

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Klinikum am Gesundbrunnen
Klinik für Radiologie, Minimal-invasiven Therapien und
Nuklearmedizin

Transarterielle Chemoembolisation des intermediären
hepatozellulären Karzinoms (HCC)
„Status quo in Deutschland“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Velandia Barrera, Carlos Alberto

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Nikolaou

Tag der Disputation: 02.10.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung.....	5
1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms.	5
1.2. Prävention des hepatozellulären Karzinoms.	6
1.3. Aktuelle Therapien des hepatozellulären Karzinoms.....	9
1.3.1. Lebertransplantation.....	9
1.3.2. Ablationen.....	11
1.3.3. Die transarteriellen Therapien.....	21
1.3.4. Systemische Therapie.....	33
2. Materialien und Methoden.	39
3. Ergebnisse.	40
3.1 Institutionen, Patienten und Therapiemöglichkeiten.	40
3.2 TACE Modalitäten.....	43
3.3 TACE Protokoll.	44
3.4 Bevorzugte Partikelgröße und Zeitabstände zwischen Interventionen.	45
3.5 Zeitabstände und Anzahl der Behandlungen pro Patient.	46
3.6 TACE Follow-up.....	47
3.7 TACE Studienbereitschaft.	48

4. Diskussion.....	49
5. Zusammenfassung.....	55
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Erklärung zum Eigenanteil.....	66

Abkürzungsverzeichnis.

AASLD: American Association for Study of Liver Diseases.

AFP: Alpha Fetoprotein.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

CR: Complete response.

CT: Computertomographie.

cTACE: Konventionelle Transarterielle Chemoembolisation.

DEB-TACE: Drug Eluting Bead-Transarterielle Chemoembolisation.

DeGIR: Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie.

DSM-TACE: Degradable Starch Microspheres-Transarterielle Chemoembolisation.

EASL: European Association for Study of the Liver.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EHD: Extrahepatische Ausweitung.

ELAS: Eurotransplantat Liver Allocation System.

HBsAg: HBV-Oberflächenantigen.

HBV: Hepatitis B Virus.

HCC: Hepatozelluläres Karzinom.

HCV: Hepatitis C Virus.

MELD: Model for End-stage Liver Disease.

MRT: Magnetresonanztomographie.

MVI : Mikrovaskuläre Invasion.

MWA: Mikrowellenablation.

mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis.

OLT: Orthotope Lebertransplantation.

OS: Gesamtüberleben.

PAI: Perkutane Essigsäureinjektion.

PEI: Perkutane Ethanolinjektion.

PFS: Progressions-freie Überleben.

RFA: Radiofrequenzablation.

SIRT: Selektive Interne Radiotherapie.

TTP: Progressionszeitpunkt.

VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor.

1. Einleitung.

1.1. Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die am häufigsten auftretende bösartige Krebserkrankung der Leberzellen (Hepatozyten). Das HCC, sowie das intrahepatische cholangioläre Karzinom oder das Angiosarkom, die ihren Ursprung in einem Teil der Leber haben, werden auch als "primäre" Leberkarzinome bezeichnet.

In Deutschland erkranken nach einer Prognose des Robert-Koch-Institutes (Stand 2014) derzeit jährlich ca. 8900 Menschen (6200 Männer, 2700 Frauen) neu an dieser Krebsart (Robert Koch-Institut. 2012).

Sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern Europas, sowie in den USA, nimmt die Leberkrebs-Häufigkeit deutlich zu. In den letzten 30 Jahren hat sich die Zahl der Neuerkrankungen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, verdoppelt. Der Anstieg wird mit einer zunehmenden Anzahl von ethyltoxische Leberzirrhose Patienten, einer hohen Rate von Hepatitis C-Neuinfektionen in den 1960er, 1970er und 1980er Jahren, sowie der häufig auftretenden nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und des Typ 2-Diabetes mellitus in Zusammenhang gebracht. (Marrero et al. 2002, Davila et al. 2005, Starley et al. 2010, Welzel et al. 2011).

Bislang sind noch 7 von 10 HCC erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die Aussicht auf kurative Therapie ist in diesen Fällen unwahrscheinlich. Heutzutage sollte deshalb allen Patienten mit Leberzirrhose, sowie Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion oder Fettleberhepatitis eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern bei ihnen eine HCC-Therapie durchgeführt werden kann. Die Leber der genannten Risikogruppen sollte mittels 6-monatiger Ultraschalluntersuchung überwacht werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Entwickelt sich ein HCC, wird dieser in einem frühen, d.h. kurativ behandelbarem, Stadium erkannt. Dank der

