

Aus dem
Zentrum für Radiologie, Minimal-invasive Therapien
und Nuklearmedizin
Klinikum am Gesundbrunnen
SLK-Kliniken Heilbronn GmbH

Real World Data: Klinische Langzeit-Ergebnisse nach
konventioneller transarterieller Chemoembolisation von
Patienten mit HCC

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Eble, Oliver Linus

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. L. Pereira

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

Tag der Disputation: 06.09.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1. Epidemiologie und Ätiologie	4
1.2. Prävention und Früherkennung	6
1.3. Diagnostik	9
1.4. Therapie.....	11
2. Material und Methodik.....	15
2.1. Ethikvotum	15
2.2. Patienten Charakteristiken.....	16
2.3. Durchgeführte Therapien neben cTACE.....	25
2.4. TACE – Transarterielle Chemoembolisation	30
2.5. Technik und Software	35
2.6. Therapieverlauf nach cTACE.....	36
3. Ergebnisse	38
3.1. Labor und Child-Pugh Klassifikation	38
3.2. Ansprechen der Therapie	46
3.3. Lokales Rezidiv, neues HCC und extrahepatische Metastase.....	48
3.4. Überleben	49
3.5. Komplikationen.....	53
3.5.1 Aufgetretene Komplikationen	53
3.5.2. CIRSE-Klassifikation.....	55
3.6. Tod	56
4. Diskussion	58
4.1. Labor und Child-Pugh.....	58
4.2. Ansprechen der Therapie	62
4.3. Lokales Rezidiv, neues HCC und extrahepatische Metastase.....	63
4.4. Überleben	64

4.5. Komplikationen.....	69
4.5.1 Art der aufgetretenen Komplikation	69
4.5.2. CIRSE-Klassifikation.....	72
4.6. Todesursache.....	73
4.7. Ausblick	74
5. Zusammenfassung.....	76
6. Literaturverzeichnis.....	78
7. Abbildungsverzeichnis	87
8. Tabellenverzeichnis.....	89
9. Abkürzungsverzeichnis	90
10. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	92
11. Danksagung.....	93

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt mit ca. 80% den häufigsten malignen Lebertumor aller primär malignen Tumoren der Leber dar. Weltweit wurden im Jahr 2018 laut GLOBOCAN-Datenbank bei über 840 000 Menschen ein primärer Lebertumor (HCC und intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom iCC) diagnostiziert. Daran verstarben 2018 über 780 000 Patienten (Bray et al. 2018). Die Zahlen präsentieren sich konstant im Vergleich zu Daten aus dem Jahre 2015, in dem ca. 850 000 neue Leberkarzinome weltweit diagnostiziert wurden. 2015 sind nach Schätzungen ungefähr 810 000 Patienten durch ein Leberkarzinom verstorben (Akinyemiju et al. 2017).

Die Verteilung der diagnostizierten HCCs weist dabei deutliche regionale Unterschiede auf. So sind schätzungsweise bis zu 70% der HCC-Erkrankungen in Asien lokalisiert und davon wiederum treten mehr als 50% in der Volksrepublik China auf. Die übrigen diagnostizierten Fälle verteilen sich auf die Kontinente Europa mit ca. 10%, Amerika 10%, Afrika 8% und Australien mit Ozeanien 0,5% (Weltgesundheitsorganisation WHO GLOBOCAN 2018).

Die großen regionalen Unterschiede lassen sich unter anderem durch die unterschiedlichen Infektionsraten mit dem Hepatitis B-Virus erklären. Schätzungen aus dem Jahre 2015 gehen von ca. 257 Mio. HBV-Infizierten weltweit aus. Ein Großteil davon lebt in Asien und in Afrika südlich der Sahara (Yuen et al. 2018).

Bei dem Anteil der Geschlechter innerhalb der Patienten mit HCC gibt es große Unterschiede. So erkranken und sterben bis zu zweieinhalbmal mehr Männer als Frauen (Akinyemiju et al. 2017).

Leberkrebs (HCC und iCC) steht an sechster Stelle der am häufigsten diagnostizierten malignen Tumorerkrankungen und nehmen den 4. Platz der häufigsten Todesursache durch eine Krebserkrankung weltweit ein (Bray et al. 2018).

Diese Zahlen und Daten verdeutlichen den außerordentlichen Stellenwert dieser Erkrankung. Schätzungen der World Health Organisation (WHO) gehen davon aus, dass bis zum Jahr 2030 weltweit jedes Jahr eine Millionen Menschen an einem malignen Lebertumor versterben werden (WHO Projections of mortality and causes of death, 2016–2060).

Patienten, bei denen HCC diagnostiziert wurde, weisen in den meisten Fällen eine zusätzliche chronische Lebererkrankung auf. Dabei erhöht die Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit an einem HCC zu erkranken signifikant (Sangiovanni et al. 2006).

Mit Abstand die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCCs stellt eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus da (33%), danach folgen die Ätiologie Alkohol (30%), eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) (21%) und andere Ursachen (16%) (Akinyemiju et al. 2017).

Neben den oben genannten Ursachen eines HCCs stellen die nichtalkoholische Fettlebererkrankung und die nichtalkoholische Steatohepatitis (Zhu et al. 2016), Komponenten des metabolischen Syndroms (Schlesinger et al. 2013), Rauchen (Lee et al. 2009), die primäre biliäre Zirrhose, die Autoimmunhepatitis und die Hämochromatose (Deugnier et al. 1993) weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines HCCs dar.

Neben dem erhöhten Risiko durch Grunderkrankungen oder Lebensgewohnheiten an einem HCC zu erkranken, stellen verschiedene Umweltfaktoren weitere Risiken da. Das aus Pilzen stammende und giftige Aflatoxin B1 kann über die Nahrung aufgenommen werden. Im Körper kann durch das Aflatoxin eine TP53-Mutation auftreten und so zur Entstehung eines HCCs bei einem HBV-positiven Patienten beitragen. Somit ist das Aflatoxin ein Co-Faktor für die HCC Entstehung (Hsu et al. 1991).

1.2. Prävention und Früherkennung

Vorbeugende Maßnahmen gegen die Entstehung eines HCCs werden in eine primäre, sekundäre und tertiäre Prävention eingeteilt.

Eine primär präventive Maßnahme stellt das konsequente Impfen gegen das Hepatitis-B-Virus dar. Die ständige Impfkommission STIKO, welche am Robert-Koch-Institut in Berlin angesiedelt ist, empfiehlt, alle Säuglinge nach dem 2. Lebensmonat und Kinder bis 17 Jahren gegen das HBV zu impfen. Ebenfalls sollen Neugeborene von HBsAg-positiven oder HBsAg-Status unbekanntem Müttern spätestens 12 Stunden nach der Geburt geimpft werden und ebenso Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (Cornberg et al. 2011).

In Studien wurde der Einfluss von Kaffeekonsum (Gelatti et al. 2005), Metformin-Einnahme (Singh, et al. 2013; Tseng, et al. 2018; Cunha et al. 2020) und Aspirin-Einnahme (Simon et al. 2018) auf die Entstehung eines HCC bei Diabetikern untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Diabetiker unter diesen Faktoren eine geringere Inzidenz aufweisen als die Vergleichsgruppe ohne diese Einflussfaktoren. Der Kaffeekonsum nimmt Einfluss auf die Fibrosierung der Leber bei chronischen Lebererkrankungen. Der histologische Umbauprozess wird vermindert und damit das Risiko an einem HCC zu erkranken gesenkt (Saab et al. 2014). Dabei sind die Effekte abhängig von der Kaffeemenge und steigen mit erhöhtem Kaffeekonsum (Bravi, et al. 2017). Im Vergleich gibt es ebenfalls Studien zu Einfluss von grünem Tee auf die Entstehung eines HCCs. Es konnte aber keine positive Wirkung abschließend nachgewiesen werden (Filippini et al. 2020).

Wie in der Ätiologie bereits beschrieben, sind chronische Lebererkrankungen die Hauptursache für die Entstehung eines HCCs. Die konsequente Therapie unter Einsatz von antiviralen Substanzen gegen chronische Virusinfektionen der Leber durch HBV und HCV, die im Verlauf zu einer Leberzirrhose führen können, sind somit eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen (Cornberg et al. 2011).

Patienten, die unter einer chronischen Lebererkrankung leiden, sollten strikt auf Alkoholkonsum verzichten. Dies wirkt sich nicht nur positiv auf den Krankheitsverlauf der Lebererkrankung aus, darüber hinaus kann die Lebenserwartung der Patienten positiv beeinflusst werden (EASL Guidelines: Management of alcohol-related liver disease 2018).

Patienten mit diagnostiziertem HCC, welche darüber hinaus an einer chronischen Lebererkrankung durch eine HBV-Infektion leiden, profitieren von einer Weiterführung bzw. Beginn einer antiviralen Therapie. Studien belegen, dass die antivirale Therapie einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Dieser Effekt zeigt sich nicht nur bei Patienten, welche eine Resektion der Leber als Therapie erhielten (Wang et al. 2020). Auch Patienten, die durch eine TACE (Jang et al. 2020) oder mit Sorafenib (Yang et al. 2015) behandelt wurden, profitierten von einer antiviralen Therapie.

Die antivirale Therapie bei chronischer HBV- bzw. HCV-Infektion hat also positive Effekte auf das Gesamtüberleben. Ein positiver Effekt für das Risiko ein HCC-Rezidiv zu entwickeln, konnte dagegen nicht nachgewiesen werden (Cabibbo et al. 2019).

Aufgrund der hohen Inzidenz und Mortalitätsraten des HCCs ist eine adäquate Früherkennung von besonderer Bedeutung. Daher soll bei allen Patienten, die eine Leberzirrhose oder andere Faktoren, die das Risiko an einem HCC zu erkranken erhöhen, regelmäßig untersucht werden (EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018; Omata et al. 2017). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und gleichzeitiger Leberzirrhose, welche im Child-Pugh-Score 8 Punkte oder mehr erreichen und zusätzlich keine weitere Therapie erhalten können, sollten nicht auf das HCC im Rahmen einer Früherkennung untersucht werden (Trevisani, et al. 2007). Somit kann klar definiert werden, welche Patienten von einem Früherkennungsprogramm profitieren können und wie sich die Auswahl der Patienten gestaltet.

Die Früherkennung erfolgt durch eine regelmäßige Ultraschalluntersuchung der Leber im Abstand von 6 Monaten (EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018). Dabei können weitere Parameter, wie der AFP-Wert bestimmt werden (Tzartzeva et al. 2018). Eine alleinige Messung des Tumormarkers AFP ist nicht zielführend und in der Sensitivität begrenzt (Chen et al. 2003). Eine zusätzliche Bestimmung des AFP-Wertes zur einer Ultraschalluntersuchung der Leber hat positive Effekte und kann die Sensitivität der Früherkennung erhöhen (Tzartzeva et al. 2018).

In einer Studie wurde der Erfolg der Früherkennung des HCCs gegenüber einer Kontroll-Gruppe untersucht. In beiden Gruppen waren Patienten mit chronischer Hepatitis B, welche am HCC erkrankten. Dabei konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität der Patienten, welche eine Früherkennung erhalten hatten, gegenüber Patienten ohne Früherkennung festgestellt werden (Zhang et al. 2004). In weiteren Kohortenstudien mit Patienten, welche an anderen Grunderkrankungen leiden, konnten ebenfalls positive Effekte festgestellt werden (Singal et al. 2014).

Die prognostizierte Inzidenz von HCCs im Jahre 2040 steigt auf ca. 1.360.000 und die prognostizierte Mortalität auf ca. 1.284.000 Todesfälle weltweit pro Jahr (WHO Projections of mortality and causes of death, 2016–2060). Entscheidende Faktoren für diese Prognose hängen mit dem Wachstum der Weltbevölkerung und der steigenden Lebenserwartung mit Überalterung der Gesellschaft zusammen. Des Weiteren gibt es eine Veränderung durch neue Lebensgewohnheiten und Life-Style-Faktoren in der Gesellschaft. So wird durch die Impfung gegen das HBV und die adäquate Therapie des HBV und HCV, die Risikofaktoren an einem HCC zu erkranken, reduziert. Gleichzeitig steigt seit Jahren die Prävalenz an HCC, welche als primäre Ursache die nichtalkoholische Fettlebererkrankung NAFLD haben. Hauptsächlich sind davon westliche Länder wie die USA betroffen. Schätzungen gehen davon aus, dass allein in den USA die NAFLD als Ursache für ein HCC von 2016 bis 2030 um 122% ansteigen wird (Estes et al. 2018). Diese Prognosen verdeutlichen die Aktualität und Wichtigkeit einer guten und ausreichenden Früherkennung für die Diagnose eines HCCs.

1.3. Diagnostik

Die BCLC-Klassifikation kann zur Therapie-Entscheidung bei Patienten mit HCC verwendet werden. In diese Klassifikation geht der Allgemeinzustand des Patienten mithilfe der ECOG-Klassifikation, die Anzahl der Tumore und Größe bzw. ob Metastasen oder eine Gefäßinfiltration vorhanden sind und die Leberfunktion in Form der Child-Pugh-Klassifikation ein. Es werden die Stadien 0 und A-D unterschieden (Forner et al. 2018; Llovet et al. 1999).

Der Diagnostikleitfaden sieht vor, dass bei Verdacht auf ein HCC, primär eine Bildgebung idealerweise in Form von einem CE-MRT, alternativ ein drei-phasisches CE-CT oder einen CEUS erfolgen soll. Darüber hinaus kann sofern noch nicht erfolgt, durch eine Elastografie die Leber auf fibrotische Veränderungen untersucht werden (Castera, et al. 2019). In Studien wurde die Signifikanz und Spezifität in Bezug auf die Detektion von HCCs in der Schnittbildgebung zwischen MRT und CT verglichen. Dabei konnte bei gleicher Spezifität, höhere Signifikanz zu Gunsten des MRTs nachgewiesen werden (Chen et al. 2016; Park et al. 2014). Das CEUS besitzt in der Diagnostik des HCCs vergleichbare Spezifität und Sensitivität wie die konventionelle Schnittbildgebung (Giorgio et al. 2016). Bekannte Nachteile der CEUS sind die Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse, welche aber durch Diagnosealgorithmen derzeit optimiert werden (Schellhaas et al. 2017; Mitchell et al. 2015).

Eine nuklearmedizinische Diagnostik zur Detektion eines HCCs ist nicht aussagekräftig und soll nicht durchgeführt werden (Castilla-Lievre et al. 2016; Chotipanich et al. 2016).

Sofern in der Bildgebung ein auffälliger Leberherd detektiert wurde, sieht das Diagnostikschema die Größenmessung vor. Herde, die kleiner als 1cm sind, sollen in einem 3-monatigen Intervall regelmäßig durch weitere Bildgebung kontrolliert werden. Herde über 1 cm sollen auf ihr Anreicherungsverhalten von Kontrastmittel näher in einer zusätzlichen Bildgebung untersucht werden (Khalili et al. 2011).

Das typische Kontrastmittelverhalten des HCCs stellt Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und ein ausgeprägtes Auswaschen in der anschließenden venösen Phase im kontrastmittelverstärkten MRT dar (Lee et al. 2015; Boas et al. 2015). Falls ein typische KM-Verhalten im MRT vorliegt, kann ein HCC zuverlässig diagnostiziert werden. Sofern dies nicht der Fall ist, soll eine zweite Bildgebung durch CE-CT oder CEUS angeschlossen werden (Khalili et al. 2011).

Eine Biopsie sollte bei Leberzirrhose nur in palliativen Situationen oder wenn zwei unterschiedliche Bildgebungen keine Informationen über die suspekte Raumforderung in der Leber ergeben haben, erfolgen. Bei Patienten mit suspekter Raumforderung in der Leber ohne Zirrhose ist eine Biopsie vor Therapie immer gefordert. Eine Biopsie kann letztendlich die suspekte Raumforderung charakterisieren und zwischen dem HCC und Vorläuferläsionen unterscheiden (International Working Party et al. 1995). Darüber hinaus können Aussagen zum histologischen Subtyp und daraus sich ergebenden Risiken für eine Metastasierung gemacht werden (The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia 2009).

1.4. Therapie

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die derzeitigen Therapieoptionen des HCCs gegeben.

In Studien konnte die Lebertransplantation bei Patienten ohne extrahepatischen Befall gute Ergebnisse in Bezug auf ein Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben zeigen (Yang et al. 2017; Krenzien et al. 2018). Bei einem extrahepatischen Befall ist das Rezidivrisiko stark erhöht und eine Transplantation nicht zielführend (Pichlmayr et al. 1988; Roayaie et al. 2004). Ähnliche hohe Rezidivraten nach Lebertransplantation kann bei makrovaskulärer Gefäßinfiltration festgestellt werden. Diese Patienten sollten ebenfalls nicht transplantiert werden (Shetty et al. 2004; Lee et al. 2018). Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass die Höhe des AFP-Wertes postoperativ Hinweise auf ein HCC- Rezidiv geben kann (Vibert et al. 2010; Berry et al. 2013).

Patienten im Stadium BCLC 0+A1+A2, die für eine Transplantation in Frage kommen, können mit Hilfe der Mailand-Kriterien ausgewählt werden (Mazzaferro et al. 1996). Eine Altersobergrenze für eine Lebertransplantation besteht nicht. Studien zeigen gute Ergebnisse hinsichtlich der Lebensqualität im Patienten-Kollektiv über 65 Jahren (EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation 2016; Martin et al. 2014; Adani et al. 2009; Aduen et al. 2009).

Patienten, die einer Transplantation zugeführt werden sollen, wird eine Bridging-Therapie unter Beachtung der Leberfunktion bis zur Operation empfohlen (Huang et al. 2017). Durch eine Bridging-Therapie kann die Wartezeit bis zur Transplantation überbrückt und auf den Progress des HCCs positiven Einfluss genommen werden. Somit soll sichergestellt werden, dass der Patient nicht seinen Anspruch auf ein Transplantat durch HCC-Progress verliert (Lai et al. 2019; EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018; Heimbach et al. 2018).

Die Überbrückung bis zur Transplantation kann durch eine Resektion, eine lokale Ablation oder transarterielle Therapien wie TACE bzw. TARE erreicht werden (Huang et al. 2017; Kulik et al. 2018). Die Überlebensdaten zwischen TACE und TARE nach Bridging und Transplantation können allerdings aufgrund der Heterogenität der Studien nicht verglichen werden. Diese Daten weisen eine Heterogenität in Bezug auf die Tumorlast, die Wartezeiten bis zur Therapie, die Downstaging-Protokolle und die Bewertung des Therapieansprechens auf. Es gibt auch

bemerkenswerte Einschränkungen, einschließlich inkonsistenter Angabe über Einschlusskriterien und Tumorcharakteristika.

Patienten mit Leberzirrhose und Stadium BCLC 0+A1+A2, die nicht primär für eine Transplantation in Frage kommen, sollen auf die Möglichkeit einer Ablation oder einer Resektion geprüft werden. Die Ablation in selektierten Patienten und die Resektion stellen eine kurative Therapieoption dar (Zhou et al. 2014; Faber et al. 2013). Der Erfolg einer Ablation oder einer Resektion hängt maßgeblich von der Größe und Anzahl der Tumoren und einer bestehenden Gefäßinfiltration ab (Dasari et al. 2020).

Die besten Ausgangsbedingungen für eine Resektion sind ein einzelner kleiner Tumor peripher, eine gute Leberfunktion und gute Gerinnungsverhältnisse (EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018). Vor allem eine ausreichende Leberfunktion ist von großer Bedeutung. So konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass bei ca. 60% aller Patienten mit Child-Pugh A nach Resektion eine Leberdekompensation aufgetreten ist, welche sich negativ auf das Überleben auswirkt (Bruix et al. 1996).

Eine Resektion in potentiell kurativer Absicht ist lediglich bei ca. 10-20% der Patienten möglich (Kalva et al. 2008; Vogl et al. 2007; Clark et al. 2005).

Eine weitere kurative Therapieoption ist die thermische Ablation bzw. die Kombination aus TACE und anschließender Ablation. Patienten mit BCLC 0+A1+A2, welche nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen auf lokale thermische Verfahren geprüft werden. Dabei zeigt die Radiofrequenzablation (RFA) bei solitären Tumoren unter 3cm vergleichbare Therapieergebnisse wie eine Resektion (Nishikawa et al. 2011; Mohanty et al. 2016). Wenn der Tumor kleiner als 3cm ist und peripher liegt oder bzw. zusätzlich eine eingeschränkte Leberfunktion besteht, ist eine Ablation primär zu prüfen (EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018).

Für HCCs, welche größer als 3cm, aber kleiner als 5cm sind, und eine gute Leberfunktion mit geringer portaler Hypertension aufweisen, wird vor Ablation eine Chemoembolisation empfohlen (Peng et al. 2013; Endo et al. 2018).

Somit stehen für Patienten im Stadium 0-A2 die potentiell kurativen Therapieoptionen einer Transplantation, Resektion und Ablation zur Verfügung (Forner et al. 2018).

Für Patienten im Stadium BCLC B, bei denen keine kurativen Therapieansätze primär möglich sind, ist die transarterielle Chemoembolisation TACE die Therapie der 1. Wahl (EASL

Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018; Golfieri et al. 2014). Falls das HCC ein ungenügendes Ansprechen auf eine Chemoembolisation zeigt, wird die transarterielle Radioembolisation (TARE) geprüft (Inchingolo et al. 2019; Abdel-Rahman et al. 2020).

Voraussetzung für eine TACE ist eine gute Leberfunktion (Golfieri et al. 2014). Deswegen muss vor Intervention neben der klinischen Untersuchung eine laborchemische Kontrolle erfolgen. Empfohlen wird die Bestimmung folgender Parameter: kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, Kreatinin, Transaminasen, γ -GT, AP und AFP (Ramsey et al. 2002). Dabei können die bereits vor der Intervention erhöhten Parameter LDH, GOT und Gesamtbilirubin auf Komplikationen nach der Intervention hinweisen (Charnsangavej et al. 1993).

Bei der TACE werden die Chemotherapeutika aus der Gruppe der Anthrazykline oder Platinderivate verwendet (Yamada et al. 2019). Dabei soll das Chemotherapeutikum und Embolisat so selektiv wie möglich verabreicht werden (Golfieri et al. 2014). Alleinige Embolisationen sind möglich und wirksam, werden aber nach den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen (Llovet et al. 2002).

Neben der konventionellen cTACE steht heutzutage die Möglichkeit einer Drug Eluting Beads DEB-TACE zur Verfügung. Beide Therapieverfahren finden gleichwertige Anwendung in der klinischen Praxis (Golfieri et al. 2014; Lammer et al. 2010).

Das Ansprechen einer TACE wird mit Schnittbildgebung (drei-phasisches CT oder dynamisches MRT) kontrolliert werden. Dabei werden die Bilder nach mRECIST/EASL ausgewertet (Vincenzi, et al. 2015). Eine Reduzierung der Tumorperfusion von mehr als 30% entspricht einer Partial-Response, wobei eine komplette Devaskularisation gleich einer Complete-Response und damit einer Tumorfreiheit entspricht. Die zirrhotische Leber sollte regelmäßig und bis mindestens 5 Jahren nach Intervention zunächst durch Ultraschall kontrolliert werden (Crocetti, L et al. 2010).

Patienten im BCLC Stadium C mit verschlossener Vena portae, extrahepatischem Tumorprogress oder eingeschränkter Leberfunktion kann eine Systemtherapie als weitere Behandlungsmöglichkeit angeboten werden. Das Therapieschema sieht aktuell eine Kombination der beiden Präparate Atezolizumab (Anti-PDL-1-AK) und Bevacizumab (Anti-VEGF-AK) vor. Bei Kontraindikationen gegen die beiden Substanzen können der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib oder Sorafenib eingenommen werden (Finn et al. 2020;

Llovet et al. 2008; Kudo et al. 2018). Die Wirksamkeit von Sorafenib gegenüber einem Placebo konnte 2008 in prospektiven Studien belegt werden (Llovet et al. 2008).

Bei Versagen der Sorafenib-Therapie durch Tumorprogress können die Chemotherapeutika Regorafenib (Bruix et al. 2017) oder Cabozantinib (Abou-Alfa et al. 2018) angewendet werden.

Das Endstadium D der BCLC Klassifikation entspricht dem exazerbierten HCC mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion und deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Das Ziel im Stadium D ist ein palliatives Gesamtkonzept mit Optimierung der Lebensqualität und bei Bedarf einer suffizienten Schmerztherapie im Sinne einer Best-Supportiv-Care.

Der komplexe Therapiealgorithmus verdeutlicht den hohen Stellenwert der Therapie durch eine TACE. Das Spektrum des TACE-Einsatzes geht von dem kurativen Bereich bei Bridging mit Transplantation oder bei Kombination mit anderen lokal-ablativen Verfahren bis zur lokalen Tumorkontrolle im palliativen Bereich.

In dieser Arbeit möchte ich die Ergebnisse des Einsatzes der cTACE beim HCC in einem konsekutiven Patientenkollektiv beleuchten und analysieren. In den folgenden Abschnitten der Dissertation werden die Methodik der cTACE, die Vorstellung der Patienten und die Ergebnisse zusammengefasst. Besondere Stellenwert liegt auf der Betrachtung der Effektivität der cTACE in Bezug auf Überlebenszeitvorteile für die Studienpopulation und die Untergruppen Child-Pugh-Score und BCLC-Klassifikation. Es wird in der Diskussion die cTACE mit der DEB-TACE verglichen und versucht ein Ausblick auf zukünftig wichtige Konzepte in der Therapie des HCCs zu geben.

2. Material und Methodik

2.1. Ethikvotum

Ein Ethikvotum für die Erstellung und Durchführung der Studie wurde im Februar 2018 bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter der Leitung von Professor Luft beantragt. Der Zeitraum der Erfassung der Daten wurde primär vom 01.01.2008 bis zum 01.01.2018 terminiert und anschließend durch einen Antrag vom November 2019 verlängert. Laut Genehmigung der Ethikkommission ist die Durchführung einer informierten Einverständniserklärung der früher untersuchten Patienten nicht zwingend notwendig zur Durchführung der Studie.

Aktenzeichen Ethikvotum: 102/2018BO2

2.2. Patienten Charakteristiken

Insgesamt wurden die Daten von 2008 bis 2019 retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in der Klinik für Radiologie, Minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin SLK-Klinikum GmbH in Heilbronn unter der Leitung von Professor Pereira behandelt. In die Studie wurden HCC-Patienten, welche im Verlauf ihrer Therapie eine cTACE erhalten hatten, eingeschlossen. Dabei wurden 153 Patienten mit insgesamt 699 cTACEs therapiert.

In der Studie konnten 139 Patienten mit insgesamt 685 cTACEs statistisch ausgewertet werden. Aufgrund zu geringer Datenlage in der statistischen Auswertung wurden 14 Patienten ausgeschlossen.

Die Geschlechterverteilung innerhalb des Studienkollektivs ist unausgeglich mit einem deutlich höheren männlichen Anteil gegenüber weiblichen Studienteilnehmern (Männlich 122 zu Weiblich 17). Diese Daten zeigen die gleiche Tendenz, wie die in der Einleitung bereits thematisierten Geschlechterverteilung anderer Studien, liegt dabei aber noch einmal deutlich höher.

