. Mithilfe der semi-automatisierten, dreidimensionalen Berechnung der Leber- und Tumorumina kann in der klinischen Praxis eine objektive, höchstgenaue und vor allem reproduzierbare Einschätzung der Effektivität einer TACE-Behandlung bei HCC ermöglicht werden.

4.3 Limitationen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, was potentiell Einschränkungen durch Verzerrungseffekte und Dokumentationslücken bedeutet. Eine weitere Limitation ergab sich durch die relativ kleinen Patientenkollektive. So wurden zum Beispiel im Rekrutierungszeitraum unserer Studie seitens der deutschen Kohorte lediglich 44 Patienten mit einer TACE-Monotherapie behandelt, was potentielle Verzerrungseffekte hinsichtlich der Aussagekraft unserer Ergebnisse impliziert. Während andere Zentren hier deutlich höhere Zahlen vorweisen können, liegt dieser Fakt am Ehesten in der häufigeren Anwendung von Kombinationstherapien begründet.

Weiterhin sind die TACE-Therapien durch Unterschiede bei Anwendung und Medikamentengabe nicht exakt miteinander vergleichbar. Vor allem die Gabe der Chemotherapeutika und die Dosiszusammensetzung unterschieden sich. So ist der Standard in der TACE-Behandlung an unserem Institut (Charité – Universitätsmedizin Berlin) Doxorubicin und/oder Mitomycin C, wohingegen der Therapiestandard in dem Institut in Japan (Kobe Universitätsmedizin) üblicherweise Epirubicin ist.

Des Weiteren haben nicht alle Patienten die gleiche Art von TACE bekommen. In unserer Studie wurden aus beiden Kollektiven sowohl Patienten eingeschlossen, welche eine DEB-TACE oder eine cTACE bekommen haben. Die Summe der durchgeführten TACE war ebenfalls von Patient zu Patient unterschiedlich, was vor allem potentiell die Vergleichbarkeit der Überlebensraten einschränkt. Zuletzt ist zu bemerken, dass die Volumetriedatensätze sowohl aus MRT- als auch aus CT-Bildern bestanden und sich alle Auswerter des Studiendesigns bewusst waren. Dies kann potentiell zu einer Detektionsbias geführt haben.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das HCC ist eine der häufigsten Krebsarten weltweit und ist mit einer hohen Mortalität assoziiert [1]. Die meisten HCC werden in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine Resektion oder Transplantation keine Option mehr darstellt. Gründe dafür sind oft eine portale Hypertension, eine limitierte Leberfunktion, eine Tumorinvasion der Pfortader, die Unmöglichkeit bei chirurgischer Intervention einen Sicherheitsabstand gewährleisten zu können, ein zu fortgeschrittenes Alter oder eine beziehungsweise mehrere schwere Nebenerkrankungen [140]. Hiermit steigt der Stellenwert der TACE weltweit als eine weit verbreitete, interventionelle therapeutische Option, wenn eine kurative Therapie nicht indiziert ist oder als Bridgingverfahren vor einer Transplantation [27].

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven, dualen Centerstudie war es, zwei unterschiedliche Patientenkohorten aus Deutschland und Japan zu vergleichen. Dabei sollte untersucht werden, ob die unterschiedliche Herangehensweise an die TACE einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben

(PFS) der Patienten hat. Außerdem wurden weitere Parameter analysiert, um ein umfassendes Risikoprofil zu erstellen.

Es wurden die Daten von 94 Patienten mit HCC ausgewertet, die zwischen 2014 und 2019 in der Klinik für Radiologie der Charité und der Klinik für Radiologie der Universitätsklinik Kobe mit einer TACE therapiert wurden. Davon gehörten 44 der deutschen Kohorte und 50 der japanischen Kohorte an. Es wurden 31% BCLC A Patienten eingeschlossen, 49% BCLC B Patienten und 20% BCLC C Patienten. Die gesamte Kohorte überlebte 505 Tage im Median. Dabei überlebten die Patienten aus der japanischen Kohorte mit 856 Tagen im Median signifikant länger als die aus der deutschen Kohorte mit 303 Tagen.