Überwachung nimmt in Deutschland der Anteil der früh erkannten HCC zu und der Anteil der fortgeschrittenen Stadien entsprechend ab. Durch die sonographische Früherkennung eines HCC besteht ein signifikanter Überlebensvorteil (5-Jahre-Überlebensrate von ca. 50%). Ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine alleinige Bestimmung des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein (AFP) ist hingegen nicht belegt (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Weltweit ist das Auftreten von HCC mit ca. 782.000 Neuerkrankungen, der 6. häufigste, bösartige Tumor (Stand 2012 – CDC.gov). In einigen Ländern Südostasiens und Afrikas ist Leberkrebs die häufigste bösartige Krebserkrankung. Auf diese Länder entfallen 80% der weltweiten Erkrankungsfälle. Von 100.000 Menschen leiden dort 35 bis 150 an dieser Krebsform. Als Todesursache infolge einer Krebserkrankung rangiert das HCC weltweit an zweiter Stelle und ist für nahezu 746.000 Todesfälle im Jahr 2012 (9,1% aller Krebstodesfälle) verantwortlich (Jemal et al. 2011).

1.2. Prävention des hepatozellulären Karzinoms.

Primärprävention.

Die Strategie der Prävention durch Impfung gegen Virushepatitis (HBV) wird in 152 Ländern angewendet (Cornberg et al. 2011). Unterstützt und gefördert wird diese Strategie vor allem von Nicht-Regierungsorganisationen.

Falls erforderlich, ist die antivirale Therapie anzuwenden. In vielen Ländern sind mit dem antiviralen Therapieansatz verschiedene Probleme verbunden, auf die in den Allgemeinen Empfehlungen eingegangen wird.

Allgemeine Empfehlungen:

- Gesundheitserziehung über die virale Hepatitis.
- Aufklärung und Prävention über unsachgemäßen Alkoholkonsum.

- Lebensmittellagerung, um Aflatoxine-Exposition und Kontamination von Pflanzen zu verhindern.
- Vermeidung künftiger Virusinfektionen.
- Verbesserung und Professionalisierung der Gesundheitseinrichtungen, um die Ausbreitung und Förderung von Infektionen bei der Nutzung von Spritzen und Nadeln zu verhindern, sowie auch die Nutzung von und zu vermeiden von Mehrfachdosismflaschen.
- Einüben allgemeiner Vorsichtsmaßnahmen: Verhindern nosokomialen Infektionen (Nadelstichverletzungen).
- Hepatitis-B-Impfung von Risikopersonen für diese Infektion.
- Falls vorhanden, Postexpositionsprophylaxe gegen Hepatitis B.
- Behandlung von Patienten mit Hepatitis C: die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C erfolgt mit einem pegylierten Interferon Alfa in Kombination mit Ribavirin (Sarrazin et al. 2010).
- Behandlung von Patienten mit Hepatitis B: zur Therapie der Hepatitis B werden zum einen pegyliertes Interferon alfa-2a, zum anderen Hemmer der HBV-Polymerase empfohlen (Cornberg et al. 2011).

Sekundärprävention.

In Regionen, in denen es möglich ist, sollte die kurative Behandlung für HCC mit Screening-Strategien gefördert werden. Es erscheint nur wenig sinnvoll, Massen-Screening in einer gesamten Population durchzuführen, wenn keine Ressourcen für die weitere Forschung und Behandlung zur Verfügung stehen.

Einer der Ausgangspunkte des Screenings ist es, asymptomatische Patienten mit HCC zu identifizieren.

Risikofaktoren für HCC sind weitreichend bekannt, sodass die Überwachung in einem akzeptablen Kosten / Nutzenverhältnis steht.

Screening zur Früherkennung von HCC sollte prinzipiell für Gruppen von Hochrisiko-Patienten empfohlen werden, wie bei Alkoholbedingte Fettlebererkrankung oder NASH, Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh-A oder -B jedweder Genese, Chronischen Virushepatitis sowie Hämochromatose (Malek et al. 2014).

Überwachungstechniken:

Allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit chronischer Hepatitis-Infektion haben ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken und zu versterben. Wenn ein HCC erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wird, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten bei nur 0-10%. Im Gegensatz dazu lassen sich bei Patienten mit einer HCC-Diagnose, die im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen gestellt wird, 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% erreichen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Sonographie.

Die Sonographie der Leber ist als Screening Verfahren für Risikogruppen hinsichtlich HCC gut geeignet. Das Verfahren ist effektiv, nicht invasiv und die kostengünstigste Schnittbildmethode (Zoli et al. 1996).

Der Ultraschall ist allerdings bekanntermaßen eine untersucher- und geräteabhängige Methode (Seitz 2006).

Bei Risiko Patienten soll alle 6 Monate eine Sonographie der Leber durchgeführt werden (Singal et al. 2009). Diese kann eventuell durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Alpha Fetoprotein (AFP).