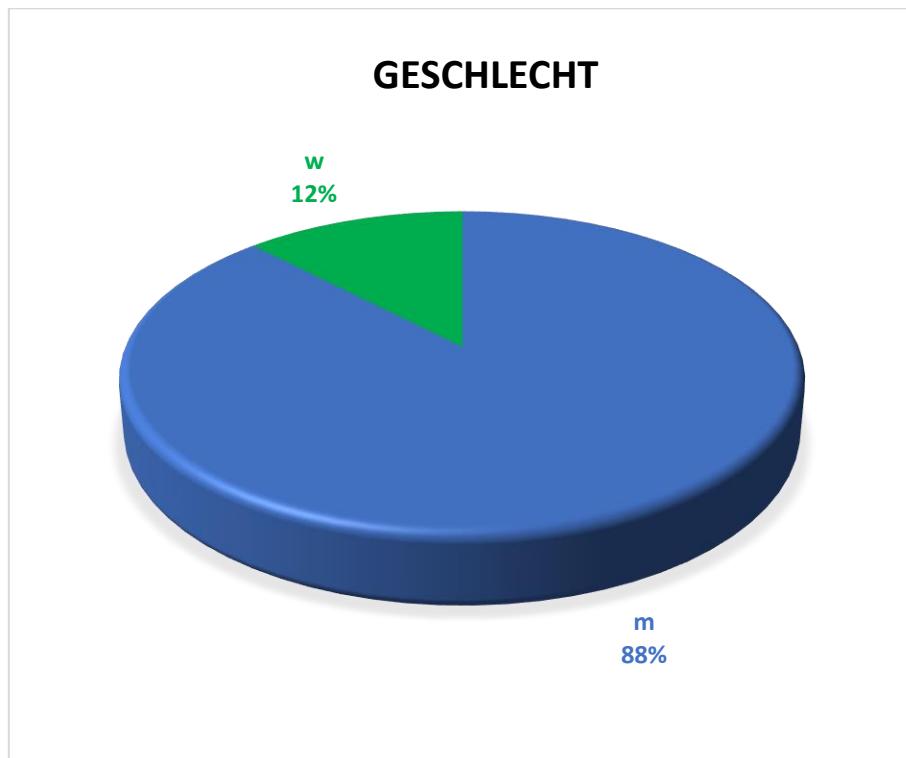


Abbildung 1: Verteilung der Geschlechter der Patienten in der Studie in Prozent (m=männlich, w=weiblich)

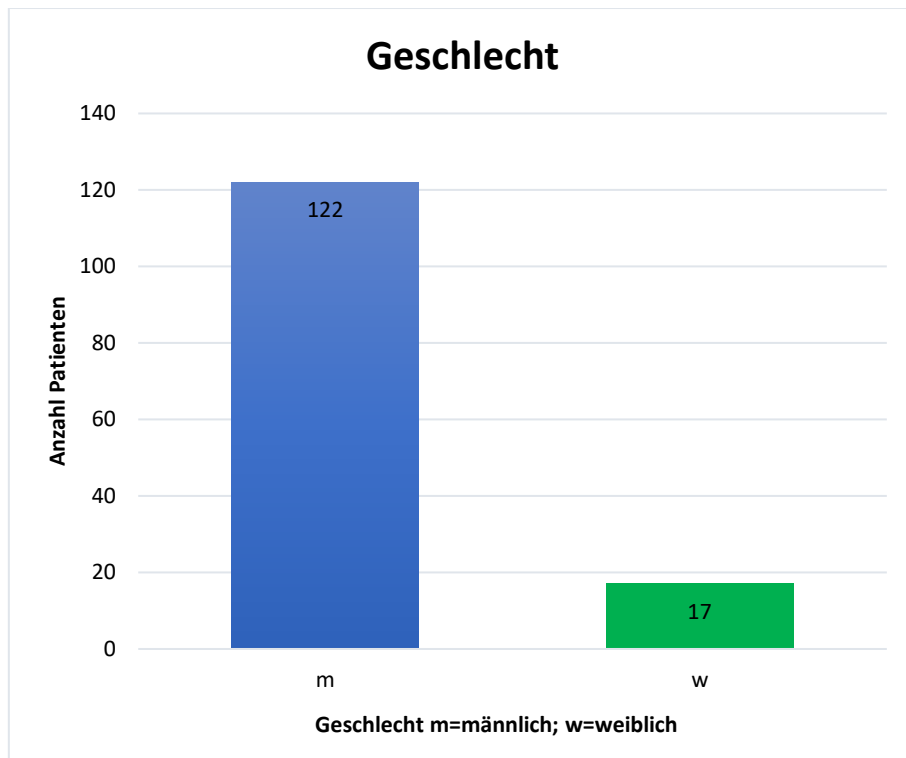


Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter der Patienten in der Studie in absoluten Zahlen

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist im Mittel 25792 Tage und im Median 26436 Tage. Dies entspricht 70,6 Jahren bzw. 72,4 Jahren. Der jüngste Patient mit HCC bei Erstdiagnose war 34,6 Jahre alt, der älteste 88,3 Jahre.

Eine Leberzirrhose wurde bei dem überwiegenden Teil der behandelten Patienten histologisch nachgewiesen (n= 108/139). Bei den 31 übrigen Patienten war die Leberzirrhose bildmorphologisch eindeutig. Diese Daten sind kongruent zu den bereits in der Einleitung thematisierten Risikofaktoren, ein HCC zu entwickeln.

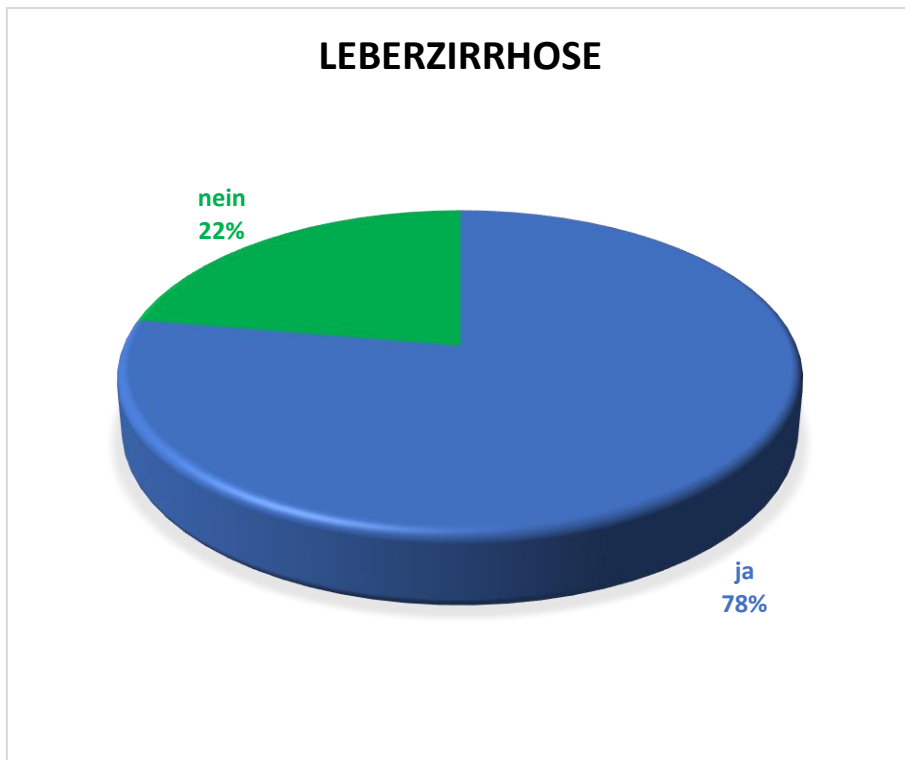


Abbildung 3: Verteilung Patienten mit histologisch diagnostizierter Leberzirrhose in der Studie in Prozent

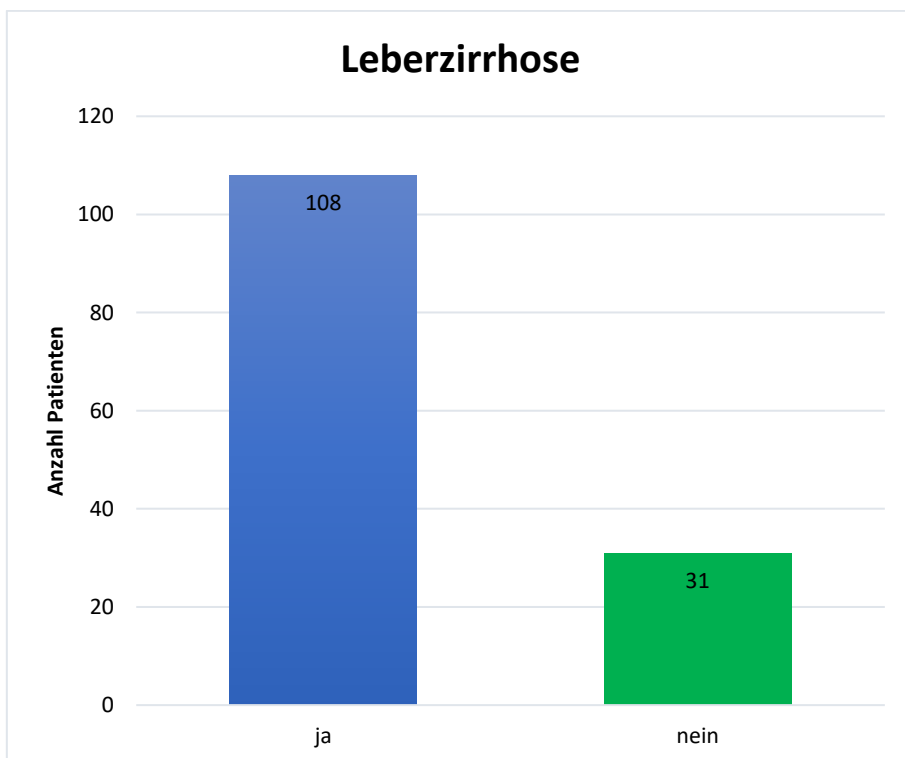


Abbildung 4: Verteilung Patienten mit histologisch diagnostizierter Leberzirrhose in der Studie in absoluten Zahlen

In der Studie wurde die Ätiologie des HCCs erfasst. Dabei wurde ein großer Teil (41%) durch den toxischen Einfluss von Alkohol hervorgerufen. An zweiter Stelle steht eine Virus-Infektion der Leber mit dem HBV bzw. HCV (18%) und nachfolgend die NASH (4%) und die Hämochromatose (2%). Bei einem Drittel der Studienteilnehmer bleibt die Ätiologie leider unbekannt (35%).

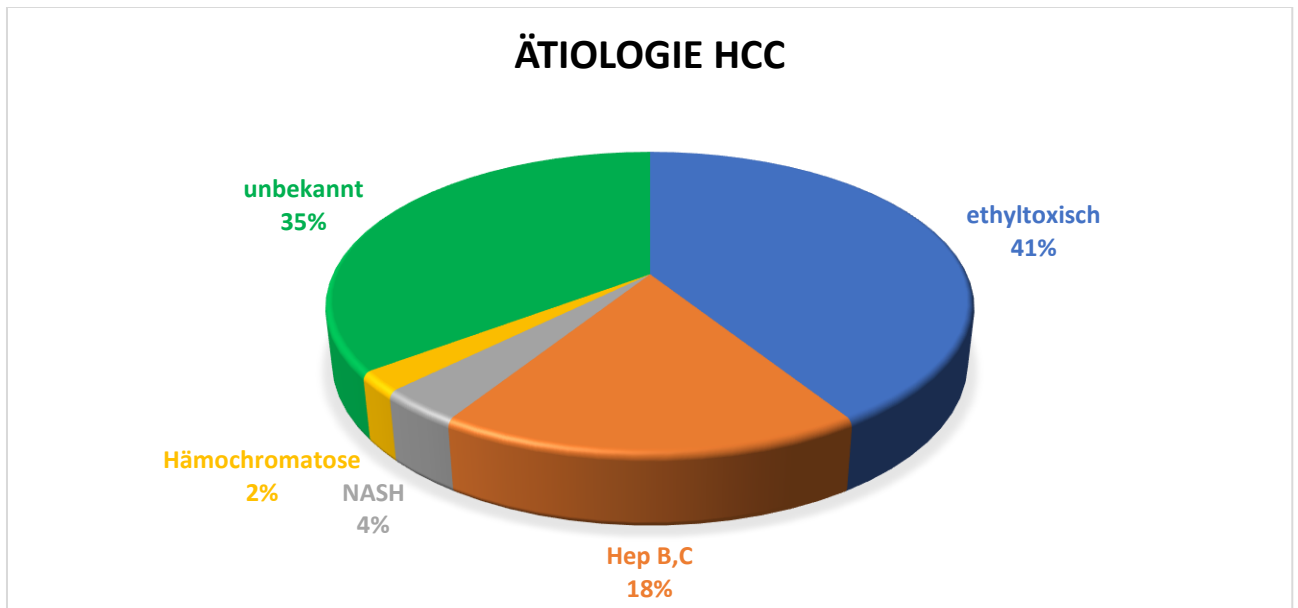


Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Ätiologie des HCCs in Prozent

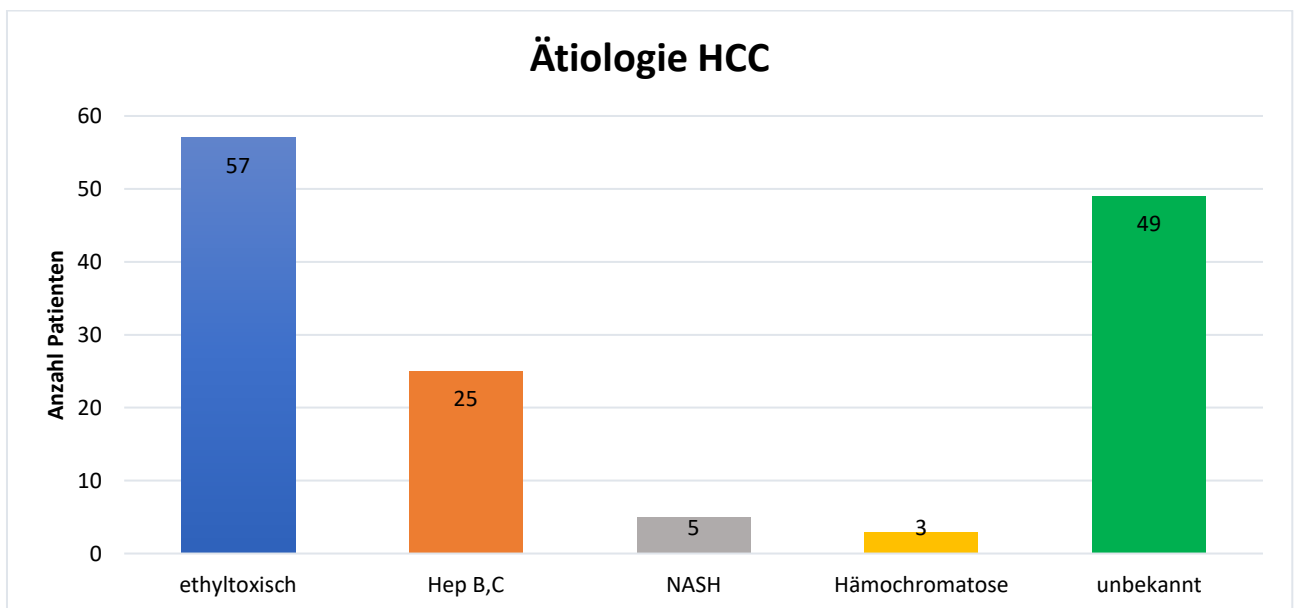


Abbildung 6: Verteilung der Patienten nach Ätiologie des HCCs in absoluten Zahlen

Die Einteilung nach histologischer Differenzierung der Tumorzellen (Grading) wurde im Rahmen der Diagnostik bei 54 (entspricht ca. 38,8%) Patienten bestimmt. Dabei konnte bei diesen Patienten überwiegend ein mäßig differenziertes HCC G2 (56%) festgestellt werden gefolgt von gut differenziert G1 (35%). Die besonders malignen Formen schlecht differenziert G3 und diffus wurde nur zu einem kleinen Teil histologisch nachgewiesen.

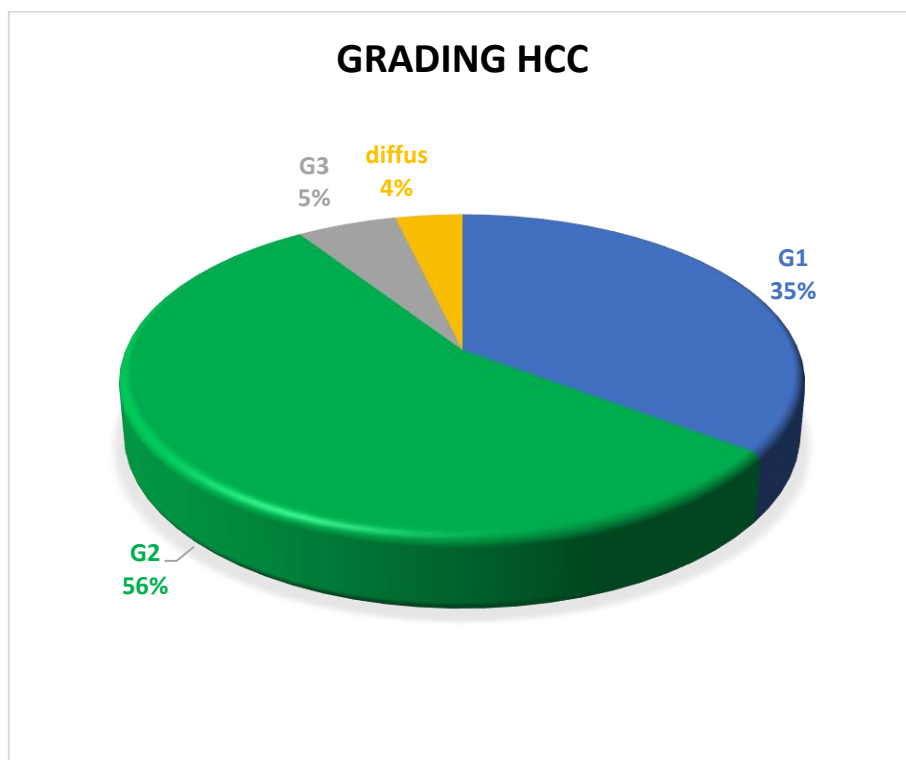


Abbildung 7: Verteilung des histologischen Gradings des HCCs bei vorhandener histologischer Untersuchung

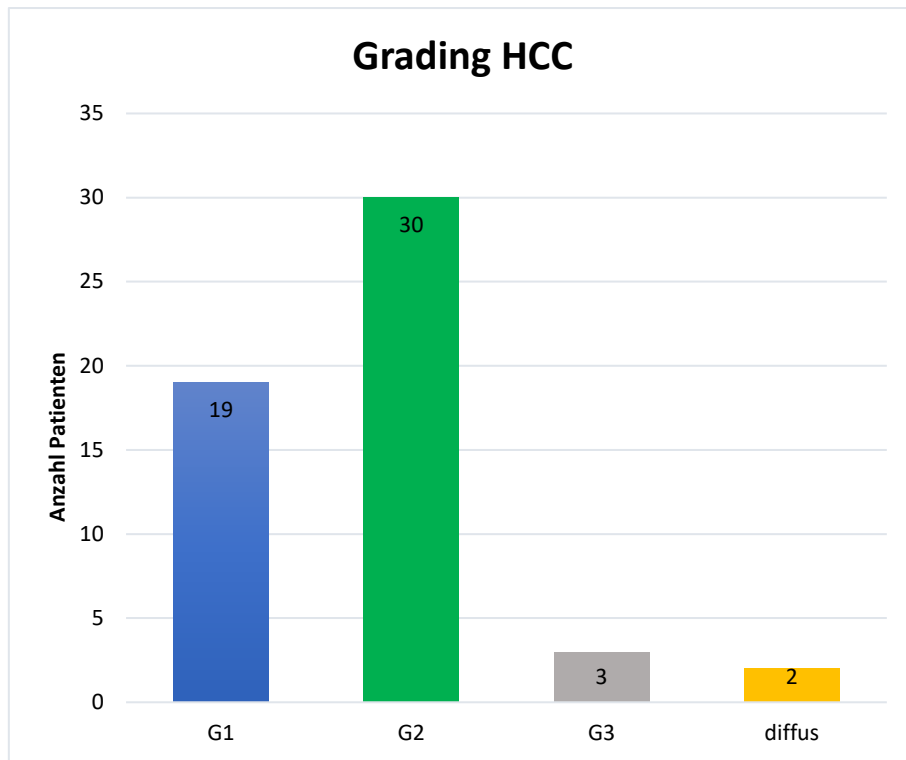


Abbildung 8: Verteilung des histologischen Gradings des HCCs in der Studienpopulation in absoluten Zahlen

Bei einem Teil der Studienpopulation wurden Teile der TNM-Klassifikation bestimmt. So wurde bei 23 Patienten die Tumordinfiltration angegeben. Bei diesen stellte sich die Verteilung wie folgt dar:

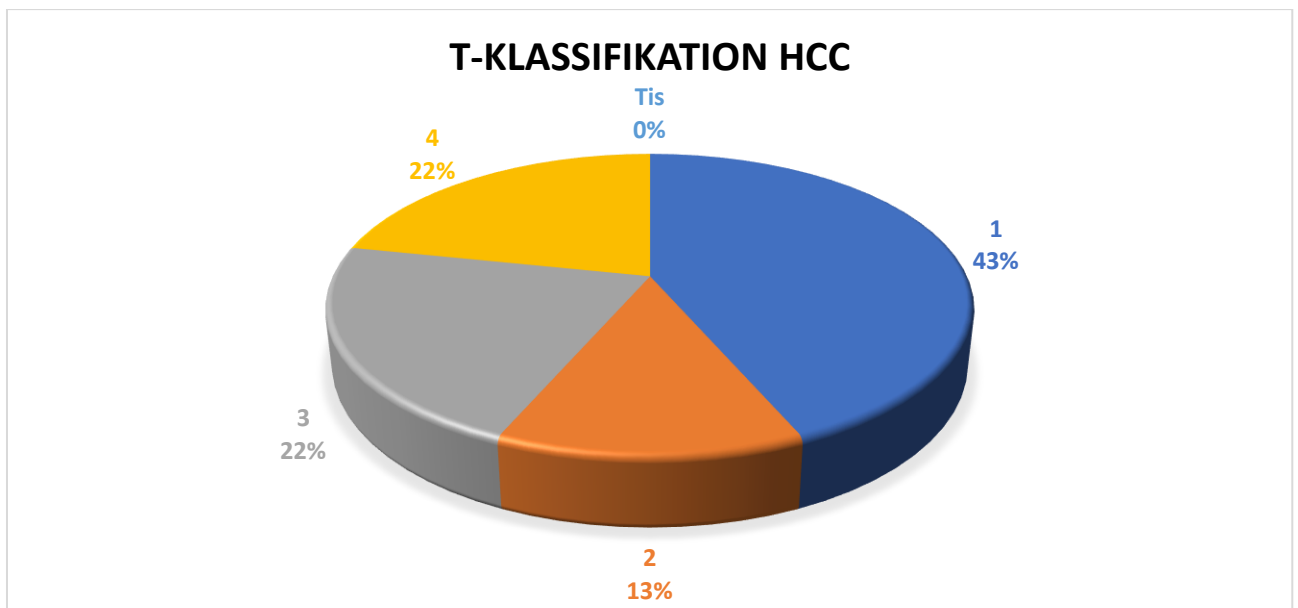


Abbildung 9: Einteilung nach TNM-Klassifikation HCC, Verteilung T-Klassifikation in Prozent

Bei 28 Patienten wurde ein eventuell vorhandener Lymphknotenbefall in der TNM-Klassifikation beschrieben. Dabei stellt sich die Verteilung wie folgt dar: kein Befall ca. 68%, N1 ca. 28,5%, N2 0%, N3 ca.3,6%.

Bei 11 Patienten wurden bei ED metastasierte Befunde (Stadium M1) gefunden. Dies entspricht ca. 8% der Studienpopulation.

Die Aussagekraft der TNM-Einteilung in der Studie ist sehr gering. Zum einen liegen bei den Patienten teilweise nur einzelne Bestandteile der Klassifikation vor, zum anderen können Bestandteile der TNM-Klassifikation abschließend erst durch eine histologische Untersuchung geklärt werden. Wie in der Einleitung bereits beschrieben sollte eine standardmäßige Biopsie zur Diagnostik beim HCC nicht durchgeführt werden.

Die Studienpopulation wurde vor Therapie anhand der BCLC-Klassifikation eingeteilt: keine Patienten mit BCLC 0; 14 Patienten BCLC A; 94 Patienten BCLC B; 27 Patienten BCLC C, 4 Patient BCLC D.

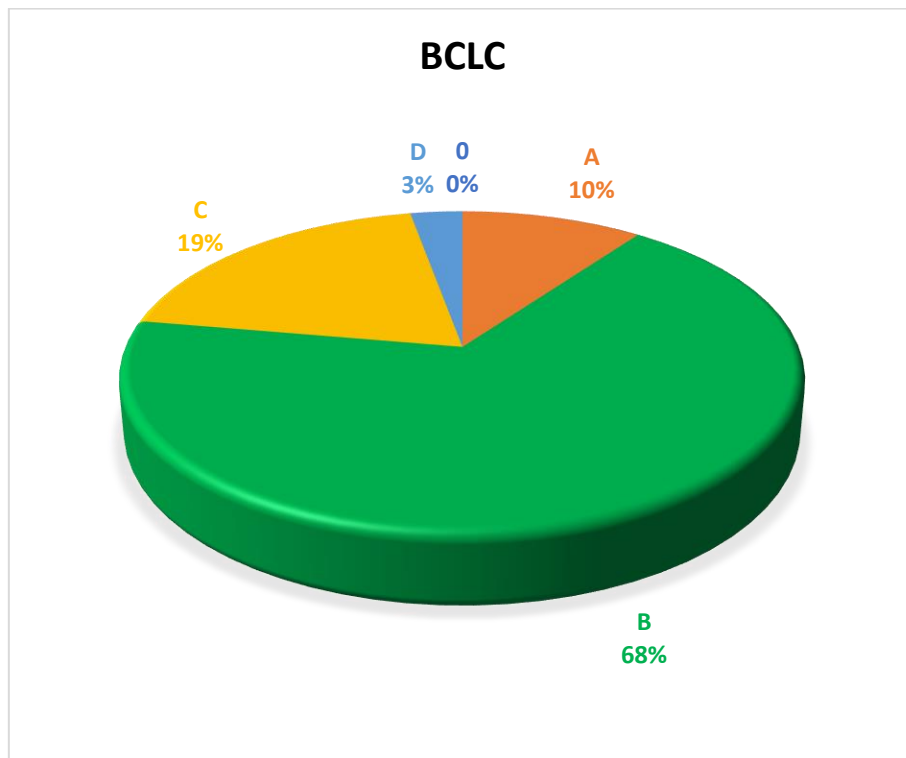


Abbildung 10: Verteilung BCLC in der Studienpopulation in Prozent

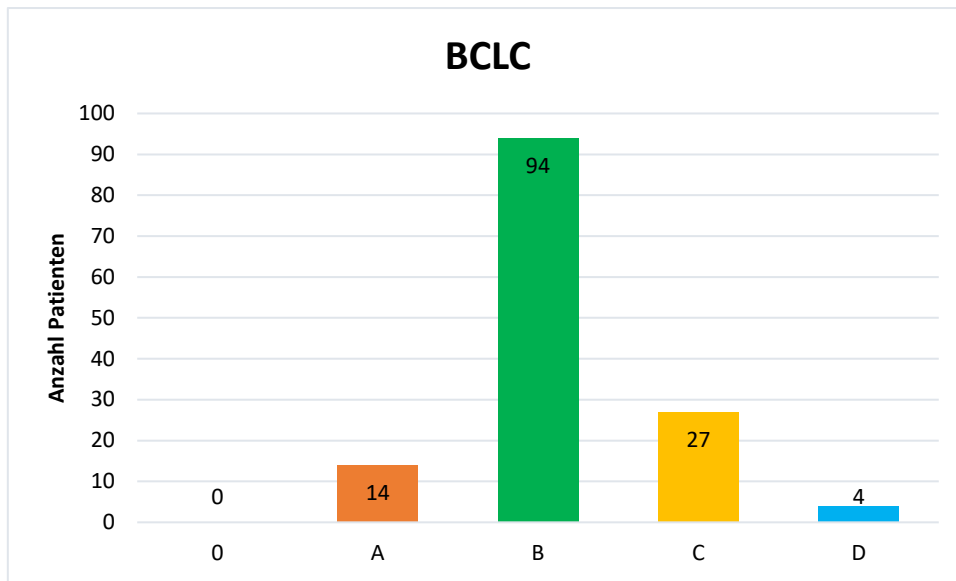


Abbildung 11: Verteilung BCLC in der Studienpopulation in absoluten Zahlen

Die Patienten wurden hinsichtlich eines Zweitmalignoms in der Vorgeschichte untersucht. Dabei konnte bei 41 Patienten eine zusätzliche maligne Krebserkrankung in der Krankengeschichte nachgewiesen werden. Die Genese des Malignoms wurde in der Studie nicht genauer untersucht, zeigt aber klare Tendenzen zu einem hohen Anteil von Prostatakarzinom, was auch der Epidemiologie der erkrankten Patienten geschuldet ist (Männlich, hohes Alter).