Der Unterschied im OS war in der BCLC A Subgruppe am größten (Deutsche Kohorte: 177 Tage vs. japanische Kohorte: 1960 Tage). Ein Erklärungsansatz für diese Diskrepanz ist eine stärkere Präselektion der deutschen BCLC A Kohorte, welche vorwiegend multimorbide Patienten einschloss, die weder für eine Resektion, noch für eine Ablation oder eine Transplantation geeignet waren, während laut japanischen Leitlinien die TACE auch als Erstlinientherapie bei Patienten eingesetzt werden kann, die nach den EASL-Kriterien dem Stadium A entsprechen würden.

Das OS von Patienten der japanischen Kohorte im BCLC B Stadium zeigte zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu der deutschen Kohorte, es zeigte sich jedoch eine Tendenz zu einem besseren OS seitens der japanischen Patienten, was ebenfalls durch die unterschiedliche Patientenselektion zu erklären sein dürfte, da eine TACE im Stadium BCLC B in den japanischen Richtlinien als kurativer Therapieansatz empfohlen wird [130]. Eine TACE ist in den europäischen Richtlinien hingegen in diesem Stadium nur dann eine kurative Option, wenn ein bei Diagnosestellung inoperabler oder nicht transplantationsfähiger Lebertumor im Sinne eines Downstaging oder Bridging vorbehandelt werden soll [34,102]. Das mediane PFS lag bei insgesamt 205 Tagen, wobei sich die Ergebnisse der jeweiligen Kohorte nicht signifikant unterschieden - beide Therapieansätze zeigen somit eine vergleichbare Effektivität zur Verhinderung eines Tumorprogresses.

In der multivariaten Analyse haben sich ein höheres Alter, ein erhöhter Child-Pugh Wert, ein niedriges Albumin, eine eingeschränkte GFR und ein ungünstiges Leber / Tumor-Verhältnis als signifikant bezüglich einer Verkürzung des OS herausgestellt. In Bezug auf eine Verkürzung des PFS zeigten ein höheres Alter, das

Nichtvorhandensein einer Zirrhose, ein niedriges Serum-Albumin, ein niedriger ALBI-Score, ein niedriges Serum-Kreatinin und eine eingeschränkte GFR signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die TACE ist in Japan in fast jedem Stadium auch als kurativer Therapieansatz indiziert, was am ehesten das verlängerte OS in der japanischen Kohorte erklärt, da somit in Japan Patienten in Krankheitsstadien behandelt werden, welche in Europa kurativ reseziert oder ablativen Verfahren zugeführt worden wären. Passend dazu zeigte die Auswertung des Leistungsstatus bessere Werte für die japanische Kohorte. Schlussendlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass ein Einsatz der TACE in früheren BCLC Stadien einen positiven Einfluss auf das OS haben kann, wobei weitere Studien zu diesem Thema nötig sind. Weitere internationale Studien zur Untersuchung der alleinigen TACE-Therapie in unterschiedlichen Stadien der HCC wären hilfreich, um genauere Aussagen treffen zu können und somit die kurative und palliative Therapie des HCC langfristig zu verbessern.

6 Literaturverzeichnis

1. GLOBOCAN. Cancer today [Internet]. [zitiert 25. Juni 2019]. Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69–90.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893–917.
4. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, Al-Raddadi R, Alvis-Guzman N, Amoako Y, Artaman A, Ayele TA, Barac A, Bensenor I, Berhane A, Bhutta Z, Castillo-Rivas J, Chittheer A, Choi JY, Cowie B, Dandona L, Dandona R, Dey S, Dicker D, Phuc H, Ekwueme DU, Zaki MES, Fischer F, Fürst T, Hancock J, Hay SI, Hotez P, Jee SH, Kasaeian A, Khader Y, Khang YH, Kumar GA, Kutz M, Larson H, Lopez A, Lunevicius R, Malekzadeh R, McAlinden C, Meier T, Mendoza W, Mokdad A, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nguyen Q, Nguyen G, Ogbo F, Patton G, Pereira DM, Pourmalek F, Qorbani M, Radfar A, Roshandel G, Salomon JA, Sanabria J, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou S, Shackelford K, Shore H, Sun J, Mengistu DT, Topór-Mądry R, Tran B, Ukwaja KN, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wakayo T, Weiderpass E, Werdecker A, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Zaidi Z, Zhu L, Murray CJL, Naghavi M, Fitzmaurice C. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 1. Dezember 2017;3(12):1683–91.
5. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* Mai 2012;142(6):1264-1273.e1.
6. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology.* März 2017;152(4):812-820.e5.
7. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 3. Juni 2008;148(11):820.
8. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004). *Int J Cancer.* 2009;124(2):443–8.
9. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, Vecchia CL. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology.* 2008;48(1):137–45.
10. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology.* 2010;51(5):1820–32.
11. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a population-based case-control study. *Hepatol Baltim Md.* August 2011;54(2):463–71.

12. Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol.* 1. Dezember 2021;75(6):1476–84.
13. Meroni M, Longo M, Rustichelli A, Dongiovanni P. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomium. *Int J Mol Sci.* 23. April 2020;21(8):2986.
14. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, Aslam T, Patanwala I, Gaggar S, Cole M, Sumpter K, Stewart S, Rose J, Hudson M, Manas D, Reeves HL. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 1. Januar 2014;60(1):110–7.
15. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, Hunt S. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015;62(6):1723–30.
16. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol Baltim Md.* März 2011;53(3):1020–2.
17. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH, Group for the RHS. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA.* 4. Januar 2006;295(1):65–73.
18. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 18. Juli 2002;347(3):168–74.
19. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Kao JH, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B Virus Genotype and DNA Level and Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Men. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16. Februar 2005;97(4):265–72.
20. Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin 28/2021. 2021;22.
21. Koch-Institut R. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. :274.
22. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The Continuing Increase in the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States: An Update. *Ann Intern Med.* 18. November 2003;139(10):817.
23. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 22. September 2011;365(12):1118–27.
24. Grammer S. Hepatozelluläres Karzinom und biliäre Karzinome. 2021;207.
25. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, Kitao A, Nakamura K, Gabata T. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging.* Juni 2011;36(3):264–72.
26. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47(1):97–104.
27. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom. 2013;

28. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, Sherman M. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol.* April 2011;54(4):723–8.
29. Kim JE, Kim SH, Lee SJ, Rhim H. Hypervascular Hepatocellular Carcinoma 1 cm or Smaller in Patients With Chronic Liver Disease: Characterization With Gadoteric Acid–Enhanced MRI That Includes Diffusion-Weighted Imaging. *Am J Roentgenol.* Juni 2011;196(6):W758–65.
30. Schacherer D, Schlottmann K. Diagnostik und Staging des HCC. :4.
31. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, Zakher B, Pappas M, Graham E, Sullivan SD. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 19. Mai 2015;162(10):697.
32. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, Herbay A, Friedrich-Rust M, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, Albert F, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T. Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 1. Oktober 2008;29(05):499–505.
33. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, Nagano H, Hatano E, Izumi N, Kaneko S, Kudo M, Iijima H, Genda T, Tateishi R, Torimura T, Igaki H, Kobayashi S, Sakurai H, Murakami T, Watadani T, Matsuyama Y. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res.* 2019;49(10):1109–13.
34. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1. Juli 2018;69(1):182–236.
35. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, Santillan CS, Wolfson T, Gamst A, Sirlin CB. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol.* 1. Januar 2016;41(1):71–90.
36. Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. *World J Gastroenterol WJG.* 7. Februar 2006;12(5):828–9.
37. Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res.* 2008;38(1):37–51.
38. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* Juni 2010;40 Suppl 1:2–144.
39. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Aii S, Okazaki M, Makuuchi M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* Januar 2015;45(2).

40. Ringe K. Diagnose und Differenzialdiagnose fokaler Leberläsionen unter Verwendung von Gd-EOB-DTPA (Primovist). *Radiol Up2date*. 16. März 2016;16(01):15–32.
41. Tsurusaki M, Sofue K, Isoda H, Okada M, Kitajima K, Murakami T. Comparison of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography with histopathological examinations for the identification of hepatocellular carcinoma: a multicenter phase III study. *J Gastroenterol*. 1. Januar 2016;51(1):71–9.
42. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Pollina LE, Filipponi F. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging*. 1. April 2013;38(2):290–6.
43. Rote Liste Service GmbH. Fachinformation Primovist [Internet]. Rote Liste Service GmbH; Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/71888.pdf
44. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire 2017 [Internet]. 2017 [zitiert 9. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf;jsessionid=2D3334529DFA764045808E50A0E3F13F?sequence=1>
45. Bruix J, Hessheimer A, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. Bd. 25. 2006. 3848 S.
46. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51(4):1274–83.
47. Hillert C, Rogiers X. Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). *Internist*. 1. Februar 2000;41(1):191–7.
48. Jonas S, Herrmann M, Rayes N, Berg T, Radke C, Tullius S, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis according to the underlying liver disease. *Transplant Proc*. 1. November 2001;33(7):3444–5.
49. Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, Covey A, Curley SA, D'Angelica MI, Davila R, Ensminger WD, Gibbs JF, Laheru D, Malafa MP, Marrero J, Meranze SG, Mulvihill SJ, Park JO, Posey JA, Sachdev J, Salem R, Sigurdson ER, Sofocleous C, Vauthey JN, Venook AP, Goff LW, Yen Y, Zhu AX. Hepatobiliary Cancers. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. April 2009;7(4):350–91.
50. Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttill RW, Ko CY. Surgery for Hepatocellular Carcinoma: Does It Improve Survival? *Ann Surg Oncol*. 1. März 2004;11(3):298–303.
51. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, Zhu AX, Murad MH, Marrero JA. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358–80.
52. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MAL, Meinhardt G, Llovet JM. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 1. Oktober 2015;16(13):1344–54.