Es ist bekannt, dass der AFP-Test unter einem Ungleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität leidet (Trevisani et al. 2001). Die alleinigen Untersuchungen von Risikopopulationen mit Hilfe eines AFP-Tumormarkers zeigt nur eine Sensitivität von 55 % bei einer Spezifität von 87 % (Chen et al. 2003).

Ultraschall + AFP.

Die Kombination der beiden verbessert die Empfindlichkeit und senkt die HCC-bedingte Mortalität um 37% (Zhang et al. 2004). Wird jedoch aufgrund der erhöhten Kosten und der Anzahl von Fehlalarmen und Fehldiagnostiken generell nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

1.3. Aktuelle Therapien des hepatozellulären Karzinoms.

1.3.1. Lebertransplantation.

Die Lebertransplantation ist die optimale Therapie bei Leberzirrhose in den frühen Tumorstadien des HCC. Man muss jedoch weitere Voraussetzungen unter anderem Tumorgröße, Metastasen, Leberfunktion und Allgemeinzustandes des Patienten, beachten. Auch die Evaluation und Klassifikation von den Patienten durch die Organisation des Eurotransplantat Liver Allocation System (ELAS), insbesondere mit dem Meld Score, wird zusätzlich benutzt. Der Meld Score (Model for End – stage Liver disease) gibt den Schweregrad einer Lebererkrankung an. Es wurde 2002 durch das United Network für Organ Sharing (UNOS), einer US-amerikanischen Organtransplantationsgesellschaft eingeführt, 2003 von Eurotransplant übernommen und wird verwendet, um Patienten mit schweren Leberschäden bevorzugt ein Spenderorgan zukommen zu lassen. Die Berechnung eines individuellen Meld Score basiert auf drei Laborparametern, die von

Wissenschaftlern der Mayo Clinic als Prädiktoren des Verlaufes einer schweren, transplantationspflichtigen Lebererkrankung herausgefiltert wurden. Bilirubin, Kreatinin und Blutgerinnungszeit, letztere gemessen anhand der INR (international normalized ratio).

Der Score wird auf Ganzzahlen gerundet, er liegt zwischen 6 und 40 Punkten. Das Meld Score Ziel ist den Empfänger mit dem Schweregrad der Erkrankung zu stratifizieren, übereinstimmend mit der 3 – Monats- Mortalität. Ein hohe Meld Punktzahl zeigt eine schwere Erkrankung, dementsprechend ist es ein Kandidat der eine Transplantation dringend braucht. Die Kandidaten werden in einer absteigenden Reihenfolge eingeteilt, startend mit dem Höchsten Meld Score.

In Deutschland und weiteren benachbarten Ländern erfolgt die Zuteilung der Organe von postmortalen, hirntoten Organspendern zentral über die Organisation Eurotransplant (Manns et al. 2016). Nachteil dieser Lebertransplantation ist neben der Operationsrisiken die lebenslange Immunsuppression, welche mit dem Risiko für sekundäre Neoplasien und Infekte einhergeht. Des Weiteren schränkt der dramatische Mangel an Spenderorganen die Einsatzmöglichkeit der Methode ein.

Wie nachstehend erörtert, waren diese ersten Ergebnisse das Produkt einer freien Indikation zur Transplantation unabhängig vom Stadium der Tumorerkrankung. Erst durch Etablierung strenger Selektionskriterien konnten die Ergebnisse signifikant verbessert und ein rezidiv freies Dreijahresüberleben um etwa 80% bei einem Tumor ≤ 5 cm oder drei Tumoren ≤ 3 cm und fehlender Pfortaderinfiltration sowie extrahepatischer Manifestation (Mailand-Kriterien) erreicht werden (Königsrainer et al. 2009, Mazzaferro et al. 1996).

Die Mailand-Kriterien:

1. ein HCC kleiner als 5 cm.
2. bis zu drei HCCs, jede kleiner als 3 cm.
3. keine extrahepatische Manifestation.
4. keine vaskuläre Invasion (z.B. Tumorthrombose der Pfortader oder Lebervenen).

Heute werden nach dieser Vereinbarung die Auswahlkriterien erfüllt. Die Lebertransplantation ist die ideale therapeutische Option für Patienten mit Zirrhose und HCC.

Alle Organe werden zentral über Eurotransplant in Holland nach einem einheitlichen Wartezeit- und Punktesystem verteilt. Je nach Gesundheitszustand müssen Patienten häufig bis zu einem Jahr auf ein geeignetes Spenderorgan warten.