In der Studie wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten erfasst, welche vor Therapie eine Infiltration der Vena portae aufwiesen. Dabei konnte bei 25 Patienten eine Infiltration nachgewiesen werden. Dies entspricht ca. 18% der Patienten. Wie in der Einleitung bereits thematisiert, ist eine Infiltration der großen Gefäße in der Leber mit einer geringeren Lebenserwartung und erhöhten Komplikationsrate verknüpft.

2.3. Durchgeführte Therapien neben cTACE

Im Folgenden werden weiteren Therapien des HCCs innerhalb der Studienpopulation thematisiert, welche neben den cTACEs durchgeführt wurden.

Resektion

13 Patienten aus der Studie haben vor einer cTACE eine Resektion erhalten, dies entspricht ca. 9% aller Studienteilnehmer.

Insgesamt erhielten 15 Patienten im Laufe der Therapie ihres HCCs eine Resektion. Somit wurden lediglich 2 Patienten nach einer cTACE an der Leber operiert.

Transplantation

Drei Studienpatienten wurden Lebertransplantiert. Dies entspricht lediglich ca. 2% aller Patienten in der Studie. Die Transplantation fand in einem externen Transplantationszentrum (Universitätsklinikum Heidelberg und Universitätsklinikum Tübingen) statt.

Ethanol-Injektion

Kein Patient wurde im Rahmen der Studie mit einer Ethanol-Injektion therapiert.

TARE

Vier Studienteilnehmer (entspricht ca. 2,8%) wurden neben einer cTACE durch eine TARE behandelt.

Ablation

48 von 139 Patienten haben zusätzlich zur cTACE eine Ablation erhalten. Damit ist die Ablation im Rahmen der Studie neben der cTACE die häufigste Therapieform beim HCC gewesen. Häufig fand die Ablation nach Downsizing nach einem Therapiezyklus der cTACE statt. In anderen Fällen wurde eine cTACE zur Lipiodol-Markierung des HCCs in der Leber und anschließenden besseren Lokalisierbarkeit für eine Ablation verwendet.

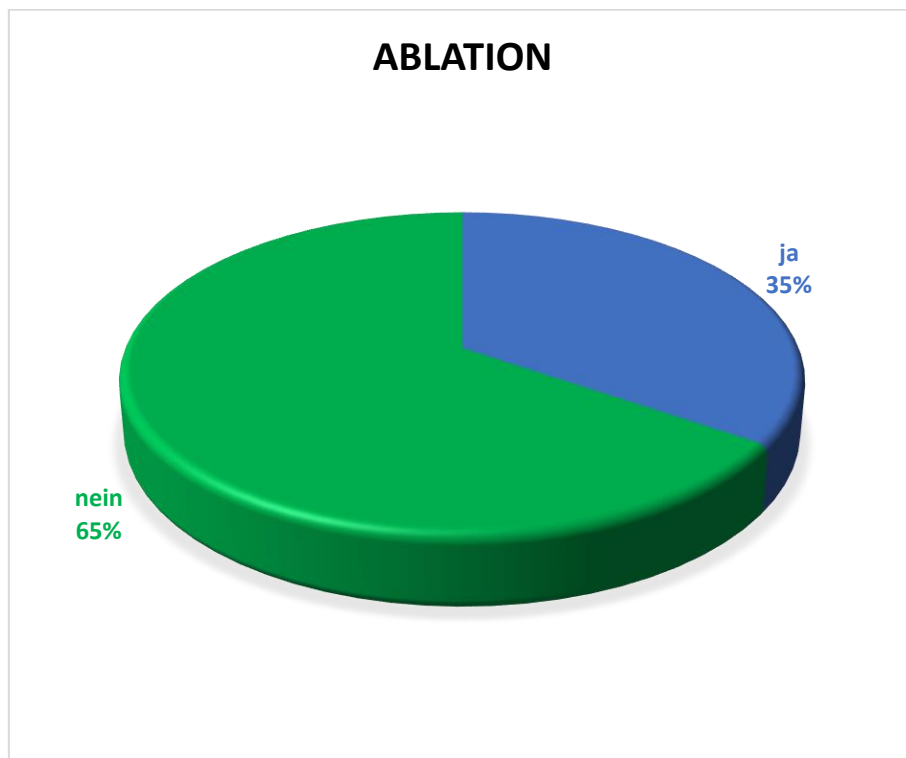


Abbildung 12: Verteilung Therapie durch Kombination TACE-Ablation in Studienpopulation in Prozent

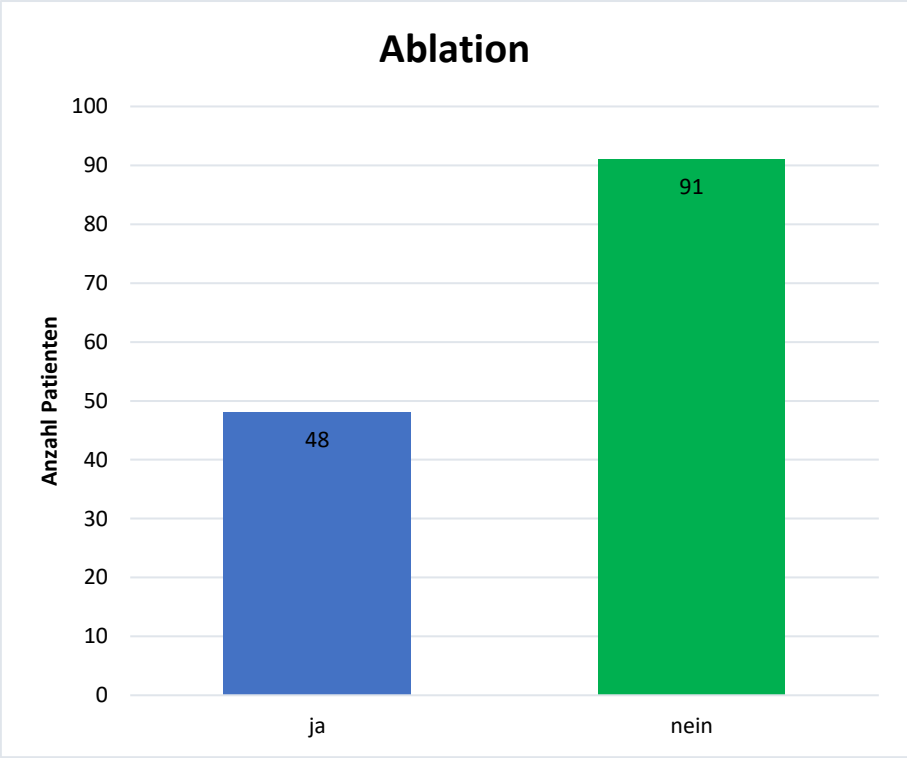


Abbildung 13: Verteilung Therapie durch Kombination TACE-Ablation in Studienpopulation in absoluten Zahlen

Systemtherapie-Sorafenib

In der Einleitung wurde ein kurzer Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten der Systemtherapie im Rahmen einer Therapie des HCCs gegeben. In der Studienpopulation fand die Systemtherapie ebenfalls Anwendung. Als einziges Chemotherapeutikum wurde zur Systemtherapie Sorafenib eingesetzt. Bei 16 Patienten wurden nach ihrer letzten cTACE mit der Sorafenib-Therapie begonnen, bei 8 Patienten noch unter den laufenden Interventionen.

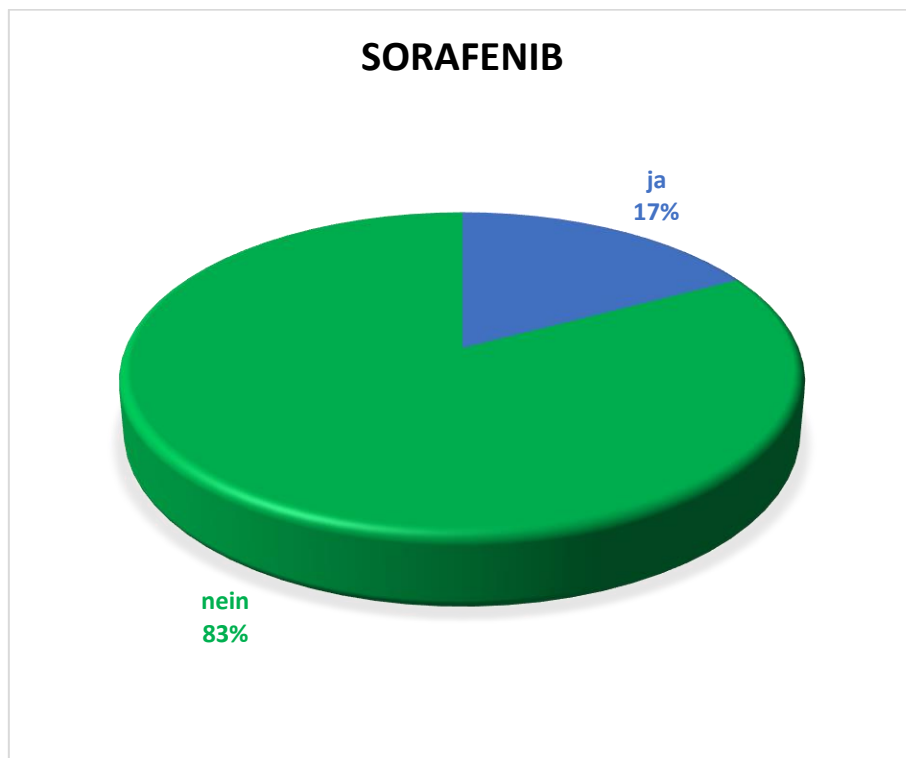


Abbildung 14: Verteilung Therapie durch Sorafenib in Studienpopulation in Prozent

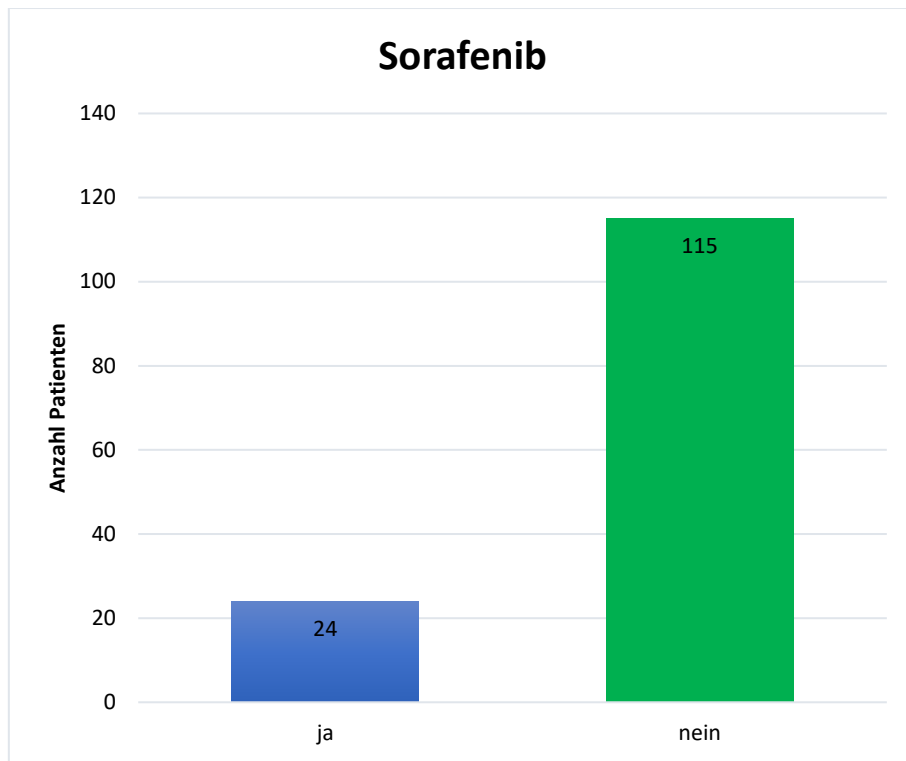


Abbildung 15: Verteilung Therapie durch Sorafenib in Studienpopulation in absoluten Zahlen

2.4. TACE – Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation ist ein interventionelles onkologisches Verfahren. Überwiegend wird dieses Verfahren durch einen interventionell-tätigen Radiologen durchgeführt.

Bei der TACE wird ein Chemotherapeutikum lokal appliziert und ein Embolisat in den tumorversorgenden Lebergefäßen appliziert. Ziel der TACE ist die komplette Devaskularisation des HCCs und damit eine sekundäre Nekrose.

Das HCC unterscheidet sich in der Gefäßversorgung in zwei Eigenschaften zum physiologischen Lebergewebe. Zum einen besteht im Tumor eine erhöhte Perfusion durch Neoangiogenese, zum anderen findet die Blutversorgung des HCCs überwiegend arteriell statt. Im Vergleich dazu übernimmt normalerweise in der Leber das venöse Pfortadersystem einen Großteil der Blutversorgung (Breedis and Young 1954).

Vor einer TACE muss eine Bildgebung als Ausgangsbefund und zur Planung der Intervention durchgeführt werden. Die Darstellung erfolgt entweder mit einem drei-phasischen CT (nativ, arteriell und spät portal-venös) mit Gefäßdarstellung bzw. einer dynamischen MRT-Untersuchung. Dabei soll die Lokalisation, die Anzahl und Größe des HCC sowie der Gefäßverlauf analysiert werden. Dabei wird ebenfalls eine Pfortaderthrombose vor Intervention untersucht oder ausgeschlossen (Vogl et al. 2007). Zusätzlich vor Therapie werden die Gerinnungsparameter durch eine Blutentnahme im Labor bestimmt. Bei einem Quick-Wert über 50%, einer PTT unter 50s, einer Thrombozytenzahl über 50 000 / μ L kann eine Intervention durchgeführt werden (Pereira and Sommer 2015).

Die TACE erfolgt meist über einen Zugang in der Leiste, auch möglich über einen transradialen Zugang. Im ersten Fall wird die Arteria femoralis communis retrograd punktiert. Über den Zugang in der Leiste kann eine 4-French-Schleuse und darüber ein Angiographie-Katheter in den Leberarterien positioniert werden. Beim überwiegenden Teil der Interventionen werden 4-French-Sidewinder- oder Cobrakatheter verwendet (Birth and Ittel and Pereira 2010).

Falls eine Intervention über den Leistenzugang aufgrund von anatomischen Gegebenheiten nicht möglich sein sollte, stellt ein transbrachialer oder transradialer Zugang eine Alternative dar. Bei diesem Zugang wird die A. brachialis mit einer 4-French-Schleuse punktiert. Ein Nachteil dieses Punktionsortes ist ein erhöhtes Schlaganfallsrisiko (Birth and Ittel and Pereira 2010).

Die Positionierung der Katheterspitze vor Therapie sollte möglichst superselektiv, d.h. so nah wie möglich, an dem Tumor erfolgen. Damit kann eine erhöhte Wirkung des Chemotherapeutikums im Tumor erreicht werden (Ji et al. 2008). Zuerst wird die Chemotherapie mit dem Träger Lipiodol in das Gefäß appliziert. Die gleichzeitige Gabe von embolisierenden und chemotherapeutischen Substanzen ist, sofern technisch möglich, erlaubt (Schicho et al. 2017). Durch die Kombination von selektiver lokaler Gabe und der Embolisation des Abflusses durch einen Embolus können deutlich höhere Zytostatika-Konzentrationen am Ort des Tumors erreicht werden. In Studien konnte eine bis zu 100-fache höhere Konzentration als bei einer systemischen Gabe gemessen werden (Vogl et al. 2007; Ramsey et al. 2002; Nakamura et al. 1989). Diese hohen Dosen direkt am Tumor können bis zu 35 Tage nachgewiesen werden (Horiguchil et al. 1992). Grund für das langsame Auswaschen des Zytostatikums ist der geringe Abtransport des Trägers Lipiodols im Bereich des Tumors durch das intratumoral fehlende retikuloendotheliale System (Ramsey et al. 2002). Darüber hinaus können höhere Verbleibedauern des Chemotherapeutikums beim Einsatz von Mikrosphären (BEADS) erreicht werden. In Studien wurde eine Zytostatika-Konzentration über 3-4 Monate im Bereich des Tumors nachgewiesen (Lewis et al. 2006).

Es werden drei unterschiedliche TACE-Techniken unterschieden: 1. konventionelle cTACE, 2. DEB-TACE und 3. DSM TACE (Pereira and Sommer 2015).

In der konventionelle cTACE werden ein Chemotherapeutikum mit dem Embolisat Lipiodol eingesetzt. Der Vorteil von dem jodhaltigen Lipiodol ist neben seinen chemischen Eigenschaften einer schlechten Wasserlöslichkeit und hohen Viskosität, die Sichtbarkeit unter Durchleuchtung bei Applikation ins Blutgefäß (Llovet et al. 2002; Birth and Ittel and Pereira 2010). Neben Lipiodol können weitere Embolisate wie Gelfoam-Partikel verabreicht werden (Pereira and Sommer 2015). In der DEB-TACE werden Chemotherapie-beladene Mikrosphären, sogenannte BEADS, verabreicht. Diese BEADSs verschließen das Gefäß und

setzen das Chemotherapeutikum kontinuierlich frei. Da die Mikrosphären aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften nicht röntgendicht sind, ist bei Applikation die gleichzeitige Gabe eines jodhaltigen KMs zu empfehlen (Kalva et al. 2008). Die DSM-TACE beruht auf abbaubaren Stärkemikrosphären, welche durch körpereigene Enzyme nach Applikation gespalten werden und bereits nach ca. 15-25 Minuten zu einer Reperfusion des Gefäßes führen (Pereira and Sommer 2015; Lote 1981; Håkansson et al. 1997).

Durch die Embolisation des tumorversorgenden Blutgefäßes wird eine Tumorphoxie mit anschließender Tumorzellzerstörung induziert. Das Ziel der Intervention muss neben der Applikation des Chemotherapeutikums eine weitgehende arterielle Devaskularisation des Tumorherdes durch Okklusion sein. Falls nötig können mehrmalige Wiederholungen der Intervention durchgeführt werden (Molla et al. 2014).

Als wichtige Komplikation, nach einer cTACE, ist das Postembolisationssyndrom zu nennen. Dieses Krankheitsbild besteht aus Oberbauchschmerzen, Unwohlsein, leichtem Fieber und Übelkeit bzw. Erbrechen. Das Postembolisationssyndrom wird durch die induzierte Gewebeischämie und durch die nach Embolisation hervorgerufene inflammatorischen Prozesse ausgelöst (Vogl et al. 2007). Darüber hinaus kann das Embolisat in andere Organe abströmen und dort Ischämien bis hin zu Infarkten verursachen. Bei einem Abströmen in die A. cystica kann eine Cholezystitis induziert werden (Vogl et al. 2007). Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen der fehlenden Selektivität der Chemoembolisation und dem Auftreten des Postembolisationssyndroms festgestellt (Vogl et al. 2007). Zur Prophylaxe des Postembolisationssyndroms werden fiebersenkende und antiemetisch wirkende Medikamente eingesetzt.

Eine weitere Komplikation, welche nach einer TACE auftreten kann, ist ein irreversibles Leberversagen (Patel et al. 2000). Risikofaktoren für ein postinterventionelles Leberversagen sind das Vorliegen einer mehr-segmentalen Pfortader-Thrombose, erhöhtes Bilirubin meist über 2,5 mg/dL, ein erniedrigter Quick-Wert und eine Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium (Miyoshi et al. 1988; Chan et al. 2002).

Neben der eigentlichen Intervention gilt es auf eine ausgeglichene Hydrierung des Patienten und ausreichende Nierenfunktion zu achten und ggf. durch Infusion bzw. forcierte Diurese diese zu optimieren. Zusätzlich wird eine antiemetische Prophylaxe durch ein Glukokortikoid, ein Magenschutz und eine ausreichende Analgesie generell empfohlen. Prophylaktische prä- bzw. postinterventionelle Antibiotika-Gabe wird nicht empfohlen, sofern kein Risikofaktor, wie eine biliodigestive Anastomose, vorliegt (Pereira and Sommer 2015).

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 685 cTACE-Sitzungen an 139 Patienten durchgeführt. Pro Patienten entspricht dies ca. 4,9 cTACE-Sitzungen. Wobei die Verteilung sehr inhomogen ist und stark von dem individuellen Ansprechen der Therapie und Zyklus abhängig ist. Die Skala von cTACE-Sitzungen pro Patienten reicht von einmaliger cTACE bis zu maximal 19x cTACE-Sitzungen insgesamt (bei 2 Patienten).

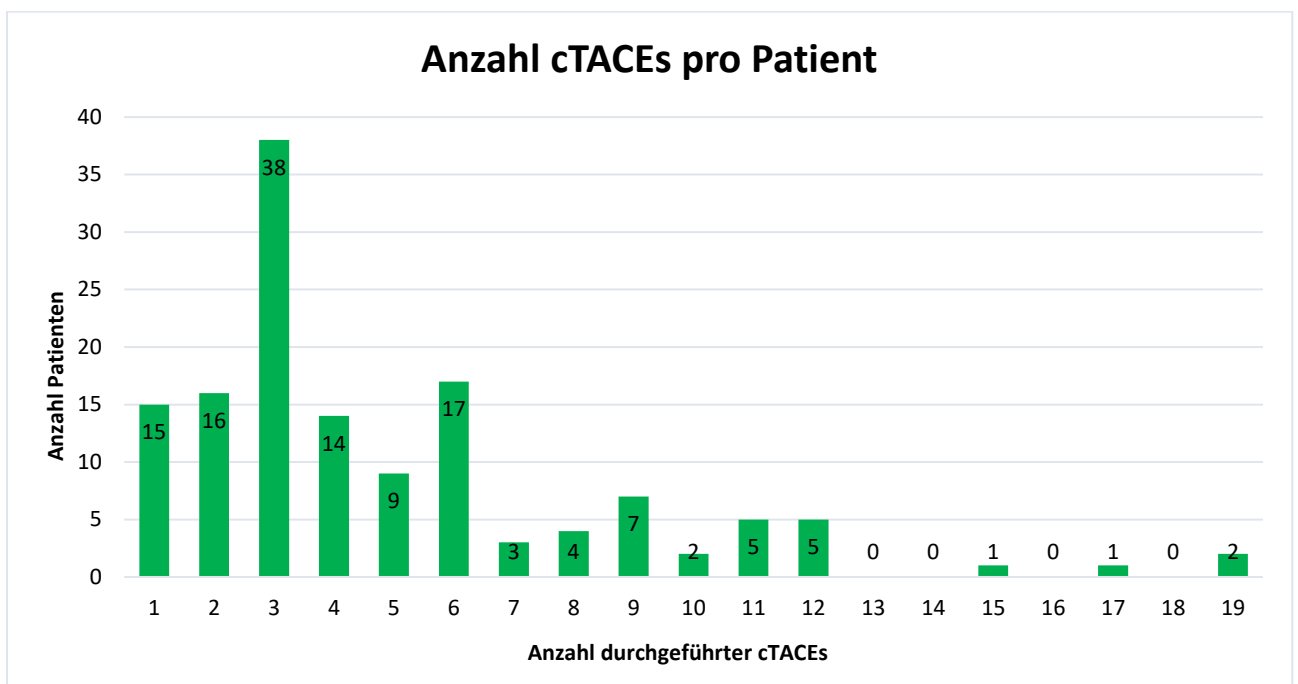


Abbildung 16: Verteilung der Anzahl cTACE-Sitzungen pro Patienten in absoluten Zahlen

Bei den Interventionen wurden 2 unterschiedliche Chemotherapeutika eingesetzt. Epirubicin wurde 591mal verabreicht mit einer durchschnittlichen Dosis von 38,5 mg pro Intervention und im Median von 50mg. Doxorubicin wurde in 88 cTACEs appliziert mit einer durchschnittlichen Dosis von 66,2mg und im Median von 75mg.

In 6 Interventionen wurde eine Embolisation ohne Chemotherapeutikum durchgeführt.