53. Samuel M, Chow PKH, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. Cochrane Hepato-Biliary Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 21. Januar 2009 [zitiert 28. Dezember 2020]; Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001199.pub2>
54. Ayoub WS, Steggerda J, Yang JD, Kuo A, Sundaram V, Lu SC. Current status of hepatocellular carcinoma detection: screening strategies and novel biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. Januar 2019;11:175883591986912.
55. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 18. Mai 2015;7(8):1054–63.
56. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2017;17(S1):174–251.
57. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 14. März 1996;334(11):693–700.
58. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1. Oktober 1995;197(1):101–8.
59. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40(6):1352–60.
60. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 1. März 2010;52(3):380–8.
61. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49(2):453–9.
62. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency Thermal Ablation vs. Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol*. Februar 2009;104(2):514–24.
63. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. August 2013;59(2):300–7.
64. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Serra C, Colecchia A, Maroni L, Venerandi L, Ercolani G, Pinna AD. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 1. März 2014;46(3):257–63.
65. Leoni S, Piscaglia F, Serio I, Terzi E, Pettinari I, Croci L, Marinelli S, Benevento F, Golfieri R, Bolondi L. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of

- hepatocellular carcinoma in clinical practice: Experience of the Bologna Liver Oncology Group. *Dig Liver Dis.* 1. Juni 2014;46(6):549–55.
66. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 1. Mai 2011;37(3):212–20.
 67. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, Kudo M, Johnson P, Wagner S, Orsini LS, Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155–66.
 68. Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Liver. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 14. Juni 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>
 69. Herfarth C, Schlag P. Neue Entwicklungen in der Therapie von Lebertumoren. Springer-Verlag; 2013. 352 S.
 70. Breedis C, Young G. The Blood Supply of Neoplasms in the Liver. *Am J Pathol.* Oktober 1954;30(5):969–85.
 71. Vogl T, Zangos S, Balzer J, Nabil M, Rao P, Eichler K, Bechstein W, Zeuzem S, Abdelkader A. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* November 2007;179(11):1113–26.
 72. 7 Die arterielle und venöse Punktion. In: Das Herzkatheterbuch [Internet]. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0039-167147>
 73. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, Delis S, Gouliamos A, Kelekis D. Transarterial Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1. März 2008;31(2):269–80.
 74. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S, Alexopoulou E, Koskinas J, Angelopoulos M, Kornezos J, Pomoni A, Tandeles S, Marinis A, Rizos S, Kelekis D. Safety Profile of Sequential Transcatheter Chemoembolization with DC Bead™: Results of 237 Hepatocellular Carcinoma (HCC) Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1. August 2011;34(4):774–85.
 75. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW. Pharmacokinetic and Safety Study of Doxorubicin-eluting Beads in a Porcine Model of Hepatic Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 1. August 2006;17(8):1335–43.
 76. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR, Stratford PW. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* Februar 2006;17(2 Pt 1):335–42.
 77. Hong K. New Intra-arterial Drug Delivery System for the Treatment of Liver Cancer: Preclinical Assessment in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Clin Cancer Res.* 15. April 2006;12(8):2563–7.

78. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* Juni 2012;56(6):1330–5.
79. Spreafico C, Cascella T, Facciorusso A, Sposito C, Rodolfo L, Morosi C, Civelli EM, Vaiani M, Bhoori S, Pellegrinelli A, Marchianò A, Mazzaferro V. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with a new generation of beads: clinical-radiological outcomes and safety profile. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Februar 2015;38(1):129–34.
80. Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, Zhu AX, Goyal L, Ganguli S. Safety and efficacy of 70-150 µm and 100-300 µm drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* April 2015;26(4):516–22.
81. Richter G, Radeleff B, Stroszczyński C, Pereira P, Helmberger T, Barakat M, Huppert P. Safety and Feasibility of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Small Calibrated Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of the MIRACLE I Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(4):587–93.
82. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Februar 2010;33(1):41–52.
83. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, Gandini G, Nani R, Gasparini D, Cucchetti A, Bolondi L, Trevisani F. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 15. Juli 2014;111(2):255–64.
84. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* Juni 2016;48(6):571–7.
85. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 24. Juli 2008;359(4):378–90.
86. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 24. März 2018;391(10126):1163–73.
87. Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. Februar 2019 bis 28. Februar 2019 (Veröffentlichung gemäß Artikel 13 bzw. Artikel 38 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates). :10.

88. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 7. Januar 2017;389(10064):56–66.
89. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 5. Juli 2018;379(1):54–63.
90. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY, Rau KM, Motomura K, Ohno I, Merle P, Daniele B, Shin DB, Gerken G, Borg C, Hiriart JB, Okusaka T, Morimoto M, Hsu Y, Abada PB, Kudo M, REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Februar 2019;20(2):282–96.
91. Kirstein MM, Wirth TC. Multimodale Therapie des hepatozellären Karzinoms. *Internist*. Februar 2020;61(2):164–9.
92. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. Februar 2010;30(1):52–60.
93. Ikai I, Aii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004;101(4):796–802.
94. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 20. Februar 2015;33(6):550–8.
95. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, Bettinger D, Jang JW, Smirne C, Kim YW, Kudo M, Howell J, Ramaswami R, Burlone ME, Guerra V, Thimme R, Ishizuka M, Stebbing J, Pirisi M, Carr BI. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1. Februar 2017;66(2):338–46.
96. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, Yamamoto S, Matsuo K, Nishida N, Aramaki T, Anai H, Kora S, Oikawa S, Watanabe K, Yasumoto T, Furuichi K, Yamaguchi M. Prognosis of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinomas based on the Child-Pugh score: subclassifying the intermediate stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage B). *Jpn J Radiol*. 1. November 2014;32(11):644–9.
97. Seki A, Hori S. Switching the Loaded Agent from Epirubicin to Cisplatin: Salvage Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-eluting Microspheres for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1. Juni 2012;35(3):555–62.

98. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* November 2012;32(4):348–59.
99. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, Marinis A, Kelekis A, Alexopoulou E, Chatziioannou A, Chatzimichael K, Dourakis S, Kelekis N, Rizos S, Kelekis D. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* Oktober 2012;35(5):1119–28.
100. Forner A, Reig ME, Lope CR de, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Semin Liver Dis.* Februar 2010;30(1):61–74.
101. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, Bertini M, Ginanni B, Romano A, Cicorelli A, Tumino E, Federici G, Cioni R, Metrangolo S, Bertoni M, Bresci G, Parisi G, Altomare E, Capria A, Bartolozzi C. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: A prospective cohort study. *Eur J Radiol.* 1. Juni 2012;81(6):1173–8.
102. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, Roberts J, Reich DJ, Schwartz ME, Mieles L, Lee FT, Florman S, Yao F, Harper A, Edwards E, Freeman R, Lake J. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* März 2010;16(3):262–78.
103. Shao W, Li C, Tang J, Song J, Li Z, Sun J, Xu Y, Zheng Z, Cao J, Zhang L. Efficacy And Safety Of Raltitrexed Plus Oxaliplatin-Based Transarterial Chemoembolization In Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 19. November 2019;11:9863–9.
104. Piscaglia F, Ogasawara S. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment. *Liver Cancer.* 2018;7(1):104–19.
105. Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, Fleckenstein F, Smolka S, Pawlik TM, Scherthaner R, Zhao L, Lee H, He S, Lin M, Geschwind JF. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* Dezember 2016;20(12):2002–9.
106. Sangro B, D'Avola D, Iñarrairaegui M, Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 1. Mai 2011;12(7):1057–73.
107. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in Utilization of Transarterial Treatments for Hepatocellular Carcinoma: Results of a Survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1. April 2014;37(2):438–44.
108. 2018 Korean Liver Cancer Association–National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol.* Juli 2019;20(7):1042–113.
109. Yau T, Tang VYF, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* Juni 2014;146(7):1691-1700.e3.