1.3.2. Ablationen.

1.3.2.1 Chirurgie.

Die Indikation zur Resektion besteht bei Patienten mit einem HCC ohne Leberzirrhose mit individueller Entscheidung und im Frühstadium der Erkrankung bei Okuda Stadium 1 oder 2, Child-Pugh A-Zirrhose ohne Anzeichen einer portalen Hypertension und normalen Bilirubinwerten. Aufgrund der hohen Inzidenz von vaskulärer Infiltration und der daraus resultierenden schlechten Prognose ist gemäß der Empfehlungen der „American Association for Study of Liver Diseases“ (AASLD) und „European Association for Study of the Liver“ (EASL) eine Leberresektion bei einem HCC von >5 cm kontraindiziert (Bruix und Sherman 2005, Bruix et al. 2001).

Jedoch wurden in mehreren Zentren auch für Patienten mit größerem HCC akzeptable Langzeitüberlebensraten erzielt. Fünf-Jahres-Überlebensraten von

20-27% für Patienten mit Tumoren von einer Größe von >10 cm wurden berichtet (Ng et al. 2005, Poon et al. 2002). Multifokale HCC stellen wegen des schlechten Langzeitüberlebens ebenfalls eine relative Kontraindikation zur Leberresektion dar. Ng et al. zeigten in ihrer Studie gleiche Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Patienten mit großen multifokalen HCC bzw. bei Patienten mit singulärem HCC (<5 cm). Das 3-Jahres-Überleben war jedoch mit 50% vs. 76% signifikant verkürzt (Ng et al. 2005).

Die Kenntnis der Leberfunktionsreserve und der allgemeinen "Gesundheit" des Patienten ist von großer Bedeutung für die Durchführung der weiteren Behandlungsschritte. Die Nutzung der Resektion mit kurativen Ziel des HCC ist die anatomische Segmentektomie. Es muss sichergestellt werden, dass der Verlust von Parenchym beim Patienten nicht ein tödliches Leberversagen hervorruft.

BCLC Stadieneinteilung und Behandlungsoptionen des HCC nach der Barcelona Clinic Liver Cancer- (BCLC)-Klassifikation:

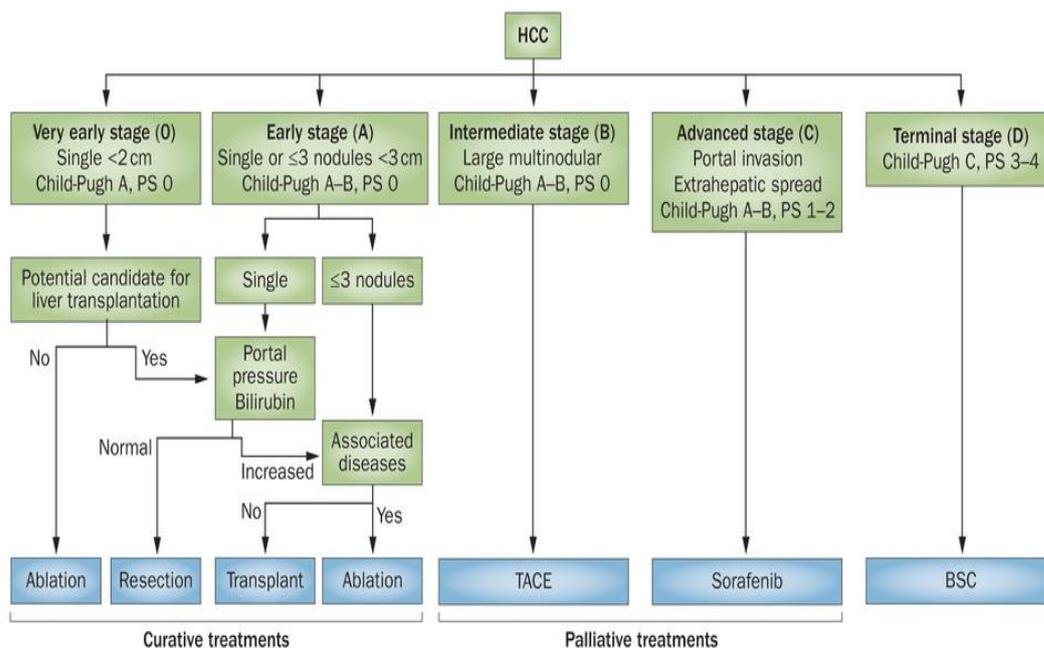


Abb. 1.

Der BCLC Algorithmus klassifiziert HCC in fünf Stufen - basierend auf dem Ausmaß der Krankheit, Child-Pugh-Score, und Performance-Status. Diese detaillierte Klassifikation ermöglicht eine spezifische Prognostik und die Zuteilung einer Erst-Linien-Therapie. Wenn die vorgeschlagene Erst-Linien-Behandlung nicht mit dem aktuellen klinischen Zustand des Patienten vereinbar ist, sollte der Behandlungsansatz für ein späteres Krankheitsstadium berücksichtigt werden. Beispielsweise könnte ein Patient mit Frühstadium HCC (BCLC Stufe A) von TACE profitieren. *The Lancet*, 379, Forner, A., Llovet, J. M. & Bruix, J. Hepatocellular carcinoma, 1245–1255 © 2012.