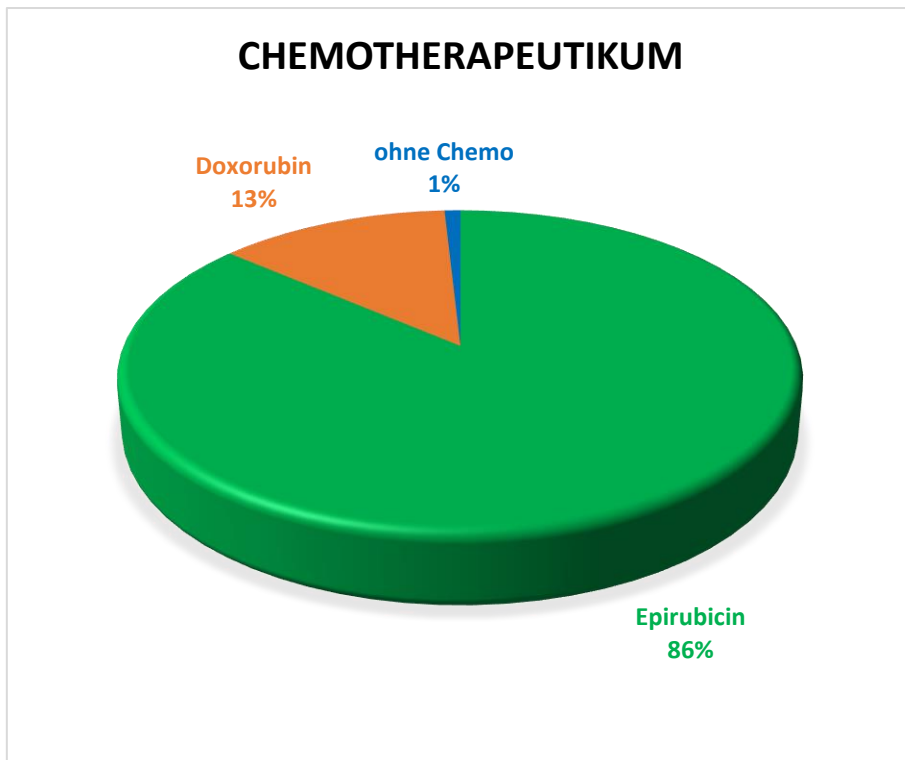


Abbildung 17: Anzahl verwendeten Chemotherapeutikums bei cTACE in Prozent

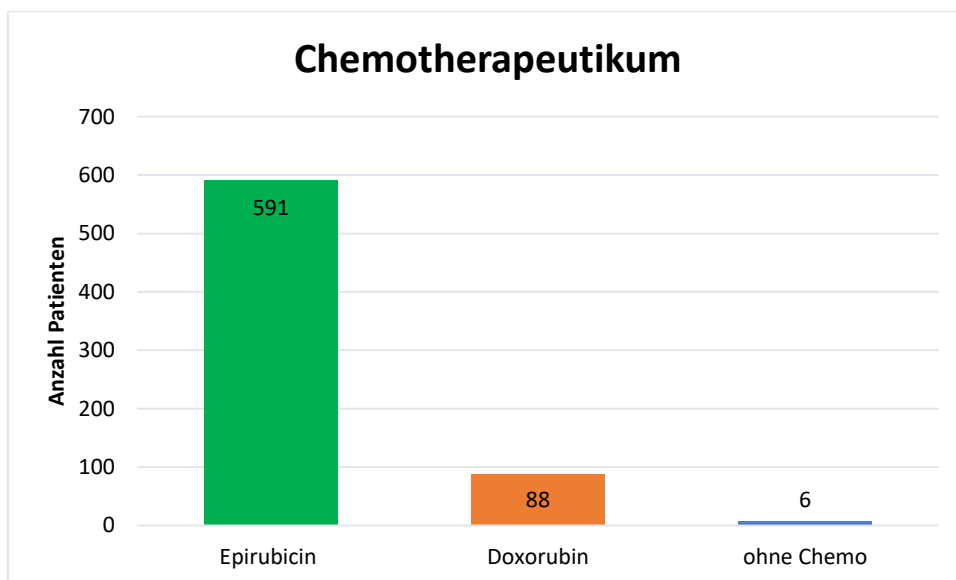


Abbildung 18: Anzahl verwendeten Chemotherapeutikums bei cTACE in absoluten Zahlen

2.5. Technik und Software

Die Daten der retrospektiven Studie wurden mithilfe einer Access-Datenbank primär erfasst. Dabei wurden die Informationen aus dem Archiv des Klinikums Heilbronn in Papierform gesichtet. Des Weiteren konnte mithilfe des Software-Programms Orbis der Firma SAP die Patientendaten der Studienteilnehmer im Klinikum analysiert werden. Die Zugangsrechte lagen für die jeweiligen Quellen vor und wurden von der Verwaltung und der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des SLK-Klinikums Heilbronn genehmigt.

Die Daten aus der Access-Datenbank wurden in eine Excel-Datei (beides Firma Microsoft, CA, USA) überführt und dort mithilfe der statistischen Tools analysiert. Darüber hinaus gehende, komplexere statistische Berechnungen wurden mit dem Software-Programm SPSS der Firma IBM, NY, USA berechnet.

Die Promotion wurde mithilfe der Software Word (ebenfalls Microsoft) elektronisch verfasst.

2.6. Therapieverlauf nach cTACE

Nachdem die Entscheidung für ein Ende der Therapie mit cTACE getroffen wurde, bestehen verschiedene Behandlungsstrategien. Der Großteil der Patienten in der Studie wurde im Sinne eines Best-Supportiv-Care weiterbehandelt. Hauptaugenmerk lag auf der Optimierung der Lebensqualität in einem palliativen Gesamtkonzept. 11% der Patienten wurde durch eine Systemtherapie mit Sorafenib weiterbehandelt. Bei 40% der Patienten ist der weitere Therapieverlauf unbekannt, wobei in dieser Kategorie Patienten nach letzter cTACE mit Complete-Response neben Patienten mit unbekanntem Progress eingeschlossen sind.

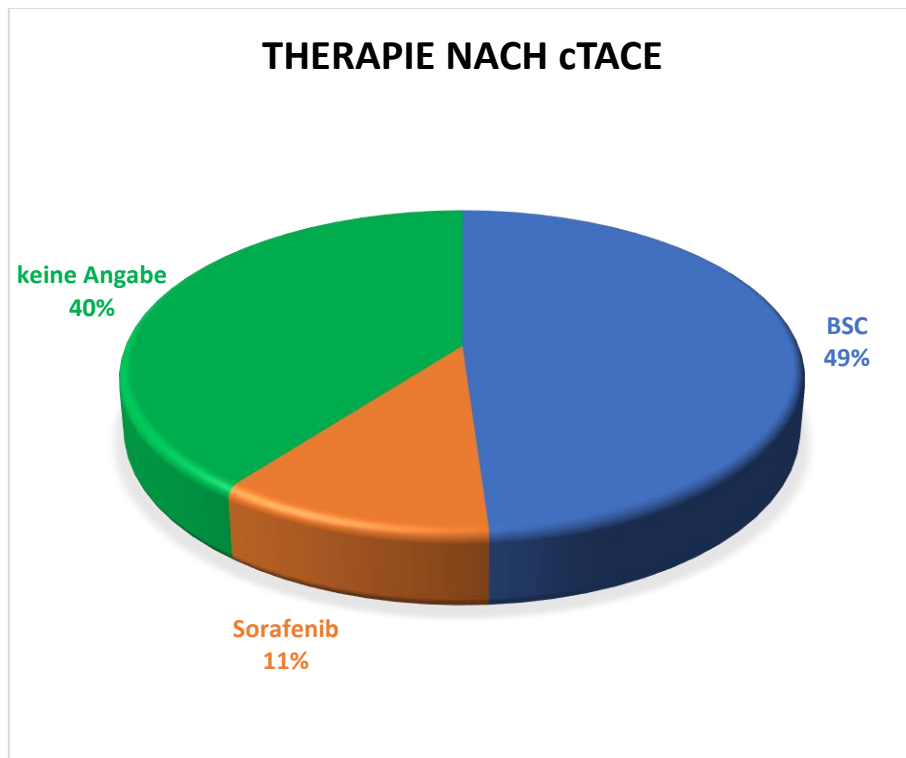


Abbildung 19: Verteilung Therapie nach cTACE in Studienpopulation in Prozent

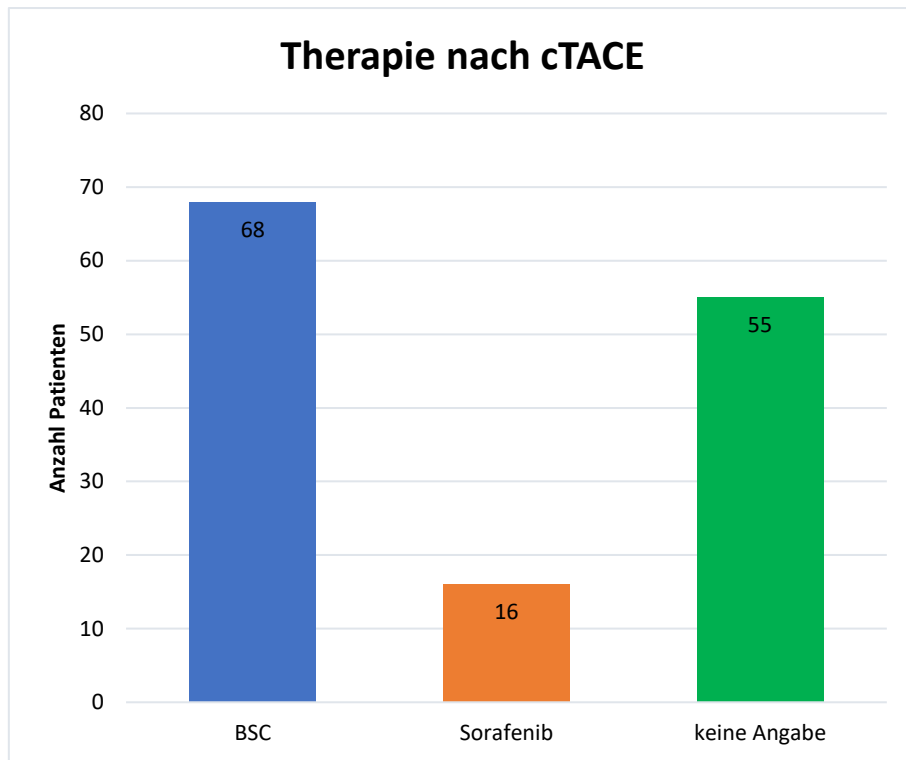


Abbildung 20: Verteilung Therapie nach cTACE in Studienpopulation in absoluten Zahlen

3. Ergebnisse

3.1. Labor und Child-Pugh Klassifikation

Die Schwere einer Leberfunktionsstörung bei Patienten mit Leberzirrhose kann durch die Child-Pugh Klassifikation ausgedrückt werden. Laborchemische Analysen gehen zu einem Großteil in diese Klassifikation ein. So sind die Werte für Albumin, Bilirubin und der Quick-Wert Bestandteil des Child-Pugh Scores. Da die Leberfunktion nach dem BCLC-Therapiealgorithmus ein wichtiger Entscheidungsfaktor für die Durchführung einer TACE ist, wurden laborchemische Untersuchungen in der Studienpopulation vor Therapie durchgeführt. Dabei konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden:

	Bilirubin mg/dL	Albumin g/dL	Quick-Wert %
Mittelwert	1,6	3,3	82,5
Anzahl	130	118	132

Tabelle 1: Mittelwert und Anzahl der Messpunkte vor Therapie

Im weiteren Verlauf der retrospektiven Betrachtung wurden die Laborparameter für Bilirubin, Albumin, Quick-Wert und ALT ausgewertet, sofern diese bestimmt wurden. Der Zeitpunkt der Laborkontrolle wurde jeweils vor Therapie bzw. vor einem neuen Zyklus festgelegt. Die Laborparameter wurden jeweils nach jeder cTACE für die Analyse erfasst, um eine zeitliche Entwicklung der Laborwerte postinterventionell festzustellen. Dabei beschreiben folgende Schaubilder den Verlauf des Mittelwertes und Medians für die Laborparameter im Therapieverlauf. Im Schaubild wurde zusätzlich die Anzahl der jeweiligen Laboranalysen in einem Graphen dargestellt, da nicht bei allen Patienten konsequent die Parameter bestimmt wurden bzw. die Patienten häufig eine unterschiedliche Anzahl von cTACEs und damit von Zyklen während der Therapie erhielten. Bei mehr als drei durchgeführten Zyklen wurden die Werte des zuletzt durchgeführten Zyklus als Endpunkt definiert und in der Gruppe als Laborparameter $n \geq 4$ Zyklen zusammengefasst.

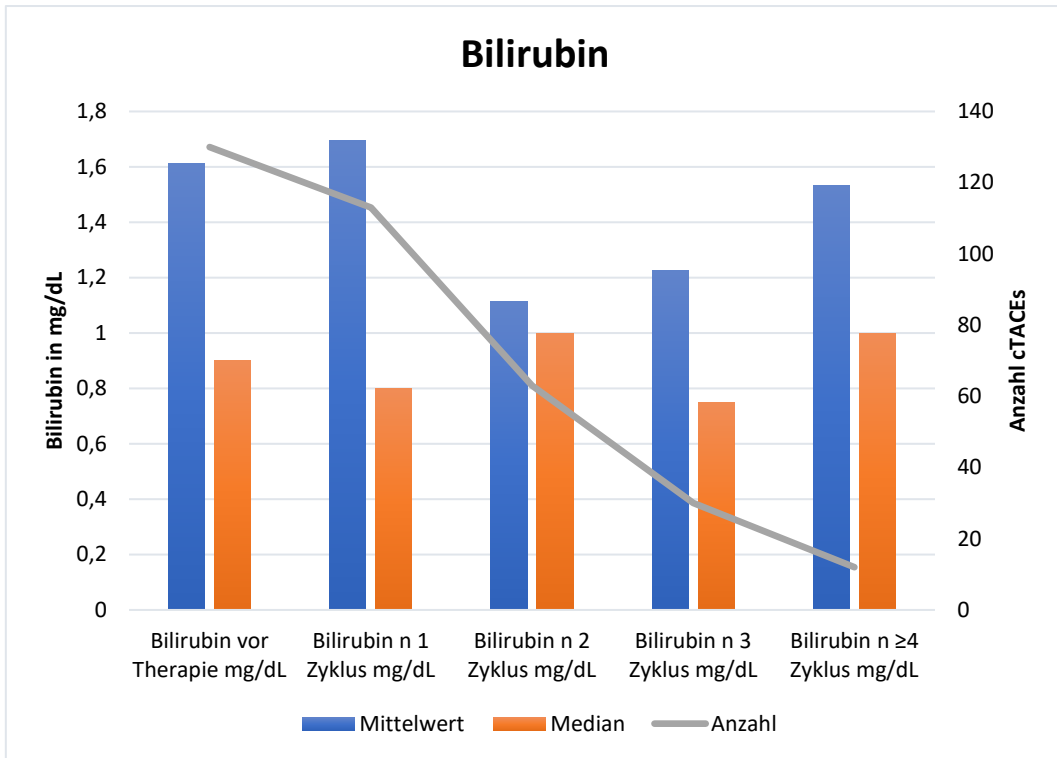


Abbildung 21: Mittelwert und Median für Bilirubin im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs

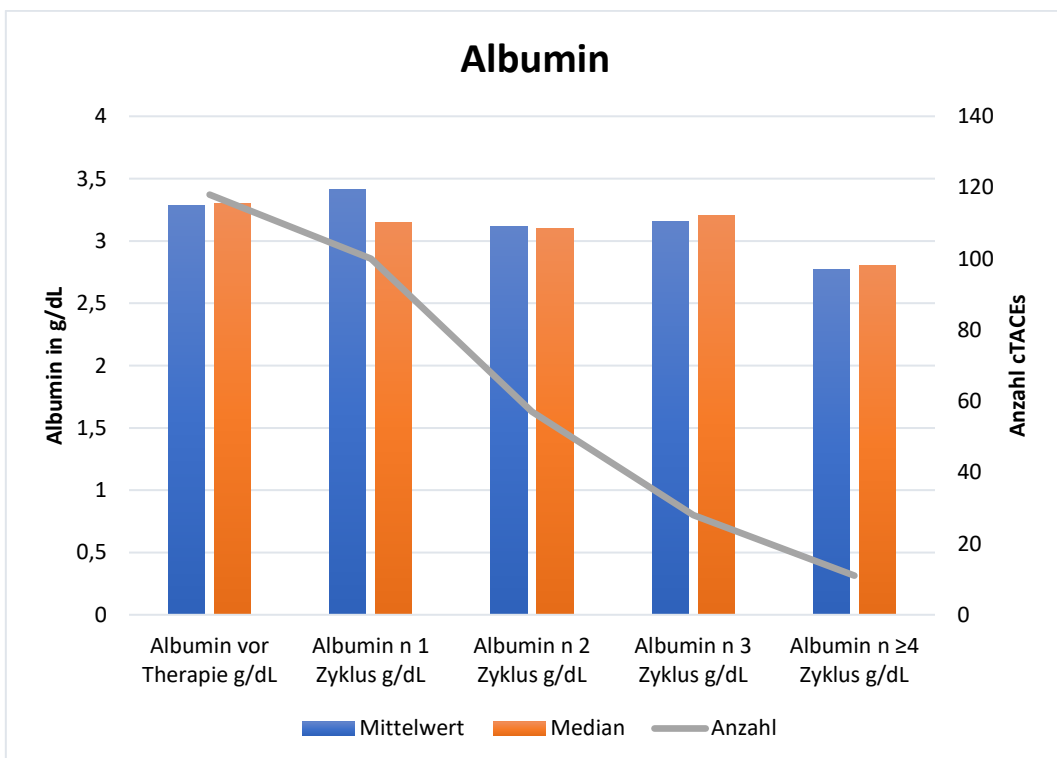


Abbildung 22: Mittelwert und Median für Albumin im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs

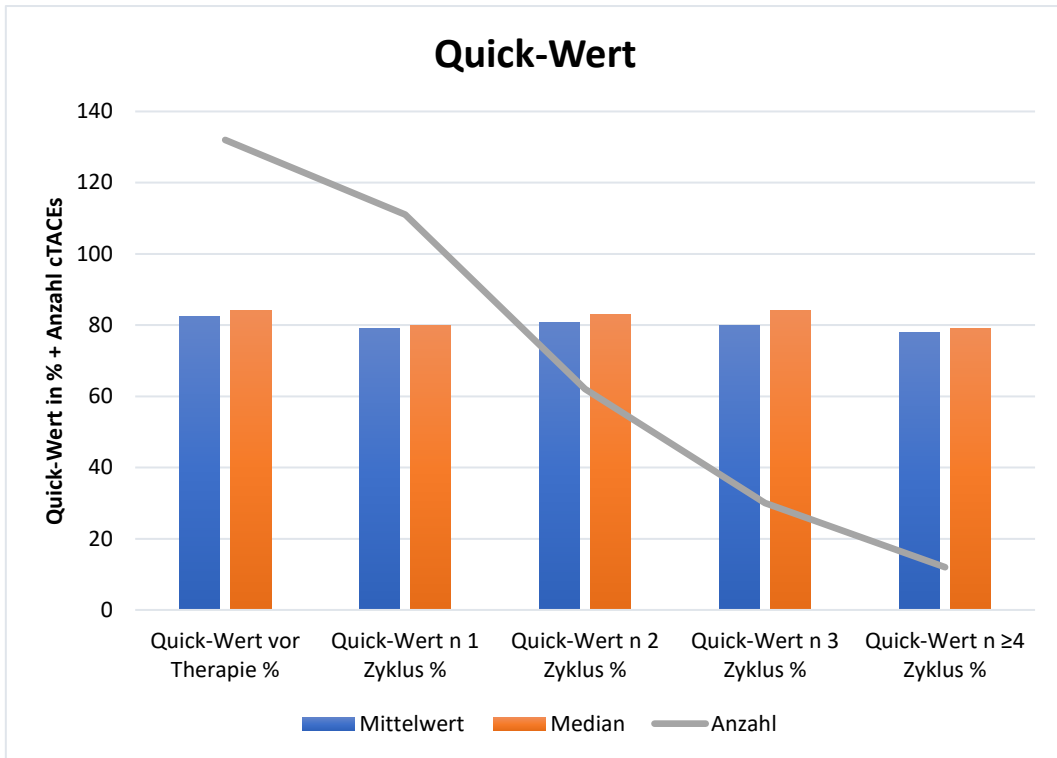


Abbildung 23: Mittelwert und Median für Quick-Wert im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs

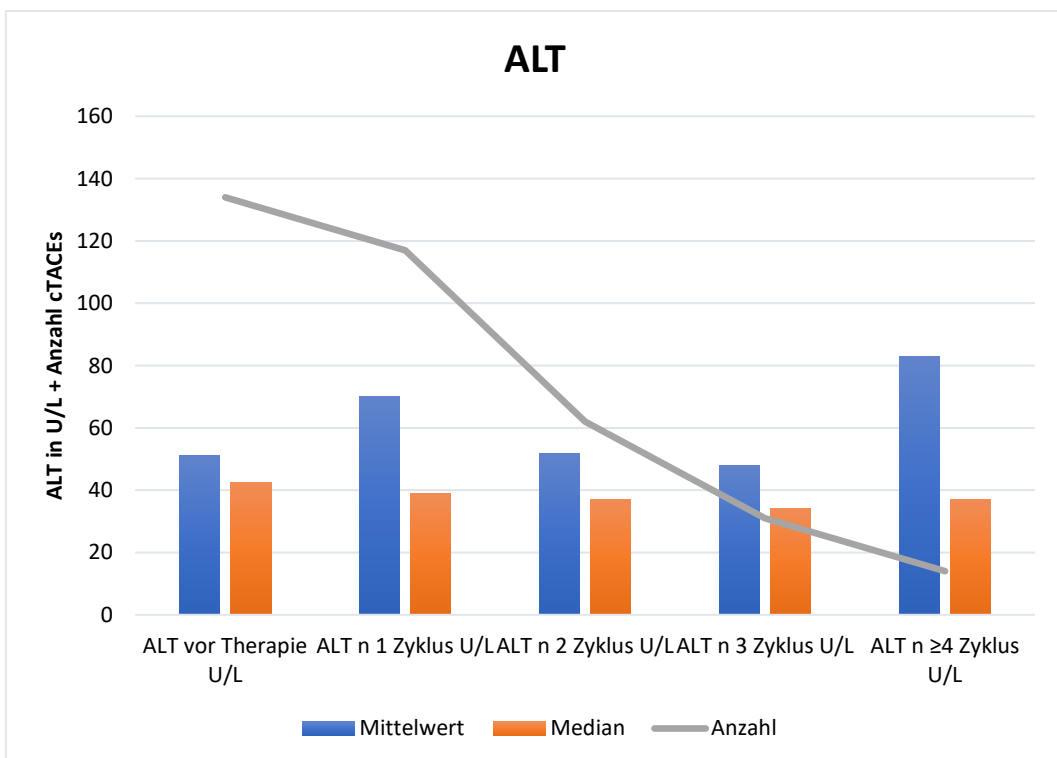


Abbildung 24: Mittelwert und Median für ALT im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs

Neben den drei Laborparametern Bilirubin, Albumin und Quick-Werten ist die Bestimmung von Aszites Bestandteil der Child-Pugh-Klassifikation.

Der Aszites kann im Rahmen der Erkrankung mit einem HCC in Form eines Transsudats oder in Form eines Exsudats auftreten. Das Transsudat entsteht zum überwiegenden Teil durch eine portale Hypertension in Folge einer chronischen Lebererkrankung wie Leberzirrhose. Zu einem kleineren Teil entsteht der Aszites aus einer verminderten Lebersyntheseleistung und damit verbundenen Mangel an Albumin, was Einfluss auf den kolloidosmotischen Druck hat. Ein Exsudat im Rahmen eines HCCs kann durch eine Entzündung oder durch den Tumor selbst in Form von malignem Aszites bzw. Peritonealkarzinose auftreten.

In der Studie wurde der Einfluss von der cTACE auf das Vorhandensein von Aszites untersucht. Im Patientenkollektiv wurden insgesamt 685 cTACEs durchgeführt. Dabei wurde jeweils vor und nach der Intervention nach dem Vorhandensein von Aszites gescreent.

In der Studie wurden vor einer cTACE in 163 Fällen Aszites nachgewiesen, dies entspricht 24% der Fälle. Bei 522 Fällen präinterventionell bestand kein Aszites. Postinterventionell wurde in 185 Fällen Aszites nachgewiesen, dies entspricht ca. 27% der Fälle. In 500 Untersuchungen nach cTACE konnte kein Aszites diagnostiziert werden.

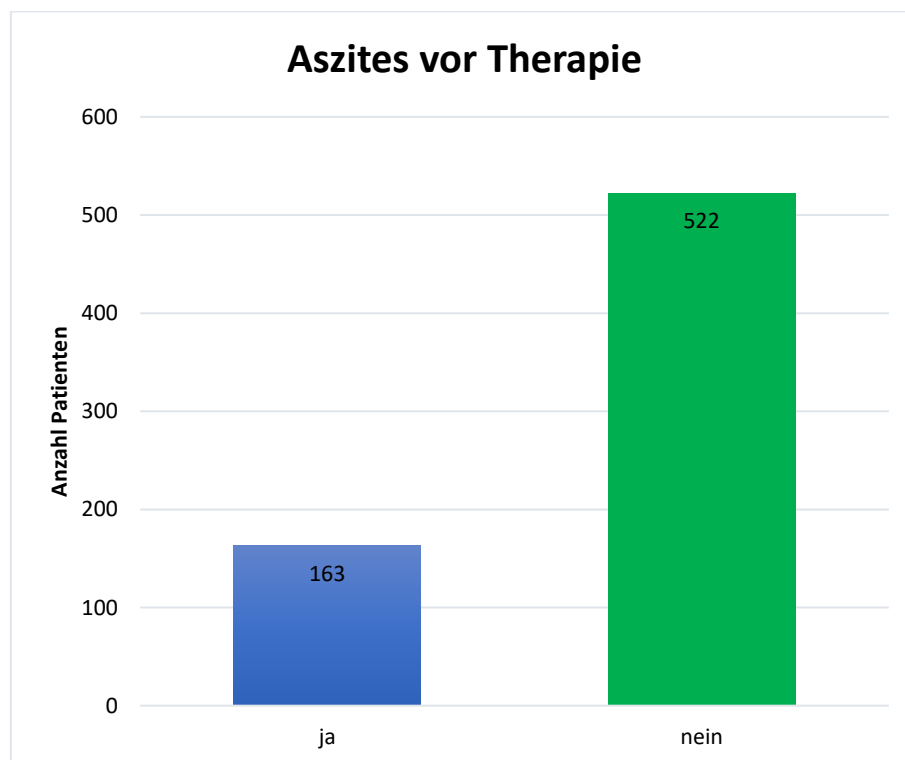


Abbildung 25: Verteilung diagnostizierter Aszites vor Therapie in absoluten Zahlen



Abbildung 26: Verteilung diagnostizierter Aszites vor Therapie in Prozent

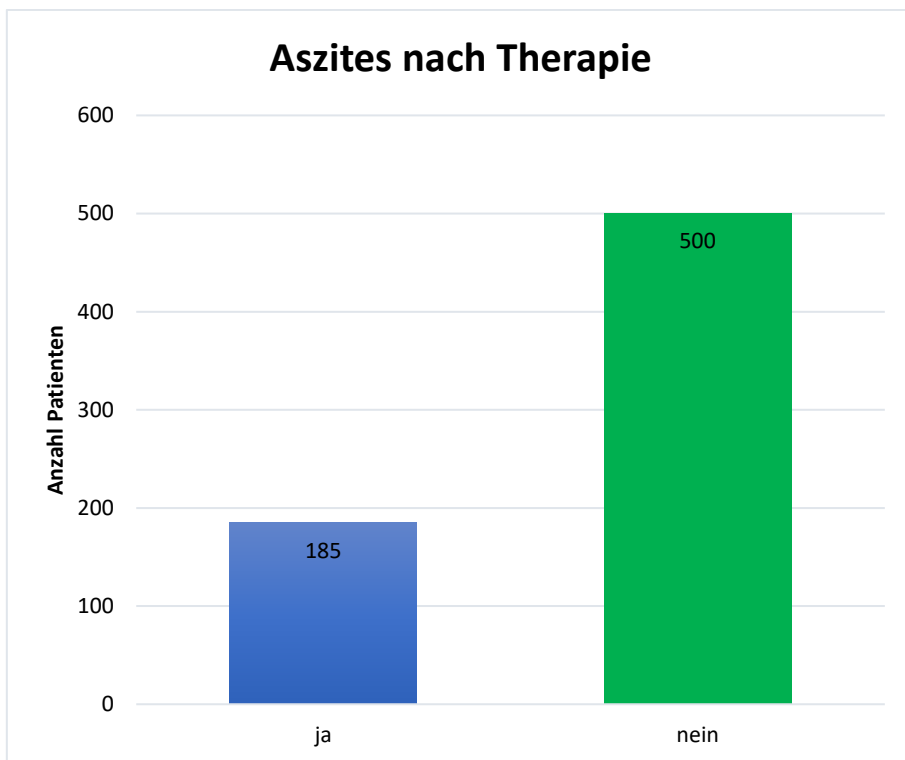


Abbildung 27: Verteilung diagnostizierter Aszites nach Therapie in absoluten Zahlen



Abbildung 28: Verteilung diagnostizierter Aszites nach Therapie in Prozent

Das Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie ist der letzte fehlende Bestandteil um den Child-Pugh-Score des Patienten zu bestimmen. Bei 11 Patienten innerhalb der Studie wurde eine Enzephalopathie nachgewiesen. Bei den restlichen Studienteilnehmern wurde die Enzephalopathie nicht nachgewiesen bzw. wurde nicht untersucht. Aus der retrospektiven Betrachtung der Daten ist es nicht möglich zwischen nicht durchgeführter Diagnostik und Diagnostik mit negativem Ergebnis zu unterscheiden.