110. de Freitas LBR, Longo L, Santos D, Grivicich I, Álvares-da-Silva MR. Hepatocellular carcinoma staging systems: Hong Kong liver cancer vs Barcelona clinic liver cancer in a Western population. *World J Hepatol.* 27. September 2019;11(9):678–88.
111. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular Carcinoma – Epidemiological Trends and Risk Factors. *Dig Dis.* 2009;27(2):80–92.
112. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 31. März 2018;391(10127):1301–14.
113. Pinato DJ, Yen C, Bettinger D, Ramaswami R, Arizumi T, Ward C, Pirisi M, Burlone ME, Thimme R, Kudo M, Sharma R. The albumin-bilirubin grade improves hepatic reserve estimation post-sorafenib failure: implications for drug development. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):714–22.
114. Kohla MAS, Abu Zeid MI, Al-Warraky M, Taha H, Gish RG. Predictors of hepatic decompensation after TACE for hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1):e000032.
115. Kim Y sun, Lim HK, Rhim H, Lee WJ, Joh JW, Park CK. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Patterns and Prognostic Factors Based on Clinical and Radiologic Features. *Am J Roentgenol.* 1. August 2007;189(2):352–8.
116. Zhang JW, Feng XY, Liu HQ, Yao ZW, Yang YM, Liu B, Yu YQ. CT volume measurement for prognostic evaluation of unresectable hepatocellular carcinoma after TACE. *World J Gastroenterol WJG.* 28. April 2010;16(16):2038–45.
117. Na SJ, Oh JK, Hyun SH, Lee JW, Hong IK, Song BI, Kim TS, Eo JS, Lee SW, Yoo IR, Chung YA, Yun M. 18F-FDG PET/CT Can Predict Survival of Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med.* 5. Januar 2017;58(5):730–6.
118. Jeong SO, Kim EB, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim SG, Cha SW, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Kim YJ, Goo DE, Park SY. Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver.* Mai 2017;11(3):409–16.
119. Sánchez-Delgado J, Vergara M, Machlab S, Lira A, Gómez Zaragoza C, Criado E, Rosinach M, Batista L, Arau B, Roget M, Ortiz J, Garcia C, Sort P, Casas M, Dalmau B, Forné M, Falcó J, Miquel M. Analysis of survival and prognostic factors in treatment of hepatocellular carcinoma in Spanish patients with drug-eluting bead transarterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Dezember 2018;30(12):1453–60.
120. Lee YH, Hsu CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee RC, Chiou YY, Huo TI, Lee SD. Selecting a prognostic renal surrogate for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(10):1581–8.
121. Hao JF, Zhang LW, Bai JX, Li YJ, Liu JN, Zhang XL, Han JM, Li X, Jiang H, Cao N. Incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury following transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Indian J Cancer.* Februar 2015;51 Suppl 2:e3-8.
122. Young S, Craig P, Golzarian J. Current trends in the treatment of hepatocellular carcinoma with transarterial embolization: a cross-sectional survey of techniques. *Eur Radiol.* Juni 2019;29(6):3287–95.

123. Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, Hayashi S, Inoue J, Kawarada Y, Kusano M, Kubo Y, Kuroda C, Sakata Y, Shimamura Y, Jinno K, Takahashi A, Takayasu K, Tamura K, Nagasue N, Nakanishi Y, Makino M, Masuzawa M, Yumoto Y, Mori T, Oda T. Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Semin Oncol*. April 1997;24(2 Suppl 6):S6-38-S6-45.
124. Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y, Ogawa N, Ito S, Yamamoto Y. Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment in Shikoku area. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33 Suppl:S93-96.
125. Bai Z, Qin Y, Zhu G, Zhao G, Deng G, Guo J, He S. Efficacy and safety of epirubicin applied in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. Januar 2018;14(1):133–8.
126. Gross A, Albrecht T. Transarterial Chemoembolisation (TACE) with Degradable Starch Microspheres (DSM) and Anthracycline in Patients with Locally Extensive Hepatocellular Carcinoma (HCC): Safety and Efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1. März 2020;43(3):402–10.
127. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106–16.
128. Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C, Vanlemmens C, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Boillot O, Declerck N, Louvet A, Canva V, Romano O, Ernst O, Mathurin P, Pruvot FR. Comparison of two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A case-control study. *Liver Transpl*. 2007;13(5):665–71.
129. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, Ravaioli M, D'Errico-Grigioni A, Pinna AD, Bolondi L. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatol Baltim Md*. Mai 2011;53(5):1580–9.
130. Kudo M, Han KH, Ye SL, Zhou J, Huang H, Lin SM, Wang CK, Ikeda M, Chan SL, Choo SP, Miyayama S, Cheng AL. A Changing Paradigm for the Treatment of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Consensus Statements. *Liver Cancer*. 2020;16.
131. Miyayama S. Ultraslective conventional transarterial chemoembolization: When and how? *Clin Mol Hepatol*. Dezember 2019;25(4):344–53.
132. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, Sakurai T, Kitano M, Nishida N. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis*. 2015;33(6):751–8.
133. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, Maeda A, Matsuo K, Nishida N, Aramaki T, Anai H, Koura S, Oikawa S, Watanabe K, Yasumoto T, Furuichi K, Yamaguchi M. Hepatic arterial embolization for unresectable hepatocellular carcinomas: do technical factors affect prognosis? *Jpn J Radiol*. August 2012;30(7):560–6.

134. Yip WM, Hung HG, Lok KH, Li KF, Li KK, Szeto ML. Outcome of inoperable hepatocellular carcinoma patients receiving transarterial chemoembolisation: a real-life retrospective analysis in a Hong Kong regional hospital. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. Oktober 2009;15(5):339–45.
135. Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. Dezember 2007;18(12):1517–26; quiz 1527.
136. Kattipatanapong T, Nishiofuku H, Tanaka T, Sato T, Masada T, Tatsumoto S, Matsumoto T, Kichikawa K. Improved Local Tumor Control and Survival Rates by Obtaining a 3D-Safety Margin in Superselective Transarterial Chemoembolization for Small Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1. März 2020;43(3):423–33.
137. Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol*. 1. April 2012;56(4):886–92.
138. Chapiro J, Lin M, Duran R, Schernthaner RE, Geschwind JF. Assessing tumor response after loco-regional liver cancer therapies: the role of 3D MRI. *Expert Rev Anticancer Ther*. Februar 2015;15(2):199–205.
139. Chapiro J, Wood LD, Lin M, Duran R, Cornish T, Lesage D, Charu V, Schernthaner R, Wang Z, Tacher V, Savic LJ, Kamel IR, Geschwind JF. Radiologic-Pathologic Analysis of Contrast-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging in Patients with HCC after TACE: Diagnostic Accuracy of 3D Quantitative Image Analysis. *Radiology*. Dezember 2014;273(3):746–58.
140. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A, Molmenti EP, Paul A, Nadalin S, Radtke A, Brokalaki EI, Saner F, Hilgard P, Gerken G, Broelsch CE, Malagò M. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatogastroenterology*. Juni 2006;53(69):322–9.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nina Laetitia Rauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Internationaler Vergleich von Behandlungsstrategien hepatozellulärer Karzinome mittels transarterieller Chemoembolisation – eine japanisch - deutsche Erfahrung / International comparison of different TACE treatment strategies in hepatocellular carcinoma – a Japanese-German experience, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christian Althoff herzlich bedanken, ohne dessen Unterstützung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Timo Auer bedanken, der durch seine intensive Betreuung, seinen stets guten Ratschlägen und der schnellen und guten Kommunikation wesentlich am Gelingen dieser Dissertation beteiligt war.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und Geschwistern sowie meinem Freund für deren Unterstützung danken.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name: Rauer Nina Laetitia

Emailadresse: nina-l.rauer@charite.de

Matrikelnummer: 220068

PromotionsbetreuerIn: Dr. Althoff

Promotionsinstitution / Klinik: Charite Universitätsklinik für
Radiologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Nina Laetitia Rauer innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.09.2019
- Termin 2: 31.01.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Hinweis auf *explorativen Charakter der Datenanalyse*
- Überlebenszeitanalyse mit Kaplan-Meier-Schätzer und Cox-Regression
- Interpretation der p-Werte im Zusammenhang mit geeigneten Effektschätzern

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 31. Januar 2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Mareen Pigorsch

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