Die Tumorgröße hat einen wesentlichen Einfluss auf das Therapieversagen, sowohl in der Transplantation als auch in der Resektion. Die Tumorgröße im CT/MRT in der präoperativen Beurteilung, korreliert mit der Tumorprogression, Gefäßinvasion und Rezidivrate nach der Transplantation.

Das rezidiv freie Überleben nach Leberresektion von HCC-Tumoren im Frühstadium bei Patienten mit Child A-Zirrhose beträgt 40-48% (Bigourdan et al. 2003, Poon et al. 2000, Cha et al. 2003, Margarit et al. 2005). Zirka 80% dieser Rezidive entstehen aufgrund der multizentrischen Hepatokarzinogenese in der verbliebenen zirrhotischen Restleber (Poon et al. 2000). Die hohe intrahepatische Rezidivrate von 70% innerhalb von 5 Jahren gehört zu den wesentlichen Nachteilen einer Resektion im Vergleich zur Lebertransplantation (Zhou et al. 2001, Poon et al. 2002).

Die Operation von Patienten mit Zirrhose und HCC erfordert fachliche und interdisziplinäre Kompetenz. Es erscheint daher sinnvoll mit einer Gruppe von Hepatologen, interventionellen Radiologen, Chirurgen und Pathologen zusammen zu arbeiten.

1.3.2.2. Chemoablation.

Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und Perkutane Essigsäureinjektion (PAI).

Die Perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist eine etablierte Therapie für die Behandlung von HCC Tumoren meist kleiner 2 cm. Durchgeführt wird diese Behandlungsmethode unter Bildführung mit einer feinen Nadel. Aufgrund seiner zytotoxischen Wirkungen (zytoplasmatische Dehydratation, Denaturierung von Proteinen und kleine Gefäßthrombose) führt dies zur irreversiblen Koagulationsnekrose. Auf Grund der fibrotischen Ränder um die kleine HCC Tumore wird idealerweise die Verteilung des Alkohols auf das Tumorgewebe beschränkt. Die Vorteile des Verfahrens sind u.a. die Einfachheit der Methode, und ihre geringe Kosten (Lin et al. 2005). Bei der PEI, sind allerdings meist mehrere Sitzungen erforderlich, um alle Tumorgewebe zu behandeln. Dies trifft ebenfalls auf Tumore zu, die kleiner als 2 cm sind. Der Einsatz der PEI ist daher geringer als bei anderen Modalitäten wie der RFA, die weniger Sitzungen für eine vollständige Behandlung benötigt (Gadahadh et al. 2011, Lin et al. 2005).

Für die westlichen Patienten, die mit PEI bei HCC behandelt wurden, war die Prognose stark von dem schwergrad der begleitenden Zirrhose, abhängig (Lencioni et al. 1995).

Die Behandlung mit PEI ist indiziert bei Patienten mit einem uninodularem Tumor bis 3 cm oder besser kleiner und bei einem Wert von AFP unter 200 ng/ml. Lencioni et. al. (Lencioni et al. 1995).

Die Komplikationen der PEI sind Blutungen, Pfortaderthrombose, Darmnekrose, Gallenblase Verletzungen und Lebernekrosen (Lin et al. 2005). Sowohl das Tumorrezidiv als auch die Überlebensraten für RFA, Chemoablation, PEI und PAI wurden in einer randomisierten Studie mit 187 Patienten mit HCC bis zum 3 cm groß verglichen. Die RFA war mit lokalen Rezidivraten nach 1 und 3 Jahren von 10% und 14%, verglichen mit 16% und 34% in der PEI-Gruppe und 14% und 31% in der PAI Gruppe, deutlich überlegen.

Die Überlebensraten bei 1 und 3 Jahre waren jeweils 93% und 74%, 88% und 51% und 90% und 53% in der RFA, PEI und PAI Gruppen. Die tumorfreie Überlebensrate bei 1 und 3 Jahre betrug 74% und 43% in der RFA-Gruppe, 70% und 21% in der PEI-Gruppe und 71% und 23% in der PAI Gruppe. Eine TumorgroÙe von > 2 cm und ein dementsprechend hoher Tumorgrad waren unabhängige Faktoren, die mit dem Lokalrezidiv korrelieren (Lin et al. 2005). Insgesamt aufgrund besserer klinischer Ergebnisse hat die Thermoablation die PEI/PAI in der klinischen Routine ersetzt.

1.3.2.3. Thermoablationen.

Radiofrequenzablation (RFA).