Die einzelnen Bestandteile der Child-Pugh-Klassifikation werden aufgrund ihrer Werte und Ausprägung in Punktwerte übertragen und dann summiert. Aufgrund der Anzahl der Punkte werden die Patienten in die drei Kategorien A, B und C eingeordnet, wobei die Skala von leichten Leberfunktionseinschränkungen A bis schweren in Gruppe C reicht.

Bei dem Patientenkollektiv in der Studie stellt sich folgendes Bild dar:

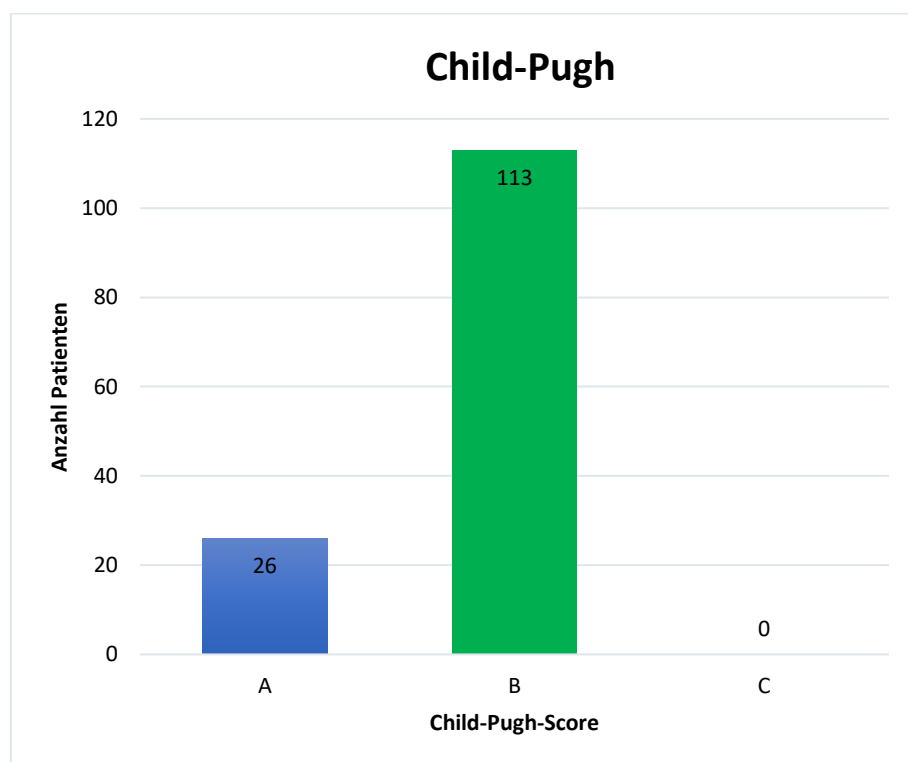


Abbildung 29: Verteilung Child-Pugh-Score in der Studienpopulation in absoluten Zahlen

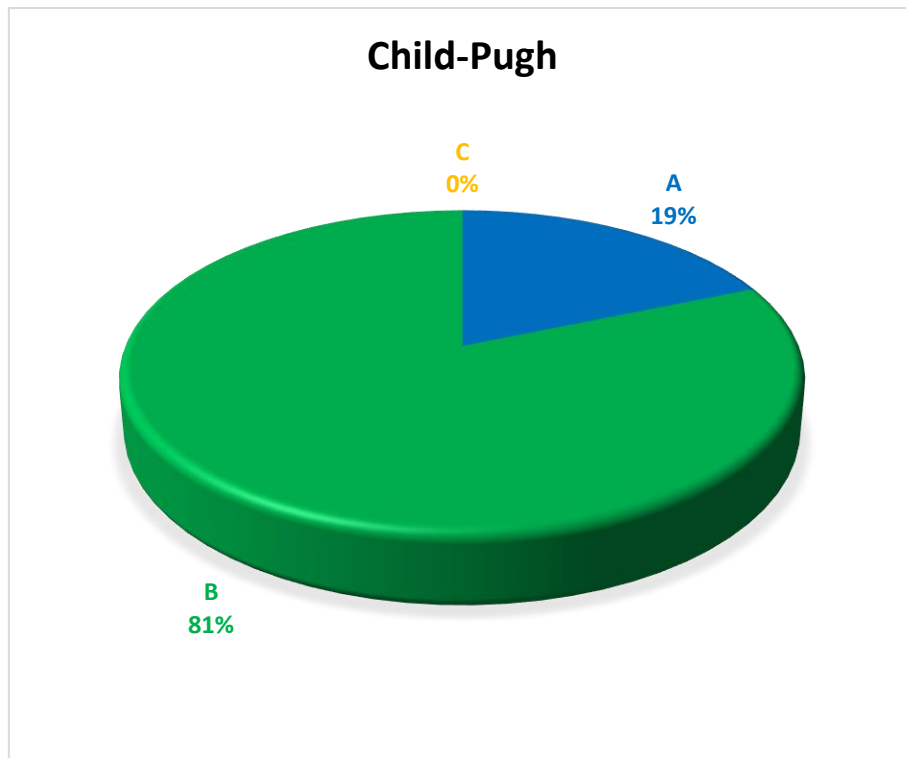


Abbildung 30: Verteilung Child-Pugh-Score in der Studienpopulation in Prozent

Bei den Patienten in der Studie wurde der Child-Pugh vor Therapie ermittelt. Innerhalb der 139 Patienten stellte sich die Verteilung wie folgt dar: Child A 26 Patienten, Child B 113 Patienten und kein Patient mit Child-Pugh Score C. Somit stellt sich eine Verteilung ca. 1/5 Child A zu 4/5 Child B in der Studienpatienten dar.

3.2. Ansprechen der Therapie

In der Studie wurde das Ansprechen der Therapie systematisch durch eine KM-unterstützte dynamische MRT-Untersuchung 3-4 Wochen nach dem Ende eines Zyklus bzw. nach der Kombination aus primärer cTACE und anschließender Ablation kontrolliert. Wie bereits im Verlauf beschrieben, gibt es jedoch große Unterschiede zwischen der Anzahl der durchgeführten cTACEs pro Patienten. Somit beinhaltet ein Zyklus normalerweise 3-4 cTACE-Sitzungen. Dies kann jedoch von der Norm abweichen und beispielsweise bereits nach lediglich einer durchgeführten cTACE das Ansprechen kontrolliert werden.

Die folgende Graphik stellt die Verteilung des Ansprechens zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Therapie in der Studienpopulation dar. Nach dem 1. Zyklus zeigt sich bei dem Großteil der Patienten ein positives Ansprechen der Therapie. Über die Hälfte werden in die Kategorie CR bzw. PR eingeteilt. Jedoch zeigt sich auch bei 34 Patienten kein bzw. geringes Ansprechen der Therapie. Bei 13 Patienten ist der Progress unbekannt. Diese Patienten sind entweder nicht zur Kontrolle erschienen bzw. konnten aus anderen Gründen nicht kontrolliert werden.

Im Verlauf weiterer Zyklen zeigt sich in der Studienpopulation insgesamt eine Abnahme der Anzahl der Bestimmung, welche im Graphen als Linie dargestellt wurde. Dies deckt sich wiederum mit der Abnahme der Patienten, welche mehr als einen Zyklus mit cTACEs erhalten hatten. Die Entscheidung für einen weiteren Zyklus hängt vom Ansprechen der Therapie ab. Beispielsweise haben Patienten mit CR nach dem ersten Zyklus, sofern sich kein Rezidiv bzw. neues HCC entwickelt hat, keine weitere Therapie durch eine cTACE erhalten.

Nach dem 2. Zyklus zeigt sich in der Studienpopulation ein ähnliches Bild wie nach dem ersten Zyklus. Jedoch zeigt sich ein Unterschied im Ansprechen bei drei und mehr Zyklen. Dabei verschiebt sich das Ansprechen von einem überwiegenden Teil des positiven Ansprechens in Form eines CR bzw. PR hin zu einem fortschreitenden Progress in Form eines PD.

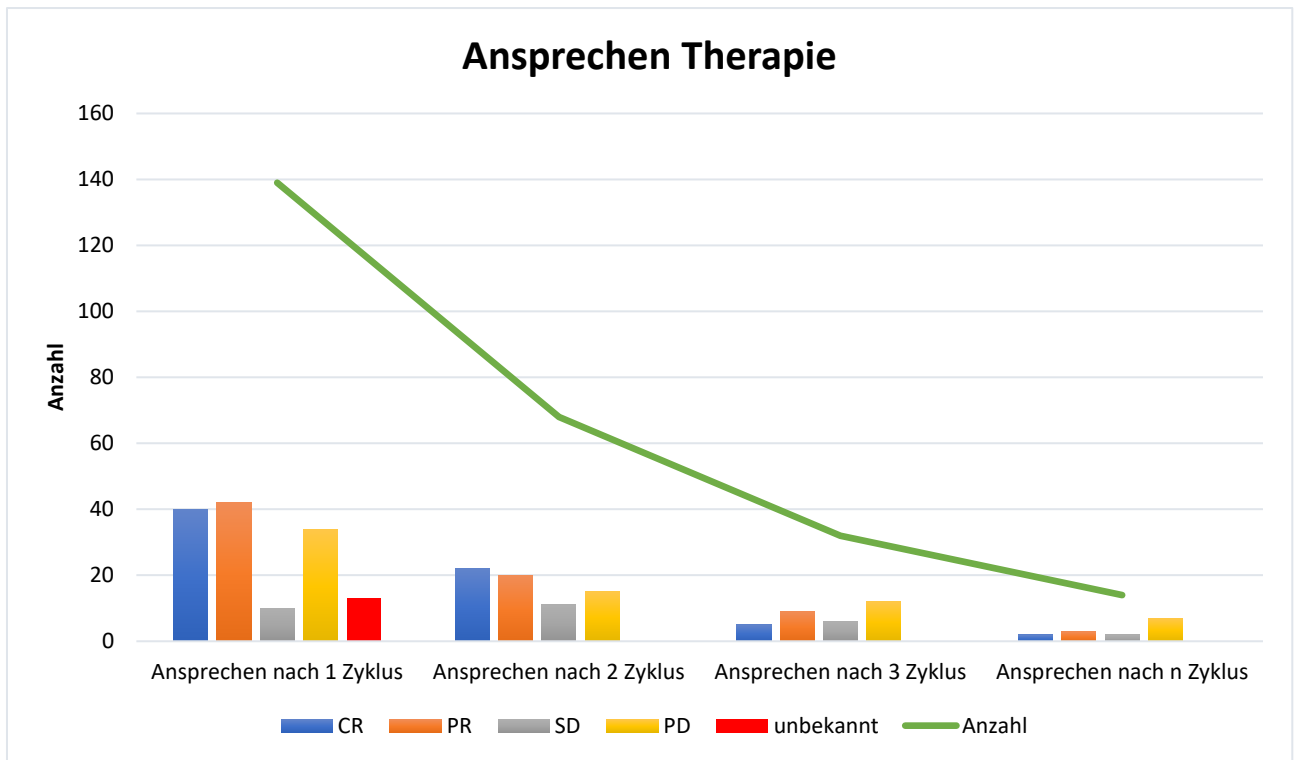


Abbildung 31: Verteilung Ansprechen Therapie durch cTACE nach Zyklen (Balkendiagramme) und Anzahl der Bestimmung des Ansprechens im zeitlichen Verlauf (Graph) in absoluten Zahlen

3.3. Lokales Rezidiv, neues HCC und extrahepatische Metastase

In der Studie wurde bei 24 Patienten ein Lokalrezidiv nach ursprünglicher Heilung dokumentiert. Dieses trat im Mittelwert ca. 14,3 Monate bzw. im Median nach 11 Monaten nach der ursprünglichen Tumorfreiheit auf. Ein neues HCC an anderer Position in der Leber nach ursprünglichen CR wurde bei 19 Patienten beobachtet. Dieses trat im Mittel nach ca. 18,2 Monaten bzw. im Median nach 10 Monaten auf. Somit wurden bei insgesamt 43 Patienten nach eigentlicher Tumorfreiheit durch TACE ein Progress festgestellt. Auf die gesamte Studienpopulation gesehen entspricht dies ca. 30,9% und somit fast jedem dritten Patienten. Diese Zahlen verdeutlichen die wichtige Bedeutung der Nachsorge nach der eigentlichen Therapie und Genesung.

Das Auftreten von extrahepatischen Metastasen nach Erstdiagnose wurde bei 16 Patienten dokumentiert. Das Auftreten von extrahepatischen Metastasen entspricht einem PD und dem Beenden der Therapie durch eine cTACE. Im Mittel trat bei den 16 Patienten nach 17,3 Monaten bzw. im Median nach 9,5 Monaten nach Erstdiagnose Metastasen außerhalb der Leber auf. Dies entspricht ca. 11,5% der Gesamtpopulation an Studienteilnehmern.

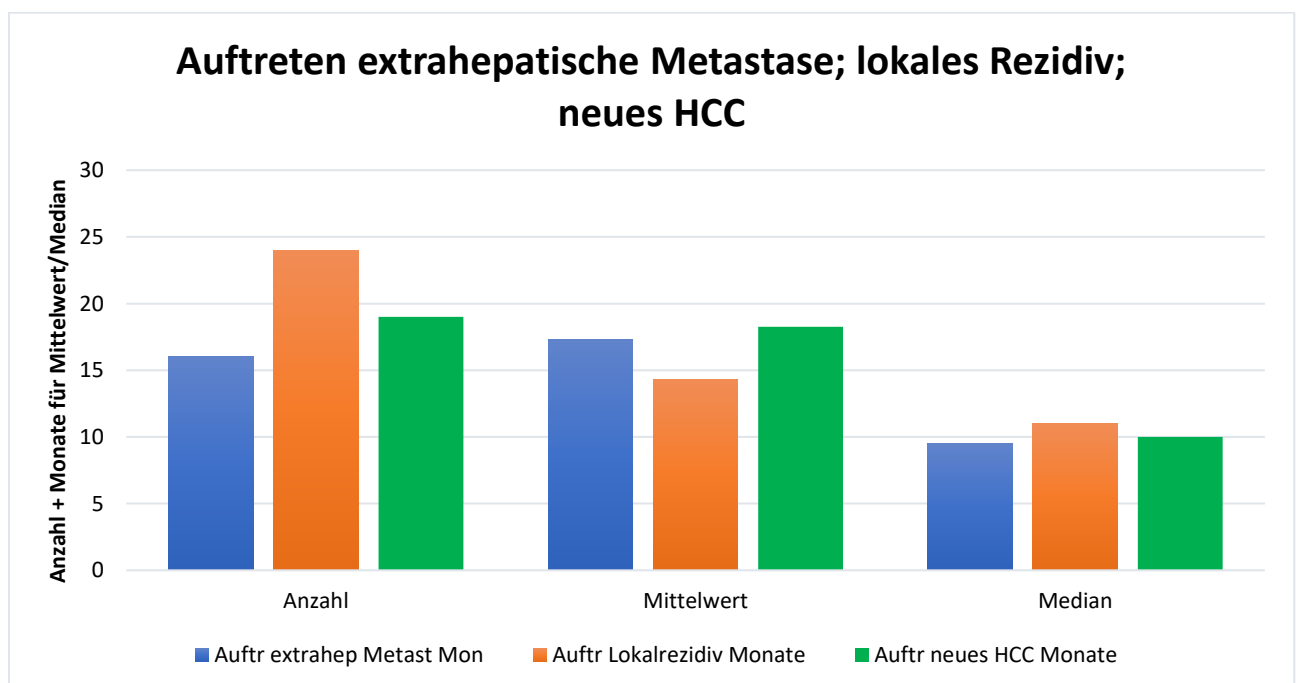


Abbildung 32: Auftreten extrahepatische Metastasen, Rezidiv und neues HCC in Monaten und Anzahl in absoluten Zahlen

3.4. Überleben

In der Studienpopulation wurden im Therapieverlauf das Datum wichtiger epidemiologischer Zeitpunkte und Intervalle bestimmt. Daraus wurde das Progressionsfreie Überleben PFS in Tagen errechnet. Das PFS wurde als Zeitspanne von cTACE bis zum Tod bzw. Krankheitsprogress definiert. Darüber hinaus wurde die Studienpopulation auf das Gesamtüberleben OS untersucht. Das OS ist als Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten definiert. Des Weiteren wurde der statistische Parameter der TTUP erfasst. Dieser ist definiert als Bereich vom Zeitpunkt der Erstembolisation (1. cTACE) bis zum Zeitpunkt der Entscheidung über das Ende weiterer Therapien durch eine cTACE. In der Studie wurde der Tag der Evaluation des Ansprechens nach cTACE als Endpunkt für das TTUP definiert. Die Kontrolle des Ansprechens erfolgte mithilfe einer Schnittbildgebung standardmäßig ca. 30 Tagen nach einer cTACE-Sitzung.

Die drei statistischen Parameter der PFS, des OS und der TTUP wurden jeweils für die Gesamtpopulation und Untergruppen bestimmt. Die Untergruppen wurden in Bezug auf den jeweiligen Child-Pugh-Score präinterventionell, die BCLC-Klassifikation präinterventionell und zusätzlich erfolgter Ablation versus non-Ablation im Patientenkollektiv unterteilt.

Die statistische Auswertung des Überlebens erfolgte mithilfe des Excel-Programms der Firma Microsoft, CA, USA und dem SPSS-Programm der Firma IBM, NY, USA.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analyse tabellarisch und graphisch dargestellt. Die Zahlen wurden auf ganze Zahlen ohne Dezimalstelle gerundet.

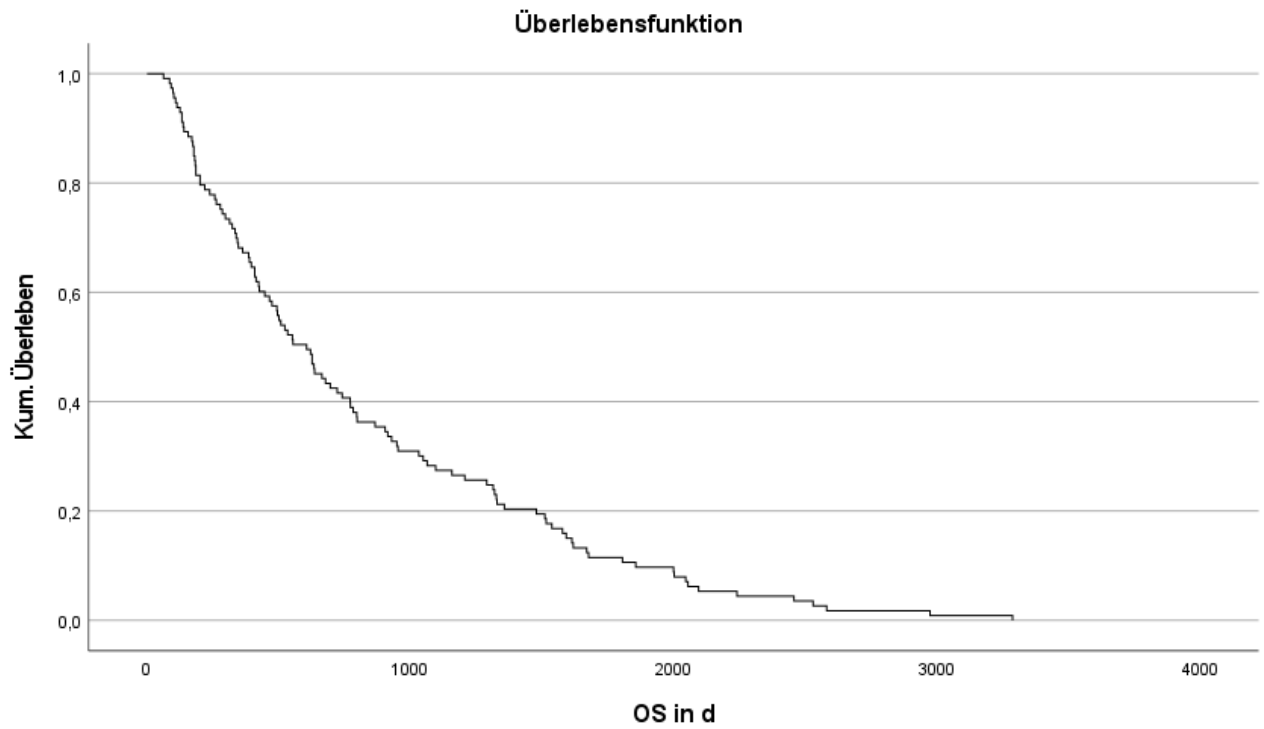


Abbildung 33: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation in Tagen

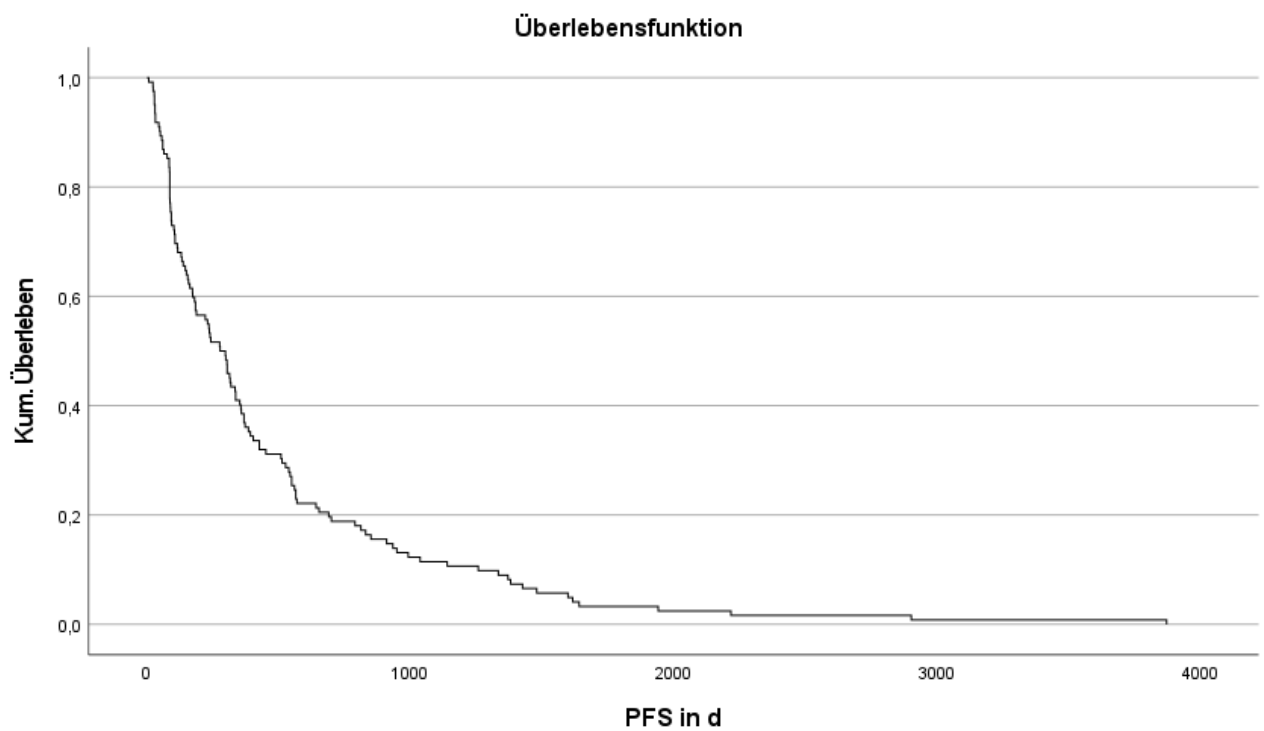


Abbildung 34: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier für das Progress freie Überleben der Gesamtpopulation in Tagen

OS in d	Gesamt	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D	Child A	Child B	TACE + Ablation ja	TACE + Ablation Nein
Anzahl N Auswertbar	113	11	73	26	3	21	92	31	82
Anzahl N Nicht auswertbar	26	128	66	113	136	118	47	108	57
Mittelwert	825	839	886	620	1095	986	789	1271	657
Median	606	664	627	460	696	534	617	1158	417
Std.-Abweichung	707	624	741	567	1213	913	652	726	626
Varianz	499826	388877	549219	321061	1470807	834182	424534	527543	391213
Spannweite	3226	1731	3203	2033	2325	2866	3226	3031	2912
Minimum	62	125	85	62	132	108	62	257	62
Maximum	3288	1856	3288	2095	2457	2974	3288	3288	2974

Tabelle 2: Statistische Parameter für das Gesamtüberleben OS in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen

PFS in d	Gesamt	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D	Child A	Child B	TACE + Ablation ja	TACE + Ablation nein
Anzahl N Auswertbar	122	12	81	26	3	23	99	38	84
Anzahl N Nicht auswertbar	17	127	58	113	136	116	40	101	55
Mittelwert	467	807	480	281	355	578	441	627	394
Median	287	433	297	131	368	318	276	406	173
Std.-Abweichung	592	1072	561	290	305	750	551	704	523
Varianz	350986	1148004	315060	84258	92847	561896	303654	495962	273488
Spannweite	3867	3789	2876	928	609	2872	3867	3789	2897
Minimum	6	84	27	6	44	31	6	84	6
Maximum	3873	3873	2903	934	653	2903	3873	3873	2903

Tabelle 3: Statistische Parameter für das Progressionsfreie Überleben PFS in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen

TTUP in d	Gesamt	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D	Child A	Child B	TACE + Ablation ja	TACE + Ablation Nein
Anzahl N Auswertbar	138	14	94	27	3	26	112	48	90
Anzahl N Nicht auswertbar	1	125	45	112	136	113	27	91	49
Mittelwert	270	174	312	186	152	352	251	352	226
Median	133	99	174	87	58	140	131	163	131
Std.-Abweichung	347	204	391	205	187	558	276	457	263
Varianz	120172	41692	153088	41921	34972	311624	76200	209042	69004
Minimum	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Maximum	2626	824	2626	737	367	2626	1430	2626	1430

Tabelle 4: Statistische Parameter für die TTUP in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen

3.5. Komplikationen

3.5.1 Aufgetretene Komplikationen

In der retrospektiven Betrachtung der 685 durchgeführten cTACEs im Studienzeitraum konnten Komplikationen, welche bis 30 Tage nach Therapie durch eine cTACE aufgetreten sind, beobachtet werden. Insgesamt wurden durch eine cTACE 51 Komplikationen hervorgerufen. Der Großteil bestand in dem Auftreten eines Postembolisations-Syndroms (PES). Allein auf diese Nebenwirkung nach Intervention entfallen ca. 82% aller Komplikationen. In absteigender Auflistung der Häufigkeiten einzelner Komplikationen folgen die Bildung eines Abszesses und das Auftreten einer Blutung beide jeweils mit 6%, und die Komplikation einer Leberinsuffizienz und die Perforation nach cTACE mit jeweils 2%. In einem Fall einer dokumentierten Komplikation ist die Ursache unbekannt und kann durch eine retrospektive Betrachtung nicht näher charakterisiert werden.