Das Prinzip der RFA beruht auf einem geschlossenen Stromkreislauf zwischen einem RF-Generator und dem Patienten. Die elektromagnetischen Radiofrequenz-Wellen werden von einem nadelähnlichen RF-Applikator in das Tumorgewebe emittiert. Der RF-Generator liefert einen sinusförmigen hochfrequenten Wechselstrom (375-480 kHz), der von der aktiven nicht isolierten Applikatorspitze in das umgebende Gewebe emittiert wird. Dieser Wechselstrom induziert eine intrazelluläre Ionenbewegung mit der Folge einer fokalen Gewebeerhitzung. Die technologische Weiterentwicklung der verschiedenen RF-Systeme ermöglicht als Einzeltherapie oder in Kombination mit Embolisierung die Therapie von HCC bis zu 6 cm (Pereira 2009).

Bei der RFA werden eine oder mehrere Sonden mit hochfrequentem Strom eingeführt - diese Wärmequelle führt zum Zelltod. Die höchst erworbene Temperatur und Dauereexposition der Hitze beeinträchtigt die Ausdehnung der Nekrose. Die lokale Reaktion der Gewebeerwärmung kann durch den kühlenden Effekt perfundierter GefäÙe in Nähe zur Ablationszone vermindert werden (sogenannter „heat sink-effect“) (Pompili et al. 2005). In einigen Fällen kann dies möglicherweise zu lokalen Randrezidiven führen. Die Vorteile von RFA sind u.a. eine hohe lokale Wirksamkeit, die Schonung des normalen

Leberparenchyms außerhalb der RF-induzierten Zone und die Möglichkeit einer sicheren Wiederholung. Dennoch besteht bei den Patienten ein minimales Risiko der Beschädigung benachbarter Strukturen mit zum Beispiel Gallenschädigung, Abszess oder Tumoraussaat aufzuführen (Gervais et al. 2009, Koffron et al. 2007, Orlando et al. 2009).

Die Wirksamkeit der Behandlung ist hauptsächlich von der Größe, der Tumorlokalisation und der Erfahrung des behandelten Interventionalisten abhängig. Die besten Ergebnisse werden bei einer Tumorgöße bis 3 cm mit maximal 3 Einzeltumorknoten, die jeweils kleiner als 3 cm im Durchmesser sind, erzielt werden. Die vollständige Nekrose bei dieser Tumorgöße ergibt sich in mehr als 90% der Fälle. Das Verfahren wird auch bei Tumoren, die größer als 3 cm sind, verwendet. Die Kombination mit cTACE oder DEB-TACE, unmittelbar vor der Thermoablation, verbessert die zu erzielenden Ergebnisse bei Tumoren größer 3 cm (s. 1.3.2.4.).

Bei großen Serien wird die Überlebensrate zwischen 71 und 77% nach 3 Jahren und 48 und 54% bei 5 Jahren steigen (Chen et al. 2006, Lee et al. 2014, Lencioni et al. 2005, Tateishi et al. 2005).

In den letzten Jahren haben mehrere Studien die perkutane Ablation und die chirurgische Resektion, vor allem in kleinen Tumoren verglichen. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den beiden Behandlungen festgestellt (Nishikawa et al. 2011). Die Ergebnisse sind jedoch nur unter Vorbehalt zu verwenden. Hauptkritikpunkt sind die nicht ausreichend dargelegten wissenschaftlichen Beweise, für die Überlegenheit des einen über den anderen, vor allem bei Tumoren, die kleiner als 3 cm sind. Die Studien weisen schlussendlich methodische Probleme auf wie eine fehlende prospektive Randomisierung sowie oft eine negative Selektion für die RFA-Gruppen.

Tumor-Ablation ist eine wirksame Behandlung für Patienten mit einem HCC im frühen Stadium. Sowohl die PEI als auch die RFA haben eine ähnliche

Wirksamkeit in Tumoren kleiner als 2 cm. Die RFA hat im Vergleich zur PEI bei Tumoren, die größer als 2 cm sind, eine höhere klinische Effektivität. In Tumoren kleiner als 2 cm, hat die thermische Ablation eine ähnliche therapeutische Wirksamkeit wie die chirurgische Resektion (Nishikawa et al. 2011).

Vorteile der perkutanen RFA gegenüber der chirurgischen Resektion umfassen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013):

- Reduktion von Morbidität und Mortalität
- Kostenreduktion
- Reduzierte post-operative Schmerzen
- Kürzerer Krankenhausaufenthalt
- Durchführbarkeit häufiger in Lokalanästhesie
- Durchführbarkeit als ambulanter Eingriff
- Wiederholbarkeit

Ein Nachteil der perkutanen RFA stellt das mögliche Understaging bei fehlenden intraoperativen Leberinspektion.

Mikrowellenablation (MWA).

Die Metaanalyse von Facciorusso et al. 2016 zeigt, dass besonders in großen Tumoren die perkutane MWA potenziell bessere Ergebnisse im Vergleich zur RFA und in Bezug auf komplette Tumordestruktion (CR) und Rezidivrate erzielen kann. Wie bei der RFA werden bei der MWA elektromagnetische Wellen benutzt, um Hitze zu erzeugen. Bei Frequenzen zwischen 900 MHz und 2,495 GHz werden Moleküle mit Dipolmoment – in biologischen Systemen hauptsächlich Wassermoleküle – durch die schnelle Oszillation angeregt und dabei erhitzt. Dieser Effekt wird dielektrische Hysterese genannt und ist im Gegensatz zur RFA nicht von der Leitfähigkeit des Gewebes oder der elektrischen Spannung abhängig. Dementsprechend sind auch Temperaturen

von über 100°C möglich. Bei bestimmten Frequenzen kann sogar Gewebe in bis zu maximal 3cm Entfernung erhitzt werden, was die Ablation größerer Tumervolumen ermöglicht. (Keßler und Pereira 2015).

Mit der MWA hat man ein vorteilhaftes Profil bei der Nutzung des Ablationsvolumens, Verfahrenszeitraumes und einer simultane Behandlung von mehreren Läsionen. Unabhängig bezüglich der klinischen Schlusspunkte gibt es bis jetzt keinen soliden Beweis der einen Vorteil über den anderen unterstützt (Poulou et al. 2015). Vorteile sind größere Ablationsvolumen, schnelleres Vorgehen und kein Heat-sink Effekt (Poulou et al. 2015).

Kryoablation.

Diese sehr niedrige Temperatur-Ablation verwendet Argongas, um Gewebeverletzung bei Temperaturen erzeugen, die weit unter den Gefrierpunkt liegen. Der Zelltod wird erst nach Erreichen der -20 ° C oder nach schnellem Einfrieren und langsamen Auftau-Zyklen bei höheren Temperaturen bestätigt (Takami et al. 2013). Wie die RFA kann die Kryoablation unter Analgosedierung durchgeführt werden, wodurch die Ablation eine gute Wahl darstellt, wenn der Patient ein schlechter Kandidat für die Anästhesie ist (Allaf et al. 2005). Zusätzlich hat diese Modalität einen geringeren Heat-sink Effekt als die RFA. Kryoablation ermöglicht die Echtzeit-Visualisierung einer Art "Eiskugel", die eine genaue Auswertung der Ablationszone ermöglicht (Permpongkosol et al. 2007, Bilchik et al. 2000). Auch wird die zelluläre Integrität benachbarter viszeraler Auskleidungen nicht zerstört. Mögliche Nebenwirkungen sind intravaskuläre Koagulation, Gerinnungsstörungen und Multiorganversagen, welches die Anzeichen des Kryoshock-Syndroms sind, die eben spezifisch für die Kryotherapie in der Leber sind (Seifert und Morris 1999). Die mittlere Überlebenszeit (7,5 Monate gegenüber 3,2 Monaten) und die mediane Zeit bis zur Progression (TTP) (3,5 Monate vs. 1,5 Monate) sind in den Kryotherapie Kontrollgruppen signifikant unterschiedlich. Ultraschall-gesteuerte perkutane Kryotherapie hat bewiesen bei Patienten mit inoperablen und rezidivierendem

HCC (mittlere Tumorgröße: $2,8 \pm 1,7$ cm) wirksam und sicher zu sein Die 1- und 3-Jahres-Überlebensraten wurden jeweils mit 81,4% und 60,3% berechnet.

Die krankheitsfreie Überlebensrate betrug 67,6% und 20,8% bei 1 bzw. 3 Jahren (Chen et al. 2011).

1.3.2.4. Thermoablationen mit Transarteriellen Chemoembolisation (TACE).

TACE + RFA.

Thermo-ablative Verfahren werden in zunehmendem Maße in Kombination mit der TACE eingesetzt. Das meistverwendete lokoregionäre Therapieverfahren zum Bridging vor Lebertransplantation ist die TACE gefolgt von der RFA (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei einem HCC innerhalb der Mailand-Kriterien kann unter Umständen aufgrund der Lage, Größe und Anzahl der Herde die Kombination von mehreren Verfahren notwendig sein. Durch die meist zuerst ausgeführte Chemoembolisation des HCCs und somit Reduktion des arteriellen Blutstroms im Tumor kann im weiteren Verlauf eine perkutane oder offene Radiofrequenz-Thermoablation mit einem deutlich erhöhten Tumornekrosoradius erfolgen, da der durchblutungsbedingte Kühleffekt durch die Embolisation reduziert ist (Fisher et al. 2004). Diese kombinierten Behandlungsansätze werden als „multimodale Therapie“ bezeichnet.