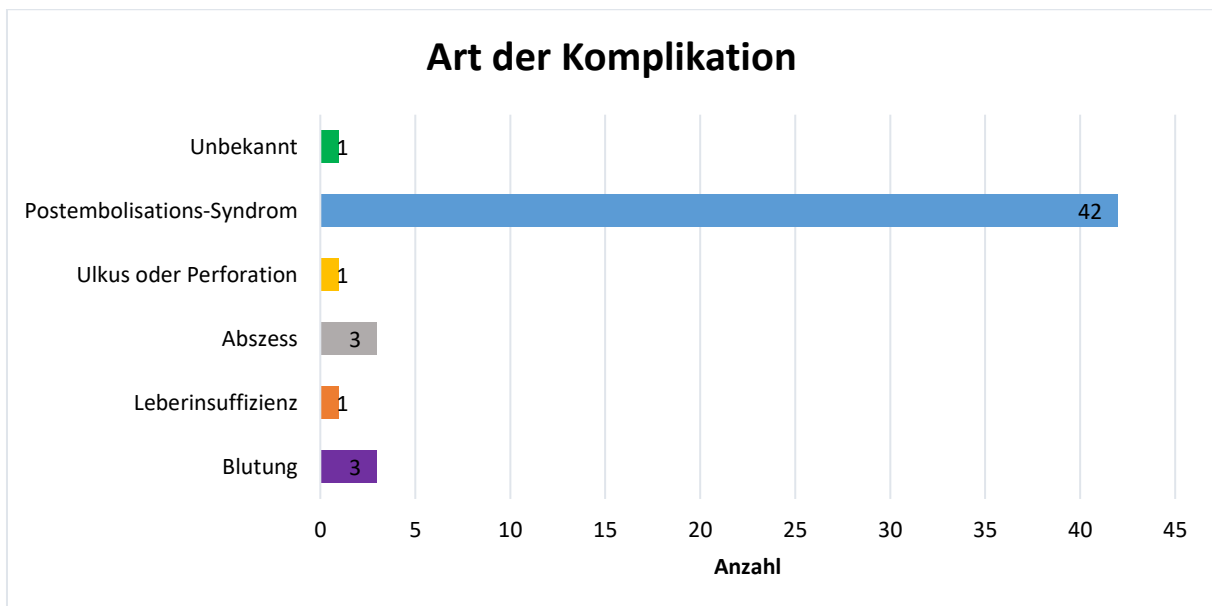


Abbildung 35: Verteilung Komplikationen durch Therapie mit cTACE in absoluten Zahlen

ART DER KOMPLIKATION

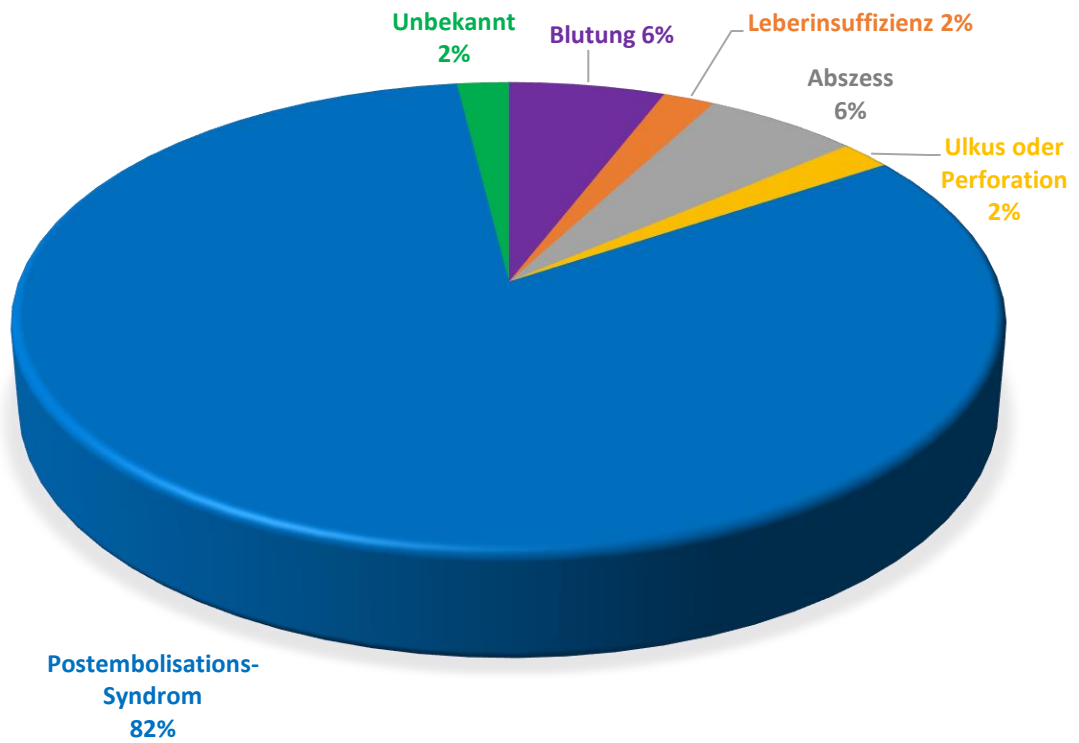


Abbildung 36: Verteilung Komplikationen durch Therapie mit cTACE in Prozent

3.5.2. CIRSE-Klassifikation

Komplikationen die in der Studie im Zusammenhang mit der Therapie durch eine cTACE aufgetreten sind, wurden anhand der CIRSE-Klassifikation eingeteilt.

Komplikationen mit Schweregrad 1, wie z.B. Gefäßspasmen, welche bereits während der Intervention vollständig gelöst wurden, wurden nicht in dieser Studie erfasst. In 51 Fällen nach einer cTACE sind Komplikationen in der Studie aufgetreten. Von den aufgetretenen Komplikationen ist der überwiegende Anteil in der CIRSE-Klassifikation Grad 2 und 3. Dies entspricht etwa 90% der Fälle. In geringer Anzahl wurden Komplikationen mit schwerwiegenden Langzeitfolgen bis zum Tod dokumentiert. Ein Patient ist nach einer cTACE durch eine aufgetretene Komplikation verstorben.

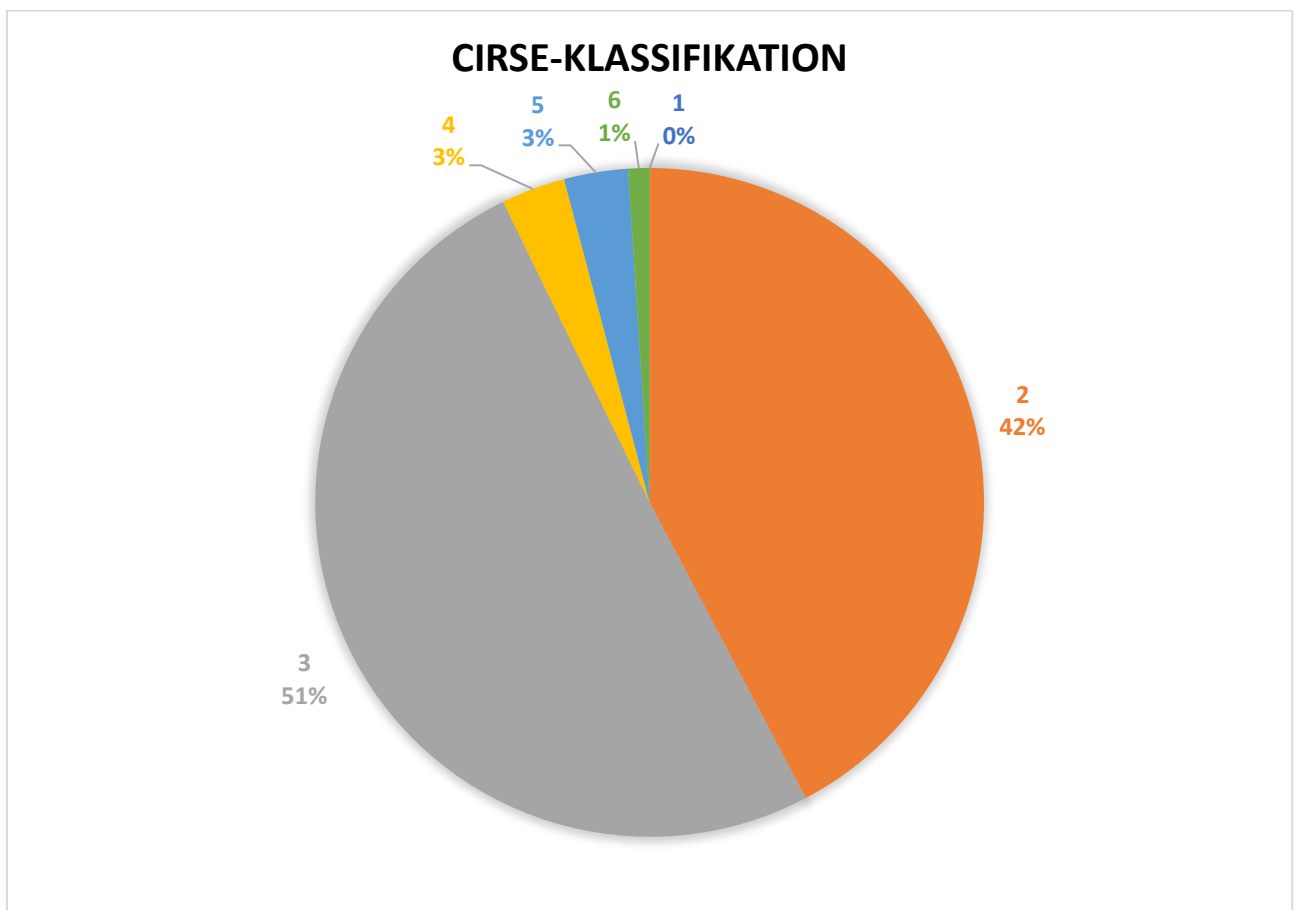


Abbildung 37: Einteilung nach CIRSE der Komplikationen in Prozent

3.6. Tod

In der Studie wurde versucht den Krankheitsverlauf der Patienten nachzuverfolgen und zu dokumentieren. Dabei wurde mithilfe des klinischen Krebsregisters Heilbronn-Franken eine Recherche zum weiteren Verlauf der Patienten durchgeführt. Letztlich ist jedoch nur bei den Studienteilnehmern, welche im Klinikum Gesundbrunnen verstorben sind, eine genaue Aussage über Todeszeitpunkt und Todesursache möglich. Dies entspricht den Patienten mit der Todesursache Tumorprogress und Tod durch andere Ursache. Bei 25 Patienten bzw. 18% der Studienteilnehmern wurde ein Tumorprogress als Todesursache festgestellt. 17 Studienteilnehmer sind durch tumorunabhängige Gründe, wie z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, verstorben. Bei der Hälfte der Studienpopulation ist der Todeszeitpunkt zwar bekannt, aber die Todesursache unklar. Diese Patienten können an einem Tumorprogress verstorben sein, könnten aber auch eine andere Todesursache haben. Dies kann durch die retrospektive Betrachtung nicht sicher geklärt werden. Bei 26 Patienten, dies entspricht ca. 1/5 der Gesamtzahl der Patienten ist der Todeszeitpunkt gänzlich unbekannt. Diese Patienten könnten zum Zeitpunkt der Studienausswertung noch am Leben bzw. bereits verstorben sein und konnten nicht in der Überlebensstatistik mitberechnet werden.

Somit ist die Auswertung und der Vergleich zwecks Häufigkeiten der Todesursache durch ein HCC nur eingeschränkt möglich.

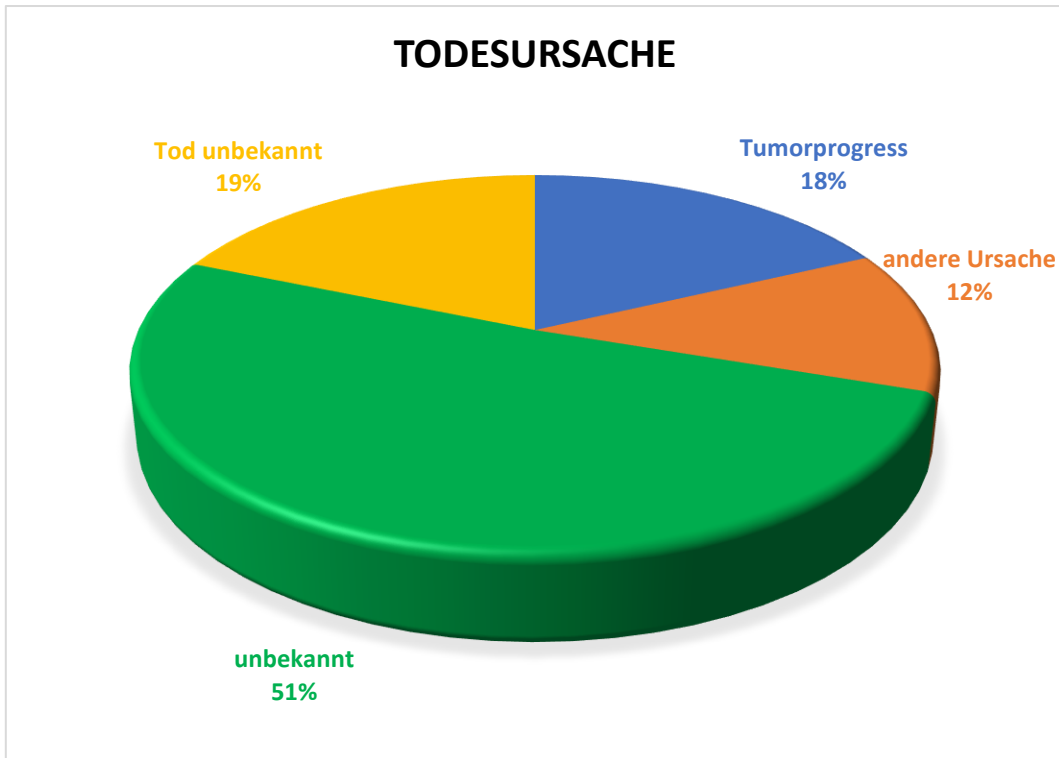


Abbildung 38: Verteilung Todesursache in Studienpopulation in Prozent

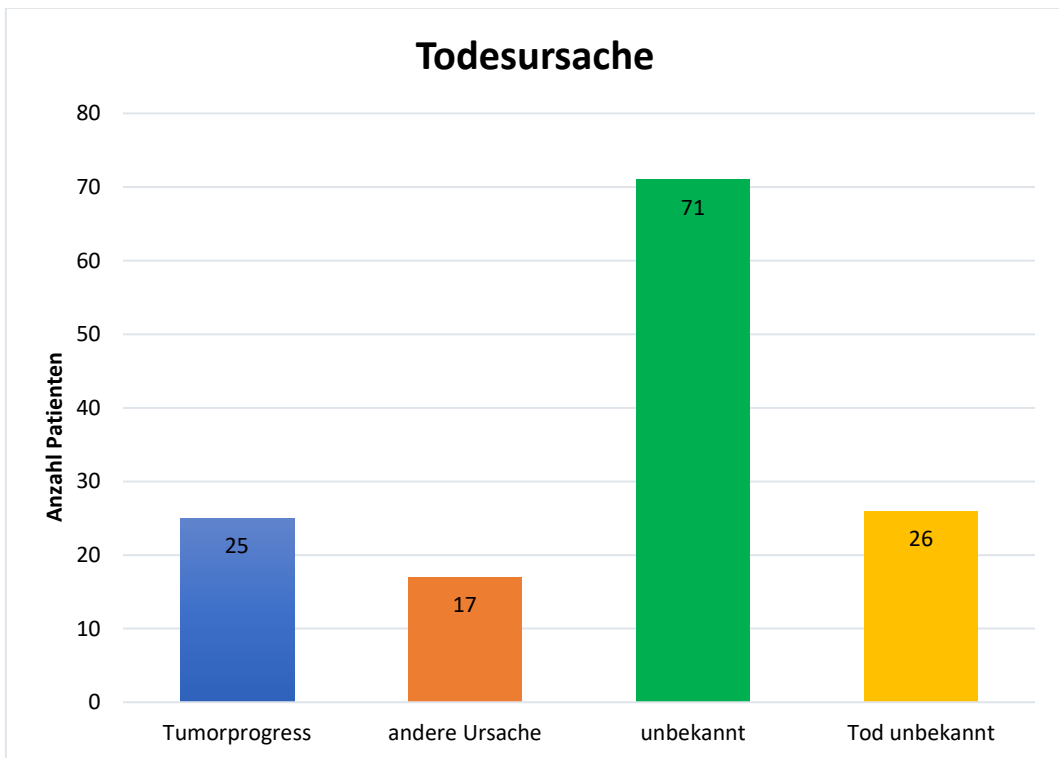


Abbildung 39: Verteilung Todesursache in Studienpopulation in absoluten Zahlen

4. Diskussion

4.1. Labor und Child-Pugh

Die Referenzbereiche für die Normalwerte der Labor-Parameter liegen bei Bilirubin 0,2–1,1 mg/dl, Albumin 3,5–5,5 g/dl und Quick-Wert 70–100% (Hahn 2006). Damit liegen in der Studie der Wert für das Bilirubin und das Albumin im Mittel vor Therapie unter dem Referenzbereich. Der Quick-Wert liegt noch im Referenzbereich. Diese Werte korrelieren mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen präinterventionell.

Marker für einen Leberzellschaden ist die Transaminase ALT Alanin-Aminotransferase (früher GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase). Dieses Enzym befindet sich überwiegend im Zytoplasma und wird bei Schädigung des Hepatozyten erhöht extrazellulär nachgewiesen (Hoffmann et al. 2010; Lammert et al. 2009; Lammert et al. 2010). Die Werte für ALT wurden präinterventionell bestimmt: Mittelwert 51,01 U/L und Median 42,5 U/L (Normalwert m: < 22 U/l und w: < 17 U/l). Damit sind die Werte präinterventionell bereits deutlich erhöht gewesen und weisen bereits vor Therapie eine Leberzellschädigung auf.

Wie bereits in der Einleitung und bei der Beschreibung einer cTACE dargestellt wurde, soll die cTACE bei Patienten mit schlechter Leberfunktion Child-Pugh C nicht durchgeführt werden. Dies liegt an der potentiellen Verschlechterung der Leberfunktion durch das Zytostatikum und die Embolisation.

Die Werte der Laborparameter im Verlauf zeigen während der gesamten Therapiedauer im Mittelwert und im Median deutlich erhöhte Werte, zeigen aber dabei keinen Trend nach oben oder unten. Die Höhe der Laborparameter bleibt konstant, unabhängig davon wie viele Patienten während der Therapie untersucht wurden. Lediglich in der Patientengruppe, welche mehr als 3 Zyklen gab es einen signifikanten Anstieg der Transaminase ALT, einen steigenden Bilirubin-Wert und fallende Albumin-Werte. Somit konnte keine deutliche Verschlechterung der Leberfunktion in der Langzeitbetrachtung gefunden werden.

Da die Laborkontrollen zu jeweils festen Zeitpunkten in der Studie analysiert wurden, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Somit kann vermutet werden, dass eine cTACE im Langzeitverlauf der Therapie keinen großen Einfluss auf die Leberfunktion hat bzw. eine Leberschädigung, welche laborchemisch charakterisiert werden kann, nach sich zieht.

In der Kurzzeit-Betrachtung direkt nach Intervention zeigen sich normalerweise eine Erhöhung der Leberenzyme und Leberfunktionseinschränkungen (Lo et al. 2002; Lu et al. 2007; Dorn et al. 2014; Garwood et al. 2013). Diese kurzzeitige Verschlechterung wird meist für einen Zeitraum von unter 30 Tagen definiert (Garwood et al. 2013).

Somit kann ein Unterschied zwischen kurzfristigen und langfristigen Folgen nach einer cTACE festgestellt werden. Ein Leberschaden postinterventionell kann laborchemisch detektiert werden. Dieser muss aber keine dauerhafte Leberfunktionsverschlechterung zur Folge haben. Weitere Studien sollten die mittel- und langfristigen Folgen einer bzw. mehrere aufeinanderfolgenden Interventionen untersuchen um die Frage des Einflusses einer cTACE auf die langfristige Leberfunktion näher zu betrachten.

Neben der laborchemischen Kontrolle und der Bestimmung von Parametern aus dem Blut können weitere Diagnostika zur Charakterisierung der Leberfunktion nach TACE eingesetzt werden. Die Messung der ¹³C-Methacetin-Konzentration im Rahmen eines LiMAX-Atemtests (maximum liver function capacity test). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Konzentration und der Leberfunktionskapazität. Patienten mit einem postinterventionellen Leberschaden und Leberfunktionsverschlechterung können so frühzeitig identifiziert werden (Wellhöner et al. 2019).

Im Patientenkollektiv konnte durch die Intervention ein Unterschied in Bezug auf das Vorhandensein von Aszites vor und nach einer cTACE festgestellt werden. Die Zahl nachgewiesener Aszites erhöhte sich um 22 Fälle. Dies entspricht einer Erhöhung um 3%.

Diese Zahlen deuten auf einen schwachen Zusammenhang zwischen einer Intervention und dem Auftreten von Aszites hin. Somit kann eventuell daraus geschlossen werden, dass eine cTACE weder positiven noch negativen Einfluss auf das Vorhandensein von Aszites hat.

Zur Abklärung der Zusammenhänge zwischen cTACE und Aszites sollten weitere Studien durchgeführt werden, welche das Auftreten von Aszites im Rahmen eines HCCs im Zusammenhang mit einer chronischen Lebererkrankung und einer Intervention, z.B. einer cTACE, untersucht.

Die hepatische Enzephalopathie tritt im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung mit verminderter Entgiftungsleistung der Leber auf. Es reichern sich schädliche Metabolite an und haben Einfluss auf die kognitive Leistung. Die Diagnostik der Enzephalopathie beruht auf einer Flimmerfrequenzanalyse bzw. kognitiven Tests (Wettstein et al. 2013).

Nach dem Therapiealgorithmus der HCC-Leitlinien wird eine TACE für Patienten mit einem Child-Pugh Score A und B empfohlen. Patienten mit Child-Pugh-Score C sollten keiner TACE zugeführt werden.

Der Child-Pugh setzt sich aus nachfolgenden Bestandteilen zusammen: Werte für die Laborparameter Bilirubin, Albumin und Quickwert; Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie und bestehender Aszites. Je nach Ausprägung bzw. Höhe der Werte werden spezifische Punktwerte vergeben. Die Summe der Punkte ergibt dann die Zuordnung zu Child-Pugh-Score A bis C:

Parameter	Child A	Child B	Child C
Serumalbumin in g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin in mg/dl	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick (%)	>70	40-70	<40
Aszites	kein	mittelgradig	massiv
Grad hE	keine	I-II	III-IV

(Child et al. 1964)

In der Studienpopulation wurden ausschließlich Patienten mit Child-Pugh A oder B dokumentiert. Patienten mit Child-Pugh Score C wurden nicht im Rahmen der Studie mit einer cTACE therapiert. Über 80% der Patienten wurden mit Kategorie B klassifiziert und somit hatten bereits vor Therapie des HCC durch eine cTACE ein Großteil der Studienpopulation deutliche Funktionseinschränkungen der Leber.

Der Child-Pugh spiegelt somit die Ausgangssituation präinterventionell der Patienten wider. Ob es Unterschiede im Outcome der jeweiligen Gruppen zwischen Child-Pugh A versus B gibt und somit der Score prognostische Hinweise präinterventionell geben kann, wird im späteren Verlauf im Abschnitt Überleben thematisiert.

4.2. Ansprechen der Therapie

Das Ansprechen nach der Therapie durch eine TACE wird anhand der Recist- bzw. der modifizierten mRecist-Kriterien beurteilt. Die Einteilung in die vier Kategorien Complete-Response, Partial-Response, Stable-Disease, Progressive-Disease erfolgt anhand einer Schnittbildgebung. Dabei kommt eine kontrastmittelverstärkte drei-phasige CT oder ein KM-verstärktes dynamisches MRT zum Einsatz. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte die Bildgebung kontrastmittelverstärkt und zwei- bzw. drei-phasig durchgeführt werden (Lencioni et al. 2010).

Einteilung nach Recist/mRecist (Lencioni et al. 2010):

CR: Verschwinden aller Zielläsionen / Verschwinden der Tumorperfusion

PR: Mindestens 30% weniger Durchmesser / mindestens 30% weniger Summe des perfundierten Tumoranteils

SD: Alle Fälle, die weder in PR noch in PD eingeteilt werden können

PD: Eine Erhöhung der Summe von mindestens 20% des Durchmessers der Zielläsionen / Erhöhung der Durchmessersumme um mindestens 20% von perfundierten Zielläsionen

4.3. Lokales Rezidiv, neues HCC und extrahepatische Metastase

In der Studie wurden die Patienten hinsichtlich eines Auftretens einer extrahepatischen Metastasierung nach ED und einem Rezidiv bzw. neuen HCC intrahepatisch untersucht. Dabei wurde unterschiedliche bildgebende Diagnostik verwendet. Für den Einsatz der extrahepatischen Ausbreitung soll im Staging auch eine Thorax-CT und bei neurologischen Auffälligkeiten eine CT- oder MRT-Untersuchung des Kopfes durchgeführt werden. Für die Detektion von intrahepatischer Tumorrezidiv bzw. -neubildung soll ein Kontrastmittelverstärktes MRT bevorzugt werden (Greten et al. 2013, Leitlinie HCC 2021).

Die Diagnostik von einem extrahepatischen Tumorbefall bereits bei ED beeinflusst die Einteilung anhand der BCLC-Klassifikation und damit direkt die Entscheidung zur Durchführung der einzelnen Therapieoptionen.

In der Studie wurde bei 16 Patienten das Auftreten von extrahepatischen Metastasen des HCCs nach der Erstdiagnose nachgewiesen. Dies entspricht ca. 11,5% aller Studienteilnehmer. In der Studie von Mähringer-Kunz wurden 1522 Patienten mit HCC im Verlauf auf das Auftreten von extrahepatischen Metastasen untersucht. Bei 375 Patienten wurde eine Metastasierung dokumentiert. Dies entspricht 24% der Patienten mit HCC. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die Lokalisation der Metastase keinen Einfluss auf die Prognose hat. Jedoch das Auftreten einer Metastase allgemein wiederum die Überlebenszeit deutlich verringert (Mähringer-Kunz et al. 2020). Diese zwei Studienergebnisse sind jedoch nur bedingt vergleichbar, da in Heilbronn lediglich Patienten mit HCC plus cTACE untersucht wurden und in der Studie von Mähringer-Kunz allgemein Patienten mit HCC.

Bei 24 Patienten wurde nach dem Complete-Response des ursprünglichen HCC-Herdes ein Lokalrezidiv an gleicher Lokalisation dokumentiert. Bei 19 Patienten im Studienkollektiv wurde ebenfalls nach ursprünglicher Heilung des HCCs (Status CR) ein neuer HCC-Herd an anderer Position intrahepatisch diagnostiziert. Zusammen entsprechen die Zahlen ca. 1/3 aller Patienten im Studienkollektiv. Die Zahlen verdeutlichen die enorme Bedeutung der Nachsorge bei einem HCC nach einem CR durch die Therapie mit cTACE bzw. cTACE plus Ablation. In der Literatur gibt es bisher nur eine geringe Datenlage zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Zeitspanne von einem Rezidiv bzw. neuen HCCs nach cTACE. Weitere Studien sollten diesen Zusammenhang untersuchen.

4.4. Überleben

Im Studienzeitraum von 2008 bis 2019 wurden alle Patienten, welche im Klinikum Gesundbrunnen ein HCC diagnostiziert und durch eine cTACE therapiert wurden, untersucht. Daten zu einer vergleichbaren Patientengruppe, welche ohne eine cTACE therapiert wurden, liegen im Studienzentrum nicht vor. So erfolgt der Vergleich zu Studienergebnissen und Literaturrecherche von anderen Tumorzentren. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Ergebnisse je nach Umgebungsbedingungen z.B. abweichende Verteilung der Ätiologie des HCCs, zwischen den Zentren deutlich unterscheiden können (Welker et al. 2010). So wurden in der Bridge Studie regionale Unterschiede in den Anteilen der verschiedenen BCLC-Gruppen gefunden. Patienten aus dem asiatischen Raum, wie Südkorea und Taiwan, hatten einen deutlich größeren Anteil in der Gruppe mit BCLC A als im Vergleich zu der Patientenpopulation aus Nordamerika und Europa. Der Anteil der Patienten mit Child Pugh A lag für Nordamerika und Europa bei 70% an der Gesamtstudienpopulation. Im Vergleich dazu lag der Anteil mit Child A in Taiwan, Japan und China bei rund 90% (Park et al. 2015).

Die regionalen Unterschiede zwischen dem Anteil der Patienten mit BCLC A und Child A in asiatischen Ländern wie Taiwan, Südkorea und Japan und Nordamerika und Europa kann durch ein vorhandenes staatliches Früherkennungsprogramm erklärt werden (Park et al. 2015).

Das Gesamtüberleben Overall Survival der Patienten wurde als Zeitspanne von ED bis zum Tod der Patienten definiert. Hierbei wurde ein mittleres Überleben von 27,5 Monaten für die Gesamtpopulation ermittelt. Das Gesamtüberleben wurde zusätzlich für einzelne Untergruppen ausgewertet. Diese Untergruppen wurden nach dem jeweiligen Child-Pugh-Score bzw. der BCLC-Klassifikation bzw. der Unterscheidung Ablation vs. Non-Ablation erstellt.

Massani veröffentlichte in seiner Studie Ergebnisse zum medianen Überleben von 21,8 Monaten nach cTACE. Dies entspricht 654d und ist damit vergleichbar mit den Studienergebnissen aus dem Klinikum Heilbronn (Massani et al. 2017).

Dabei zeigt sich für die Untergruppen Child Pugh folgende Ergebnisse: Child A mittleres Überleben ca. 33 Monate, Child B mittleres Überleben 26 Monaten.

In der Studie von Chung wird das mediane Überleben bei Child A und Therapie durch TACE mit ca. 7 Monaten angegeben, für Child B mit ca. 3 Monaten. Die Überlebenszeiten in der Studie von Chung für Child A bzw. B ohne Therapie durch TACE werden mit ca. 3 Monaten

für A und mit ca. 2 Monaten für B angegeben. Somit konnte ein Überlebensvorteil der TACE in der Studie nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Studie von Chung decken sich mit den Ergebnissen der hiesigen Studie. Vergleicht man die mediane Überlebenszeit der Studienpopulation im Klinikum Heilbronn mit den Daten von Chung für Patienten mit HCC ohne cTACE kann ein deutlicher Überlebenszeitvorteil festgestellt werden (Chung et al. 2011).

Darüber hinaus kann ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Child-Pugh Gruppen und der Überlebenszeit nach cTACE detektiert werden. Patienten mit Child A überleben länger als Patienten mit Child B bei vergleichbarer Therapie. Diese Daten decken sich mit Studien anderer Zentren (Massani et al. 2017). So hat Massani einen Überlebensvorteil für Patienten mit Child-Pugh A nachgewiesen (Massani et al. 2017).

Neben dem Einfluss der Leberfunktion in Form des Child-Pugh auf das Überleben wurde der Einfluss der BCLC Einteilung der Patienten auf das mediane Überleben analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass Patienten mit niedrigerer Klassifikation einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber fortgeschrittenen HCC-Tumorleiden haben bei gleicher Therapie. So wurde für Patienten mit BCLC A ein medianes Überleben von 22 Monaten, für BCLC B von 21 Monaten, für BCLC C von 15 Monaten und für BCLC D von 23 Monaten errechnet. In der Studienpopulation konnte ein längeres Überleben gegenüber der nächsthöheren Kategorie der Klassifikation, welche einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf entspricht, nachgewiesen werden. Die Ausnahme bildet in unserer Studie die Untergruppe mit BCLC D, wobei in dieser Kategorie lediglich nur 3 Patienten in die Auswertung eingingen und damit von einer eingeschränkten Aussagekraft ausgegangen werden muss.

Die Überlebenszeiten für die einzelnen BCLC-Gruppen decken sich nicht mit der Bridge-Studie. Dort wurde das OS für BCLC A, B, C und D mit 80 Monaten, 27M, 15M und 4M. angegeben (Park et al. 2015). Die Studienpopulation der Bridge-Studie ist jedoch nur bedingt vergleichbar, da eine unterschiedliche Verteilung der Anteil in den BCLC-Gruppen vorlag. Die OS für BCLC B in der Studie von Llovet von 20M deckt sich mit den Studienergebnissen (Llovet, et al. 2008).

Zuletzt wurde in Bezug auf das Gesamtüberleben die Unterscheidung zwischen den Patienten, die mit der Kombination Ablation plus cTACE behandelt wurden und Patienten mit lediglich Therapie durch cTACE analysiert. Dabei konnte ein deutlicher Überlebenszeitvorteil in der Gruppe der Patienten mit zusätzlicher Ablation detektiert werden. Das mediane Überleben in der Gruppe mit Ablation betrug ca. 39M und im Vergleich in der Gruppe ohne Ablation ca. 14M. Somit stellt die Kombination von cTACE mit Ablation einen deutlichen Überlebensvorteil bezüglich der Überlebenszeit dar.

Das jeweilige Jahresüberleben für die gesamte Gruppe entspricht folgenden Werten: 1J 67%; 3J 28%; 5J 10,6%, 10J 0% und für die Untergruppen BCLC A (1J 72%, 3J 36%, 5J 9%), BCLC B (1J 68%, 3J 2%, 5J 11%) und BCLC C (1J 62%, 3J 15%, 5J 8%).

Zusammenfassend für die Analyse der Überlebenszeit kann ein Vorteil der cTACE bei HCC bezüglich der Überlebenszeit gegenüber den historisch bekannten konservativen Therapien festgestellt werden. Die längste Überlebenszeit konnte in der Gruppe der Patienten mit Child Pugh A, BCLC A und zusätzlich durchgeführter Ablation gezeigt werden.

Das progressionsfreie Intervall PFS wurde dabei für die Gesamtpopulation und für die einzelnen Untergruppen nach Child, BCLC und Ablation versus non-Ablation berechnet.

In der Gesamtpopulation wurde ein mittleres PFS mit ca. 16M ermittelt.

Im Weiteren wurde das PFS für die einzelnen Child Pugh Gruppen differenziert. Für Patienten mit Child A lag das mediane PFS bei ca. 11M und in der Gruppe mit Child B bei ca. 9M. Somit konnte wie bereits beim OS ein Vorteil der Patienten mit Child A gegenüber Child B bezüglich des PFS festgestellt werden.

Anhand der BCLC Klassifikation wurde die Studienpopulation zu der jeweiligen Kategorie zugeordnet und ebenfalls für die einzelnen Gruppen das PFS ermittelt: BCLC A 14M, BCLC B 10M, BCLC C 4M, BCLC D 12M. Da wie bereits beim OS lediglich 3 Patienten mit BCLC D in der Analyse beinhaltet waren, kann die geringe Anzahl überproportional stark zur Beeinflussung der Zeitspanne des progressionsfreien Intervalls führen.

Bezüglich des PFS wurden die Patienten ebenfalls in die Gruppen Ablation versus non-Ablation zusätzlich zu einer cTACE unterteilt. Dabei wurde für das mediane Überleben für Ablation ein PFS von ca. 13,5M und für non-Ablation ca. 6M errechnet.

Somit sind die berechneten Zeitspannen für das PFS kongruent zum OS. Die längsten Intervalle für das PFS wurden in der Gruppen mit Child A, in der Gruppe mit BCLC A und in der Gruppe mit zusätzlicher Ablation beobachtet.

Neben dem OS und dem PFS wurde als dritter statistischer Parameter die TTUP bestimmt.

Die TTUP wurde für die Gesamtpopulation der Studie und den Untergruppen Child, BCLC und Ablation versus non-Ablation bestimmt. Für die Gesamtpopulation ist die mittlere TTUP 9M. Für die Gruppe mit Child A ist die mediane TTUP ca. 5M und für Child B ca. 4M. Die TTUP für die BCLC Klassifikation stellt sich wie folgt da: BCLC A 3M, BCLC B 6M, BCLC C 3M, BCLC D 2M. Die TTUP in der Gruppe mit zusätzlicher Ablation zur TACE ergab ca. 5M und bei keiner zusätzlich durchgeführten Ablation ca. 4M.

Die Interpretation der Werte für die TTUP muss differenziert betrachtet werden. So kann eine niedrige TTUP ein Indikator für ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie sein und der damit verbundene Progress PD zur Entscheidung für einen Therapieabbruch führt. Andererseits kann eine niedrige TTUP Hinweis für ein sehr gutes Ansprechen der Therapie darstellen. In diesem Fall sind einzelne bis wenige Sitzungen mit einer cTACE nötig um eine CR bzw. PR zu erreichen. Eine lange TTUP deutet eher tendentiell auf ein schlechtes Ansprechen der Therapie hin. Es werden viele Therapiesitzungen über einen langen Zeitraum benötigt um ein Ansprechen zu erreichen. Des Weiteren kann eine lange TTUP auf ein Rezidiv bzw. neues HCC hindeuten, bei dem nach Jahren weitere Therapien in Form einer cTACE nötig werden, und somit den Zeitraum von Erstembolisation bis zur Entscheidung, keine weitere cTACE mehr durchzuführen, deutlich verlängern. Wiederum kann eine lange TTUP für ein späteres Auftreten eines Progresses sprechen und einer damit verbundenen verlängerten Überlebenszeit. Somit ist eine Auswertung wegen den oben genannten Punkten unter Vorbehalt zu sehen.

In der Studie konnte damit ein Überlebensvorteil für Patienten mit Child-Pugh A bzw. BCLC A bzw. zusätzlich durchgeführter Ablation nachgewiesen werden. Unterschiedliche Werte für statistische Parameter zwischen den einzelnen Studien können durch regionale Unterschiede, bessere Früherkennung und die jeweilige Auswahl der Patienten für die Studie auftreten (Park et al. 2015).

Die Daten zu den Überlebenszeiten verdeutlichen, dass neben dem interindividuellen Ansprechen auf die Therapie weitere Faktoren wie die BCLC Klassifikation und der Child-Pugh-Score und zusätzliche Therapien in Form einer Ablation große Bedeutung an einem Therapieerfolg des HCCs durch eine cTACE haben. Die Auswahl der Patienten, welche von einer Therapie durch eine cTACE bei dem HCC profitieren, sollte kritisch gestellt werden, um die besten Therapieoptionen für die jeweilige Situation individuell festzulegen. Darüber hinaus müssen geeignete Screening Tools angewendet werden, um eine Früherkennung des HCCs zu ermöglichen und damit die Therapie möglichst im Frühstadium der Erkrankung beginnen zu können.

4.5. Komplikationen

4.5.1 Art der aufgetretenen Komplikation

Komplikationen, welche im Zusammenhang mit einer Therapie durch TACE auftreten können sind vielfältig. Sie können grob in vaskuläre und nicht-vaskuläre Komplikationen unterteilt werden, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Vaskuläre Komplikationen

Bereits bei der Punktion der Leistenarterie können Komplikationen auftreten. So kann es zur fehlerhaften Lage des Katheters kommen. Darüber hinaus kann sich ein Hämatom an der Einstichstelle bilden. In der Literatur wird diese Nebenwirkung mit ca. 2% aller Fälle beschrieben. Die Bildung eines Pseudoaneurysmas oder einer arteriovenösen Fistel sind deutlich seltener. Präventiv kann ein Arterienverschlussgerät postinterventionell für die Punktionsstelle verwendet werden. In Studien konnte ein positiver Nutzen nachgewiesen werden (Hong et al. 2005). Im weiteren Verlauf der Intervention können Schäden an Leberarterien durch den Katheter, bis hin zur Perforation mit Einblutung auftreten. Diese Komplikation ist in 3 Fällen nach cTACE in der Studie diagnostiziert worden. Dies entspricht ca. 6% aller aufgetretenen Komplikationen. Durch Manipulation an dem Katheter in den Leberarterien können Gefäßspasmen und Thrombosen induziert werden (Yoon et al. 1995). Der standardmäßige Einsatz von Kathetern mit kleinem Durchmesser und die Verwendung von Vasodilatoren bei induzierten Gefäßspasmen vermindert die Komplikationsrate (Clark et al. 2006).

Neben der eigentlichen Verletzung eines Gefäßes stellt eine nicht zielgerichtete Embolisation eine weitere Komplikation dar. Auslöser sind meist eine Fehlapplikation in ein nicht-zu-embolisierendes Gefäß und der Reflux des Embolisats entlang des Katheters in andere Gefäße (Clark et al. 2006). Je nach embolisiertem Gefäß treten die unterschiedlichsten Nebenwirkungen auf. Ein fehlerhafter Verschluss der A. gastroduodenalis kann zu Schäden an Magen- und Darmschleimhaut führen (Hirakawa et al. 1988). Falls Äste der A. gastroduodenalis das Pankreas mitversorgen, kann eine fehlerhafte Embolisation eine postinterventionelle Pankreatitis induzieren (Clark et al. 2006). Ein Verschluss der A. cystica kann eine akute Cholezystitis hervorrufen (Leung et al. 2001). Dabei ist im überwiegenden Teil

der Fälle eine konservative Therapie ausreichend und die Indikation zur Cholezystektomie bzw. perkutane Cholezystostomie nicht gegeben (Kuroda et al. 1983). Eine schwerwiegende Komplikation stellt die Embolisation mit Lipiodol über einen Gefäßshunt von der Leber in die Lunge dar (Yamaura et al. 2000). Das in die Lunge applizierte Lipiodol kann eine chemische Pneumonitis hervorrufen (Kwok et al. 2003). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei einer Embolisation mit über 20ml Lipiodol und beim Vorhandensein von extrahepatischen Kollateralen das Risiko einer Lungenembolisation steigt (Chung et al. 1993; Tajima et al. 2002).

Nicht-Vaskuläre Komplikationen

Die häufigste Komplikation bzw. Nebenwirkung nach einer cTACE stellt das bereits vorgestellte Postembolisations-Syndrom dar. Dabei konnte in einer Studie ein Zusammenhang zwischen der Menge der applizierten Dosis und der Schwere des PES festgestellt werden. Darüber hinaus erhöht die Mitembolisation der A. cystica das Risiko für das Auftreten eines PES (Leung et al. 2001). Durch adäquate Therapie mit perkutaner Ausleitung via Drainage und parenteralen Antibiotika-Gabe können schwerwiegende Folgen minimiert werden (Clark et al. 2006). Die Zahlen zum Auftreten eines PES schwanken zwischen den einzelnen Quellen in der Literatur. Die Klinik für Radiologie an dem Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt gibt die Rate für das Auftreten eines PES zwischen 3 und 5% an (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Frankfurt). Jianfei gibt eine Rate von ca. 2,7% an (Jianfei et al. 2016). Es werden aber auch Werte für das Auftreten postinterventionell mit bis zu 90% angegeben (Clark et al. 2006). In der Studienpopulation ist bei 42 cTACEs ein Postembolisations-Syndrom aufgetreten. Dies entspricht ca. 6% und deckt sich damit nahezu mit den Daten vom Uniklinikum Frankfurt.

Postinterventionell kann sich ein Leberabszess bilden. Ursache für einen Abszess kann der zentrale Tumorzerfall mit Nekrose und eine Verletzung des Gallengangsystems mit anschließender bakterieller Infektion posttherapeutisch sein (Kobayashi et al. 1993; Clark et al. 2006). Insgesamt wurden in der Studienpopulation nach 3 cTACEs ein Leberabszess dokumentiert. Dies entspricht ca. 6% aller Komplikationen.

Selten treten an anderen Organen wie der Leber postinterventionell Abszesse auf. In der Literatur wird über das Auftreten an der Milz (Tarazov et al. 2000) und den Lungen (Cubiella et al. 1997) berichtet.

Die Applikation von einem Chemotherapeutikum und die Embolisation in der Leber können die Leberfunktion und -physiologie beeinflussen. So kann die TACE ein Leberversagen postinterventionell hervorrufen. Das Risiko ein Leberversagen zu entwickeln hängt dabei stark von der bestehenden Leberfunktionseinschränkung vor der Intervention ab. So entwickelten in der Studie von Huang 4% der Patienten mit Child-Pugh A ein Leberversagen. In der Gruppe der Patienten mit Child-Pugh B entwickelten sogar 38% der Patienten ein Leberversagen. Insgesamt wurden bei 15% der Patienten in der Studie ein Leberversagen postinterventionell diagnostiziert (Huang et al. 2002). In der untersuchten Studienpopulation ist diese Komplikation deutlich seltener aufgetreten. Lediglich nach einer von 685 TACEs wurde die Diagnose eines Leberversagens gestellt. Dies entspricht ca. 2% aller Komplikationen. Neben der Verschlechterung der Leberfunktion besteht das erhöhte Risiko für das Auftreten einer Varizenblutung nach TACE. Durch die TACE wird die portale Perfusion (Spahr et al. 2003) und der Pfortaderdruck (Sato et al. 1993) erhöht, was wiederum bei gleichzeitig bestehender portaler Hypertension das Risiko für eine Varizenblutung erhöht (Chung et al. 1996).

Einige Patienten können nach einer TACE eine akute Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen entwickeln. Als prädisponierende Faktoren wurden ein PES, ein Diabetes und eine schwere Leberfunktionseinschränkung definiert (Huo et al. 2004). In der Studie von Huo konnte bei bis zu 9% der Patienten eine zumindest passagere Einschränkung der Nierenfunktion festgestellt werden.

Durch starke Manipulation an dem Katheter können in sehr seltenen Fällen Perforationen an anderen Organsystemen, wie dem Dünndarm hervorgerufen werden. In unserer Studienpopulation ist ein Fall mit Duodenumperforation durch eine TACE bekannt.

Neben den beschriebenen Komplikationen wurden vereinzelt weitere Ereignisse wie spontane Leberkrebsrupturen, Perforation des Zwölffingerdarms, Biliome und Verletzungen des N. femoralis beschrieben (Xia et al. 2006).

In der Literatur werden unterschiedliche Gesamt-Komplikationsarten für die TACE angegeben. Das Auftreten von Komplikationen ist abhängig von der verwendeten Technik und der Erfahrung des interventionellen Radiologen. Das Uniklinikum Frankfurt gibt eine Komplikationsrate von 2-7% an (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Frankfurt; Leung et al. 2001). Die Komplikationsrate für die cTACE im Studienzentrum Klinikum Heilbronn betrug ca. 7% (51x Auftreten Komplikation bei 685 TACEs insgesamt).

4.5.2. CIRSE-Klassifikation

Die aufgetretenen Komplikationen bei einer TACE, die während des Studienzeitraums aufgetreten sind, wurden anhand der CIRSE-Klassifikation eingeteilt. Diese Klassifikation wurde zur besseren Vergleichbarkeit und Erfassung der Komplikationen vor allem im Bereich der interventionellen Radiologie entwickelt (Filippiadis et al. 2017). Die Einteilung anhand der Klassifikation ist dabei direkt nach Intervention oder nachträglich möglich (Filippiadis et al. 2017). Neben der eigentlichen Komplikation geht in diese Klassifikation Effekte und Langzeitschäden nach dem Krankenhausaufenthalt ein (Filippiadis et al. 2017).

Die CIRSE-Klassifikation umfasst 6 Grade:

- 1) Komplikation bei Therapie, Lösung bereits während Therapie, keine nachträgliche Therapie notwendig, keine Langzeitfolgen
- 2) Längere Überwachung bis 48h notwendig, keine weitere Therapie nötig, keine Langzeitfolgen
- 3) Längere Überwachung über 48h notwendig, weitere Therapie nötig, keine Langzeitfolgen
- 4) Komplikation mit dauerhaft leichten Folgen, Selbstständig- und Arbeitsfähigkeit gegeben
- 5) Komplikation mit dauerhaft schweren Folgen, Selbstständigkeit stark eingeschränkt
- 6) Tod

Nach Filippiadis sind die Kategorie 1) und 2) Minor Komplikationen. Ab der Kategorie 3) werden die Komplikationen als Major-Komplikationen bezeichnet (Filippiadis et al. 2017).

In der zusammenfassenden Betrachtung der Komplikationen ist die cTACE eine Therapie mit geringer Komplikationsrate. Falls darüber hinaus eine Komplikation auftritt, kann diese gut und erfolgreich behandelt werden. Langzeitfolgen bis hin zum Tod sind selten.

4.6. Todesursache

Die Studienpatienten wurden in der Langzeitbetrachtung hinsichtlich der Todesursache untersucht. Die Todesursache konnte bei Patienten, welche im Klinikum Heilbronn verstorben waren, mithilfe der Todesbescheinigung recherchiert werden. Die restlichen Patienten mit unklarem Todeszeitpunkt und unklarer Todesursache wurden mit den Daten des klinischen Krebsregisters Heilbronn-Franken und dem damit verbundenem Krebsregister Baden-Württemberg abgeglichen. Somit konnte bei 18% die Todesursache Tumorprogress gestellt werden, dies entspricht 25 Patienten. Bei 12% wurde eine tumorunabhängige Todesursache dokumentiert.

Bei der Hälfte der Studienteilnehmer ist zwar der Todeszeitpunkt bekannt, aber keine Todesursache. Bei ca. 20% der Studienteilnehmer ist weder ein Todeszeitpunkt und damit auch keine Todesursache bekannt. Somit kann lediglich bei insgesamt 1/3 der Studienpopulation eine Aussage zur Todesursache im Zusammenhang mit der Erkrankung an einem HCC gemacht werden. Diese Datenlage ist damit nur sehr eingeschränkt aussagekräftig und nur gering vergleichbar.

In der Zusammenschau mit der Überlebenszeitanalyse und dem hohen Anteil der Todesursache durch Tumorprogress wird die Gefährlichkeit der Erkrankung an einem HCC deutlich. Das HCC steht an sechster Stelle der am häufigsten diagnostizierten malignen Tumorerkrankungen und nimmt den 4. Platz der häufigsten Todesursache durch eine Krebserkrankung weltweit ein (Akinyemiju et al. 2017).

4.7. Ausblick

In der Studienpopulation wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mit der konventionellen TACE behandelt wurden. Wie bereits in der Methodik vorgestellt, gibt es neben der cTACE weitere Möglichkeiten der Durchführung einer TACE. Im Fokus der Therapieentwicklung wurden die unterschiedlichen Methoden miteinander verglichen.

Potenzieller Vorteil der DEB-TACE gegenüber der konventionellen Methodik ist die langsamere Freisetzung des Zytostatikums und der damit verbundenen längeren Wirksamkeit lokal am Tumorherd (EASL Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018). Trotz höherer Dosierung bei der DEB-TACE konnte durch die langsamere Freisetzung des Chemotherapeutikums eine niedrigere systemische Konzentration im Vergleich zur cTACE nachgewiesen werden (Lammer et al. 2010). Daraus erfolgt eine bessere Verträglichkeit der DEB-TACE gegenüber der cTACE (Lammer et al. 2010). Darüber hinaus konnte eine erhöhte Antitumoraktivität nachgewiesen werden (Malagari et al. 2017; Varela et al. 2007). Ein weiterer Vorteil der DEB-TACE ist die Standardisierbarkeit der Therapie (Poon et al. 2007; Hong et al. 2006).

Ein Überlebensvorteil der DEB-TACE gegenüber der cTACE wurde bisher allerdings noch nicht nachgewiesen (Facciorusso et al. 2015; Golfieri et al. 2014; Facciorusso et al. 2016). In der Studie von Xie (Xie et al. 2015) und Facciorusso (Facciorusso et al. 2016) konnte weder eine Überlegenheit in Bezug auf ein Überleben noch auf das Sicherheitsprofil einer der beiden Methoden bestätigt werden.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die DEB-TACE die Lebensqualität aufgrund besserer Verträglichkeit gegenüber der cTACE steigern kann, jedoch zu keinem Anstieg der Lebenserwartung führt (Cuchetti et al. 2016; Malagari et al. 2010; Sacco et al. 2011). Letztlich bleibt die Entscheidung, welches Verfahren eingesetzt wird, dem Zentrum selbst überlassen. Die Vorteile der DEB-TACE aufgrund einer besseren Verträglichkeit und besseren Standardisierbarkeit bei gleichem Überleben sprechen für die Anwendung der DEB-TACE.

Neben den bereits angewandten lokoregionalen Therapien der Chemoembolisation und der Ablation werden neue Systemtherapien derzeit entwickelt und erforscht. Besonders der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren und Anti-VEGFs in Kombination mit einer cTACE wird derzeit intensiv in klinischen Phase-III-Studien untersucht. Die Ergebnisse könnten in den nächsten Jahren starken Einfluss auf das Therapieregime des HCCs haben (Llovet et al. 2021).

Das HCC stellt weltweit die vierthäufigste Ursache für einen krebsbedingten Todesfall dar (Bray et al. 2018). Ein Großteil der Patienten ohne Therapie sterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (Altekruse et al. 2009). Dabei stellt das HCC eine Erkrankung des höheren Alters dar und hat mit 70 Lebensjahren die größte Auftretenswahrscheinlichkeit (El-Serag et al. 2011). Diese Erkenntnis und die demografische Entwicklung mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung in weiten Teilen der Welt ist eine große Herausforderung. Aufgrund der deutlich schlechteren Therapieoptionen bei weit fortgeschrittenen Tumorstadien stellt die rechtzeitige Früherkennung und den damit verbundenen Heilungschancen ein wichtiger Bestandteil der HCC-Behandlung dar (Forner et al. 2012; de Lope et al. 2012).

Nach Prognosen der WHO könnten bereits im Jahr 2030 bis zu eine Millionen Menschen jährlich an einem malignen Lebertumor versterben (WHO Projections of mortality and causes of death, 2016–2060). Die Forschung über das HCC und die damit verbundenen Therapieoptionen sind auch in Zukunft von großer Bedeutung.

5. Zusammenfassung

In der Studie wurde das HCC und die Therapie durch cTACE im Tumorzentrum Heilbronn-Franken untersucht. Der Studienzeitraum umfasst die Jahre 2008 bis 2019. In dieser Auswertung wurden 153 Patienten mit HCC berücksichtigt, für die statistische Auswertung blieben allerdings 139 Patienten mit insgesamt 685 cTACEs. Für die Patienten wurden das OS, das PFS und die TTUP für die Gesamtpopulation und die Untergruppen nach BCLC, Child-Pugh-Score und zusätzlicher Ablation versus non-Ablation berechnet. Das jeweilige Jahresüberleben der gesamten Patientenkohorte entsprechen folgende Werte: 1J 67%; 3J 28%; 5J 10,6%. Dabei konnte ein gesamtes medianes Überleben OS für n=139 mit 20M bestimmt werden. Für die Untergruppen zeigen sich folgende Zahlen: BCLC A 22M; B mit 21M; C mit 15M; BCLC D mit 23M, für die Untergruppe Child-Pugh A mit 18M und Child B mit 29M, für die Untergruppe Ablation mit 39M und non-Ablation mit 14M. Das mediane PFS für n=139 ist 10M. Für die Untergruppen zeigen sich folgende Zahlen: BCLC A 14M; B mit 10M; C mit 4M; BCLC D mit 12M, für die Untergruppe Child-Pugh A mit 11M und Child B mit 9M, für die Untergruppe Ablation mit 14M und non-Ablation mit 6M. Die mediane TTUP beträgt für die Gesamtpopulation n=139 4M. Die TTUP in den Untergruppen beträgt: BCLC A 3M; B mit 6M; C mit 3M; BCLC D mit 2M. In der Studie konnte somit ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten mit niedrigem Child-Pugh-Score (A) bzw. niedrigem BCLC-Grad (A) bzw. zusätzlich zu cTACE durchgeführten Ablation nachgewiesen werden. Diese Erkenntnis bestätigt die Bedeutung der frühen Erkennung des HCCs und damit verbundenen verminderten Einschränkung durch den Tumor und verbesserten Ergebnissen durch eine Therapie mit cTACE.

Abstract

The study examined the HCC and the therapy by cTACE at the Heilbronn-Franken Tumor Center. The study period spanned the years 2008 to 2019. 153 patients with HCC were included in this analysis, but 139 patients with a total of 685 cTACEs remained for the statistical analysis. For the patients, the OS, the PFS and the TTUP for the total population and the subgroups were calculated according to BCLC, Child-Pugh score and additional ablation versus non-ablation. The respective annual survival of the entire patient cohort corresponds to the following values: 1J 67%; 3J 28%; 5J 10.6%. An overall median OS survival for n = 139 with 20M could be determined. The following figures are shown for the subgroups: BCLC A 22M; B with 21M; C with 15M; BCLC D with 23M, for the subgroup Child-Pugh A with 18M and Child B with 29M, for the subgroup ablation with 39M and non-ablation with 14M. The median PFS for n = 139 is 10M. The following figures are shown for the subgroups: BCLC A 14M; B with 10M; C with 4M; BCLC D with 12M, for the subgroup Child-Pugh A with 11M and Child B with 9M, for the subgroup ablation with 14M and non-ablation with 6M. The median TTUP for the total population is n = 139 4M. The TTUP in the subgroups is: BCLC A 3M; B with 6M; C with 3M; BCLC D with 2M. The study was able to demonstrate a clear survival advantage for patients with a low Child-Pugh score (A) or low BCLC grade (A) or ablation performed in addition to cTACE. This finding confirms the importance of the early detection of HCC and the associated reduced restriction by the tumor and improved results through therapy with cTACE.

6. Literaturverzeichnis

- Abdel-Rahman O., et al, Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 1(1)
- Abou-Alfa, G.K., et al., Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379(1): p. 54-63
- Adani, G.L., et al., Elderly versus young liver transplant recipients: patient and graft survival. *Transplant Proc*, 2009. 41(4): p. 1293-4
- Aduen, J.F., et al., Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(11): p. 973-8
- Akinyemiju T., et al. 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*. 2017 Dec 1;3(12):1683-1691
- Altekruse SF., et al., Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States form 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009 27:1485–1491
- Berry, K., et al., Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2013. 19(6): p. 634-45
- Birth M; Ittel T H.; Pereira P L., *Hepatobiliäre und Pankreastumoren*, Springer; 2010, ISBN 978-3642049347
- Boas F E., et al., Classification of hypervascular liver lesions based on hepatic artery and portal vein blood supply coefficients calculated from triphasic CT scans. *J Digit Imaging* 2015 28:213–223
- Bravi, F., et al., Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev*, 2017. 26(5): p. 368-377
- Bray F., et al., Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424
- Breedis C, Young C (1954) The blood supply of neoplasms in the liver. *J Pathol* 30: 969-977
- Bruix J., et al., Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022
- Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2017. 389(10064): p. 56-66
- Cabibbo, G., et al., Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol*, 2019. 71(2): p. 265-273
- Castera, L., et al., Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2019. 156(5): p. 1264-1281.
- Castilla-Lievre, M.A., et al., Diagnostic value of combining (1)(1)C-choline and (1)(8)F-FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43(5): p. 852-859
- Chan A O., et al., A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma, *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1747-52

- Charnsangavej C., et al., Chemoembolization of liver tumors. *Semin Invest Radiol* 1993; 10: 150–160
- Chen J.G., et al., Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204–209
- Chen, N., et al., Added Value of a Gadoteric Acid-enhanced Hepatocyte-phase Image to the LI-RADS System for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*, 2016. 15(1): p. 49-59
- Child CG., et al., Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64
- Chotipanich, C., et al., Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using C11 Choline PET/CT: Comparison with F18 FDG, Contrast Enhanced MRI and MDCT. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016. 17(7): p. 3569-73
- Chung G E., et al., Transarterial Chemoembolization Can Be Safely Performed in Patients with Hepatocellular Carcinoma Invading the Main Portal Vein and May Improve the Overall Survival, *Radiology*. 2011 Feb;258(2):627-34.
- Chung J W. et al., Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1993; 187:689–693
- Chung J W., et al., Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology*. 1996 Jan;198(1):33-40
- Clark HP., et al., Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiographics* 2005 25: S3-S23
- Clark T W.I., et al., Complications of Hepatic Chemoembolization. *Semin Intervent Radiol*. 2006 Jun; 23(2): 119–125
- Cornberg M., et al., Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021 /01, Georg Thieme Verlag 2011, S.902-907
- Crocetti, L., et al., Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010. 33(1): p. 11-7
- Cubiella J., et al., Pulmonary abscess as a complication of transarterial embolization of multinodular hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:1942–1943
- Cuchetti A., et al., Cost-effectiveness of doxorubicin-eluting beads versus conventional trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2016 48(7):798–805
- Cunha, V., et al., Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: A systematic review. *Ann Hepatol*, 2020. 19(3): p. 232-2377
- Dasari, B.V., et al., Development and validation of a risk score to predict the overall survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *HPB (Oxford)*, 2020. 22(3): p. 383-390
- De Lope CR., et al., Management of HCC. *J Hepatol* 2012 56: S75–S87
- Deugnier Y M., et al., Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological and pathogenetic study of 54 cases, *Gastroenterology*. 1993 Jan;104(1):228-34
- Dorn DP., et al., Chemoembolization outcomes for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with compromised liver function. *HPB (Oxford)*. 2014; 16:648–55
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2018. 69(1): p. 154-181
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2018. 69(1): p. 182-236;
- El-Serag HB., et al., Hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2011 365:1118–1127

- Endo, K., et al., Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 2018. 53(12): p. 1575-1583
- Estes C., et al., Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030, *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):896-904.
- European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*, 2016. 64(2): p. 433-485
- Faber, W., et al., Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery*, 2013. 153(4): p. 510-7
- Facciorusso A., et al., Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 31:645–653
- Facciorusso A., et al., Transarterial chemoembolization: evidences from the literature and applications in hepatocellular carcinoma patients. *World J Hepatol* 2015 7(16):2009
- Ferlay J., et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5): E359-86
- Filippiadis D K., et al., Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017 40:1141–1146
- Filippini, T., et al., Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. 3(3)
- Finn, R.S., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 382(20): p. 1894-1905
- Forner A., et al., Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012 379(9822):1245–1255
- Forner et al. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*. 2018; 391:1301–14 38
- Forner et al. Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*. 2018; 391:1301–14
- Garwood ER., et al., Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl*. 2013; 19:164–73
- Gelatti U., et al., Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*. 2005 Apr;42(4):528-34
- Giorgio, A., et al., Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance. *J Gastrointest Liver Dis*, 2016. 25(2): p. 205-11
- Golfieri R et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014; 111:255–64
- Greten T.F., et al., Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Version 1.0 – Mai 2013 AWMF-Registernummer: 032/053O
- Hahn J-M., *Checkliste Innere Medizin*, Thieme 2006, ISBN 978-3-13-241157-9
- Håkansson L., et al., Spherex (degradable starch microspheres) chemo-occlusion – enhancement of tumor drug concentration and therapeutic efficacy: An overview. *Semin. Oncol*. 1997; 24(2 Suppl. 6): S6-100–S6-109
- Heimbach, J.K., et al., AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 358-380
- Hirakawa M., et al., Gastroduodenal lesions after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1988; 83:837–840

- Hoffmann GF., et al., Liver disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL (Hrsg) Inherited metabolic diseases. A clinical approach. Springer 2010, Berlin, Heidelberg, S 89–108
- Hong K., et al., Case-controlled comparison of a percutaneous collagen arteriotomy closure device versus manual compression after liver chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16:339–345
- Hong K., et al., New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006 12:2563–2567
- Horiguchil Y. et al. Chemotherapy and pharmacology assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 60-64
- Hsu I C., et al., Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas, *Nature.* 1991 Apr 4;350(6317):427-8.
- Huang Y S., et al., Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycinexylidide test. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:1223–1227
- Huang, X., et al., Impact of preoperative locoregional therapy on recurrence and patient survival following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 2017. 52(2): p. 143-149
- Huo T I., et al., Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. *Liver Int.* 2004; 24:210–215
- Inchingolo R et al. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(32):4614–28
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia, Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*, 2009. 49(2): p. 658-64
- International Working Party, Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*, 1995. 22(3): p. 983-93
- Jang, J.W., et al., Association of Prophylactic Anti-Hepatitis B Virus Therapy With Improved Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Therapy. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(3): p. 546-555
- Ji S.K., et al., Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. In: *Korean J Radiol.* 9(6), Nov–Dec 2008, S. 534–540
- Jianfei T., et al., The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma, *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(49): e5606
- Kalva S P., et al., Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies, *Radiographics.* Jan-Feb 2008;28(1):101-17
- Khalili, K., et al., Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*, 2011. 54(4): p. 723-8
- Kobayashi S., et al., Postmortem survey of bile duct necrosis and biloma in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization therapy: relevance to microvascular damages of peribiliary capillary plexus. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:1410–1415

- Krenzien, F., et al., Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg*, 2018. 22(5): p. 840-848
- Kudo, M., et al., Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2018. 391(10126): p. 1163-1173
- Kulik, L., et al., Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2018. 67(1): p. 381-400
- Kuroda C., et al., Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Angiographic study. Radiology*. 1983; 149:85–89
- Kwok P C., et al., Rare pulmonary complications after transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: two case reports. *Hong Kong Med J*. 2003; 9:457–460
- Lai, Q., et al., The Intention-to-Treat Effect of Bridging Treatments in the Setting of Milan Criteria-In Patients Waiting for Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2019. 25(7): p. 1023-1033
- Lammer, J., et al., Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010. 33(1): p. 41-52
- Lammert F., et al., Hereditary liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010 24:529–729
- Lammert F., et al., Leber und Gallenblase/-wege. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. Urban & Fischer 2009, München, S 171–212
- Lee Y-C. A., et al., Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1497-511.
- Lee, H.W., et al., Patient Selection by Tumor Markers in Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl*, 2018. 24(9): p. 1243-1251
- Lee, Y.J., et al., Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging - a systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 2015. 275(1): p. 97-109
- Lencioni R., et al., Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma, *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52-60
- Leung D A., et al., Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001; 12:321–326
- Lewis AL., et al., DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Feb;17(2 Pt 1):335-42
- Llovet et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Disease*. 1999;19(3):329–38
- Llovet JM., et al., Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9
- Llovet et al., Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5):293-313
- Llovet, et al., Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698–711
- Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90
- Llovet, J.M., et al., Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42

- Lo CM., et al., Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35:1164–71
- Lote K. Temporary ischaemia induced by degradable starch microspheres. Possible thrombogenic effects in vivo and in vitro. *Acta Radiol. Oncol.* 1981; 20(2):91–96
- Lu W., et al., A comparative study of damage to liver function after TACE with use of low-dose versus conventional-dose of anticancer drugs in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54:1499–502
- Mähringer-Kunz A., et al., Relevanz einer extrahepatischen Metastasierung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, *Gastroenterol* 2020; 58(08): e168-e169
- Malagari K., et al., 2008 Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: 72 Updates Surg (2017) 69:67–73
123 results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:269–280
- Malagari K., et al., Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010 33:541–551
- Martin, P., et al., Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*, 2014. 59(3): p. 1144-65
- Massani M., et al., Should we routinely use DEBTACE for unresectable HCC? cTACE versus DEBTACE: a single-center survival analysis, *Updates Surg.* 2017 Mar;69(1):67-73.
- Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 693-9
- Mitchell D G., et al., Liver Imaging Reporting and Data System: summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*, 2015. 61(3): p. 1056-65
- Miyoshi S., et al., Changes in hepatic functional reserve after transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma. Assessment by maximal removal rate of indocyanine green. *J Hepatol.* 1988 Jun;6(3):332-6
- Mohanty, S., et al., Assessment of non-surgical versus surgical therapy for localized hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*, 2016. 113(2): p. 175-80
- Molla N., et al., The role of interventional radiology in the management of Hepatocellular carcinoma, *Current Oncology*. 2014 Jun; 21(3): e480–e492
- Nakamura H., et al., Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1989 Mar;170(3 Pt 1):783-6.
- Nishikawa, H., et al., Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 2011. 11: p. 143
- Omata, M., et al., Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*, 2017. 11(4): p. 317-370
- Parikh, N.D., et al., Controversies in criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016. 32(3): p. 182-8
- Park J-W., et al., LIVER CANCER Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study, *Liver Int.* 2015 Sep;35(9):2155-66
- Park, V.Y., et al., Dynamic enhancement pattern of HCC smaller than 3 cm in diameter on gadoteric acid-enhanced MRI: comparison with multiphasic MDCT. *Liver Int*, 2014. 34(10): p. 1593-602
- Patel NH., et al., Hepatic artery embolization: factors predisposing to postembolization pain and nausea. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 453–460

- Peng, Z.W., et al., Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(4): p. 426-32
- Pereira P.L. and Sommer C-M., *Modern Practice of Transarterial Tumour Therapy of the Liver*, UNI-MED Science, 1st edition 2015 ISBN 978-3-8374-1511-7
- Pichlmayr, R., et al., Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant Proc*, 1988. 20(1 Suppl 1): p. 478-82
- Poon RT., et al., A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepato* 2007 5:1100–1108
- Ramsey DE., et al., Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 211-221
- Ramsey DE., et al., Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *JVIR* 2002; 13: p.211–221
- Roayaie, S., et al., Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl*, 2004. 10(4): p. 534-40
- Saab, S., et al., Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int*, 2014. 34(4): p. 495-504
- Sacco R., et al., Conventional versus doxorubicin-eluting Bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2011 22:1545–1552
- Sangiovanni A., et al., The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients, *AASLD Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1303-10
- Sato M., et al., Of hepatic artery embolization with Lipiodol and gelatin sponge particles on normal swine liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1993; 16:348–354
- Schellhaas, B., et al., Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017. 29(9): p. 1036-1044
- Schicho A.; et al.; Transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) in hepatocellular carcinoma (HCC): multi-center results on safety and efficacy, *Oncotarget*. 2017 Aug 7;8(42):72613-72620
- Schlesinger S., et al., Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort, *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2449-55
- Shetty, K., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome. *Liver Transpl*, 2004. 10(7): p. 911-8
- Simon T G., et al., Association between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma, *AMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1683-1690
- Singal, A.G., et al., Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*, 2014. 11(4)
- Singh, S., et al., Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(12): p. 1573-84.
- Spahr L., et al., Acute portal hemodynamics and cytokine changes following selective transarterial chemoembolization in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit*. 2003;9:CR383–CR388
- Tajima T., et al., Pulmonary complications after hepatic artery chemoembolization or infusion via the inferior phrenic artery for primary liver cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2002; 13:893–900

- Tarazov P G., et al., Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol.* 2000; 41:156–160
- Trevisani, F., et al., Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(11): p. 2448-57
- Tseng, C.H., et al., Metformin and risk of hepatocellular carcinoma in patients with type 2 diabetes. *Liver Int*, 2018. 38(11): p. 2018-2027
- Tzartzeva, K., et al., Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2018. 154(6): p. 1706-1718
- Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7,60590 Frankfurt am Main, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, o. D. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) Minimalinvasive perkutane Chemoembolisation von Lebertumoren, Abgerufen 17.03.2021 von <https://www.kgu.de/einrichtungen/kliniken/zentrum-der-radiologie/diagnostische-und-interventionelle-radiologie/interventionelle-radiologie/onkologische-interventionen/transarterielle-chemoembolisation-tace/>
- Varela M., et al., Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007 46:474–481
- Vibert, E., et al., Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*, 2010. 10(1): p. 129-37
- Vincenzi, B., et al., Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015. 10(7)
- Vogl TJ., et al., Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Fortschr Rontgenstr* 2007; 179:1113-1126
- Wang, Z.Y., et al., Antiviral therapy improves post-operative survival outcomes in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma of less than 3 cm - A retrospective cohort study. *Am J Surg*, 2020. 219(4): p. 717-725
- Welker MW., et al., Efficacy and safety of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma under daily practice conditions. *J Chemother* 2010; 22: 205–11
- Wellhöner SM., et al.,¹³C-Methacetin-Atemtest zur Prädiktion von Leberschäden durch transarterielle Chemoembolisation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, *Gastroenterol* 2019; 57(09): e266
- Wettstein M., et al., Hepatische Enzephalopathie; *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2654–2657
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016–2060, o.D. Abgerufen 7.01.2021 von https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
- Xia J., et al., Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer, *Eur J Radiol.* 2006 Sep;59(3):407-12
- Xie ZB., et al., Systematic review comparing the safety and efficacy of conventional and drug-eluting bead transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 2015 Res 45:190–200
- Yamada, R., et al., Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC). *J Gastrointest Oncol*, 2019. 10(2): p. 348-353
- Yamaura K., et al., Pulmonary lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization for hepatoblastoma under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17:704–708

- Yang, A., et al., Comparison between liver resection and liver transplantation on outcomes in patients with solitary hepatocellular carcinoma meeting UNOS criteria: a population-based study of the SEER database. *Oncotarget*, 2017. 8(57): p. 97428-97438
- Yang, Y., et al., A high baseline HBV load and antiviral therapy affect the survival of patients with advanced HBV-related HCC treated with sorafenib. *Liver Int*, 2015. 35(9): p. 2147-54
- Yoon D Y., et al., Iatrogenic dissection of the celiac artery and its branches during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma: outcome in 40 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1995; 18:16–19
- Yuen M.-F., et al., Hepatitis B virus infection, npg, 2018, *Nature Reviews Disease Primers* volume 4, Article number: 18035
- Zhang, B.H., et al., Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004. 130(7): p. 417-22
- Zhou, Y., et al., Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol*, 2014. 23(4): p. 236-42
- Zhu J-Z., et al., World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. 2012, *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 28;22(36):8226-33.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Geschlechter der Patienten in der Studie in Prozent (m=männlich, w=weiblich).....	16
Abbildung 2: Verteilung der Geschlechter der Patienten in der Studie in absoluten Zahlen...	17
Abbildung 3: Verteilung Patienten mit histologisch diagnostizierter Leberzirrhose in der Studie in Prozent.....	18
Abbildung 4: Verteilung Patienten mit histologisch diagnostizierter Leberzirrhose in der Studie in absoluten Zahlen	18
Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Ätiologie des HCCs in Prozent.....	19
Abbildung 6: Verteilung der Patienten nach Ätiologie des HCCs in absoluten Zahlen	19
Abbildung 7: Verteilung des histologischen Gradings des HCCs bei vorhandener histologischer Untersuchung	20
Abbildung 8: Verteilung des histologischen Gradings des HCCs in der Studienpopulation in absoluten Zahlen	21
Abbildung 9: Einteilung nach TNM-Klassifikation HCC, Verteilung T-Klassifikation in Prozent.....	22
Abbildung 10: Verteilung BCLC in der Studienpopulation in Prozent	23
Abbildung 11: Verteilung BCLC in der Studienpopulation in absoluten Zahlen	24
Abbildung 12: Verteilung Therapie durch Kombination TACE-Ablation in Studienpopulation in Prozent.....	26
Abbildung 13: Verteilung Therapie durch Kombination TACE-Ablation in Studienpopulation in absoluten Zahlen	27
Abbildung 14: Verteilung Therapie durch Sorafenib in Studienpopulation in Prozent.....	28
Abbildung 15: Verteilung Therapie durch Sorafenib in Studienpopulation in absoluten Zahlen	29
Abbildung 16: Verteilung der Anzahl cTACE-Sitzungen pro Patienten in absoluten Zahlen.	33
Abbildung 17: Anzahl verwendeten Chemotherapeutikums bei cTACE in Prozent.....	34
Abbildung 18: Anzahl verwendeten Chemotherapeutikums bei cTACE in absoluten Zahlen	34
Abbildung 19: Verteilung Therapie nach cTACE in Studienpopulation in Prozent.....	36
Abbildung 20: Verteilung Therapie nach cTACE in Studienpopulation in absoluten Zahlen.	37
Abbildung 21: Mittelwert und Median für Bilirubin im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs	39

Abbildung 22: Mittelwert und Median für Albumin im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs	39
Abbildung 23: Mittelwert und Median für Quick-Wert im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs	40
Abbildung 24: Mittelwert und Median für ALT im zeitlichen Verlauf unter Therapie mit cTACE, Graph mit Anzahl der cTACEs	40
Abbildung 25: Verteilung diagnostizierter Aszites vor Therapie in absoluten Zahlen	41
Abbildung 26: Verteilung diagnostizierter Aszites vor Therapie in Prozent	42
Abbildung 27: Verteilung diagnostizierter Aszites nach Therapie in absoluten Zahlen.....	42
Abbildung 28: Verteilung diagnostizierter Aszites nach Therapie in Prozent.....	43
Abbildung 29: Verteilung Child-Pugh-Score in der Studienpopulation in absoluten Zahlen..	44
Abbildung 30: Verteilung Child-Pugh-Score in der Studienpopulation in Prozent.....	45
Abbildung 31: Verteilung Ansprechen Therapie durch cTACE nach Zyklen (Balkendiagramme) und Anzahl der Bestimmung des Ansprechens im zeitlichen Verlauf (Graph) in absoluten Zahlen.....	47
Abbildung 32: Auftreten extrahepatische Metastasen, Rezidiv und neues HCC in Monaten und Anzahl in absoluten Zahlen.....	48
Abbildung 33: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben der gesamten Studienpopulation in Tagen	50
Abbildung 34: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier für das Progress freie Überleben der Gesamtpopulation in Tagen	50
Abbildung 35: Verteilung Komplikationen durch Therapie mit cTACE in absoluten Zahlen	53
Abbildung 36: Verteilung Komplikationen durch Therapie mit cTACE in Prozent	54
Abbildung 37: Einteilung nach CIRSE der Komplikationen in Prozent.....	55
Abbildung 38: Verteilung Todesursache in Studienpopulation in Prozent.....	57
Abbildung 39: Verteilung Todesursache in Studienpopulation in absoluten Zahlen.....	57

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Mittelwert, Median und Anzahl für Laborwerte	38
Tabelle 2 Statistische Parameter für das Gesamtüberleben OS in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen	51
Tabelle 3 Statistische Parameter für das Progressionsfreie Überleben PFS in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen.....	51
Tabelle 4 Statistische Parameter für die TTUP in der Studienpopulation und Untergruppen in Tagen.....	52

9. Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CEUS	Kontrastmittelverstärktes Ultraschall
CE-CT	Kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CE-MRT	Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe
CR	Complete-Response
CT	Computertomographie
cTACE	Konventionelle Transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug Eluting Bead Transarterielle Chemoembolisation
DSM-TACE	Degradable Starch Microspheres Transarterielle Chemoembolisation
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis

OS	Gesamtüberleben
PAI	Perkutane Essigsäureinjektion
PD	Progressive-Disease
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PFS	Progressions-freies Überleben
PR	Partial-Response
SD	Stable-Disease
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TTUP	Zeit von 1. TACE bis Entscheidung Therapieende TACE

10. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Radiologie, Minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin am SLK-Klinikum Gesundbrunnen Heilbronn unter der Leitung von Herrn Professor P.L. Pereira und Betreuung durch Herrn Professor P.L. Pereira durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor P.L. Pereira und dem Doktoranden Herrn Oliver Linus Eble.

Sämtliche Recherchen und Analysen wurden von mir mit Unterstützung durch Herrn Professor Pereira durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Feng vom Institut für Biostatistik an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durch den Doktoranden.

Heilbronn, den 08.01.2022

Oliver Linus Eble

11. Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Pereira für die umfassende Betreuung und engagierte Hilfe bei der Promotion. Vielen Dank für die vielen gelösten Probleme!

Weiterer Dank gilt Herrn Stolz für die Hilfe mit der Technik und den Zugängen zu den IT-Systemen.

Bei Frau Dr. Bochum vom klinischen Krebsregister möchte ich mich herzlich für die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Ich möchte Frau Dr. Feng von dem Institut für Medizinische Biostatistik an der Universität Tübingen für die statistische Beratung danken.

Herzlicher Dank gilt Bridget und Rolf Klotzbucher aus Braunschweig für die Unterstützung und den Beistand während des Projektes.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meiner Mutter Gudrun, meinem Vater Florian und meinem Bruder Alexander, die mich immer wieder in den unterschiedlichsten Stadien der Promotion unterstützt und immer an mich geglaubt haben! Vielen lieben Dank!