Um die Effizienz der abgegebenen Hitze zu maximieren, versuchte man, die Durchblutung der HCC-Läsionen mit TACE vor RFA zu verringern.

Da die arterielle Gefäßversorgung von HCC typischerweise sehr gut ist oder sie sogar fast ausschließlich darüber verfügen, kombinierte man die RFA mit einer TACE. Während diese Kombinationstherapie bei kleinen Läsionen unter 3cm keinen eindeutig signifikanten Vorteil hatte, ergab sich in randomisierten klinischen Studien für Läsionen zwischen 3 und 5cm ein signifikanter Vorteil in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle und das Überleben. In der Studie von

Morimoto et al. lag beispielsweise die lokale Progressionsrate nach 3 Jahren in der RFA-Gruppe bei 39% und bei RFA in Kombination mit TACE bei 6%, die 3-Jahre-Überlebensrate bei 80% bzw. 93% (Keßler und Pereira 2015, Morimoto et al. 2010).

TACE + MWA.

Die Embolisation von tumorversorgenden Arterien während der TACE reduziert die Durchblutung, verursacht eine Ischämie und steigert die Kontaktzeit zwischen der Chemotherapie und Tumorzellen. Es ergibt sich daraus einen steigernden Lokaleffekt auf den Tumor mit geringerer Zerstörung des Nachbargewebes der Leber (Tancredi et al. 1999). Allerdings, Patienten mit einem Tumor größer als 5 cm, haben eine höhere Prävalenz einer extrakapsulären Läsion invasiv des Leberparenchyms zu verursachen, sowie häufigere intrahepatische Verbreitungen und schlechtere Überlebensraten im Vergleich zu kleineren Tumoren (Mok et al. 2003).

Daher ist die Kontrolle der großen nicht nodulären Läsionen mit TACE allein weiterhin ein herausforderndes Problem (Yamakado et al. 2002).

Die Wirksamkeit der Kombination von der arteriellen Chemoembolisation mit der nachfolgenden perkutanen Mikrowellenablationstherapie bei HCC konnte bei einer Größe $> 2,0$ aber $< 3,0$ als größte Abmessung beurteilt werden (Seki et al. 2000). Cun Liu et al. zeigte, dass die Kombination MWA und TACE ein effektives und vielversprechendes Konzept in der Therapie bei großen nicht resektablen HCCs zu sein scheint (Referenz eingeben).

In dieser Studie zeigte sich eine Verkleinerung der Tumorgöße von 87,5% bei Patienten, die sich der MWA und TACE Therapie unterzogen, währenddessen nur ein 37,9% bei Patientin mit TACE alleine. Eine Senkung der AFP-Werte wurden in einem 75% in der Kombinationsgruppe und 50% in der Therapiegruppe ohne Kombinationstherapie.

Die Überlebenszeit der Patienten die in der Behandlungsgruppe Nummer 2 waren betrug 10 Monate und 6 Monate die in der Gruppe Nummer 1.

Die Überlebensrate war höher in der Gruppe 2 als in der 1 (Cun et al. 2011).

1.3.3. Die transarteriellen Therapien.

Pathophysiologie des HCC.

Die Möglichkeit der Tumortherapie über die Arteria hepatica basiert auf der Tatsache, dass die Leber über zwei Gefäßsystemen versorgt wird. Während das gesunde Lebergewebe zu über 75% von der Pfortader versorgt wird, beziehen Lebertumoren und Metastasen ihre Blutversorgung zu 90% über die arterielle Durchblutung (Breedis und Young 1954). Darüber hinaus ist die arterielle Gefäßdichte auf Grund der Neoangiogenese im Rahmen des Tumorwachstums um Faktor 3 höher, als im gesunden Leberparenchym. Das bedeutet, dass Chemotherapeutika oder andere Substanzen, die über die arterielle Strombahn appliziert werden, in sehr viel höherer Konzentration im Tumor kumulieren als im gesunden Gewebe (Jakobs et al. 2006).

1.3.3.1. cTACE.

Bei der konventionellen Transarteriellen Chemoembolisation (cTACE) wird Lipiodol Emulsion als embolisierendes Agent auf präkapillärer Ebene mit Zytostatika als Emulsion intraarteriell appliziert (Jakobs et al. 2006). Dies kann um eine zusätzliche Embolisation mittels Gelform-Partikeln ergänzt werden. Auf Grund seiner Viskosität und Wasserunlöslichkeit ist Lipiodol ein ausgezeichnetes Mittel für die intraarterielle Embolisation. Es verursacht die Okklusion der stromabwärts liegenden Kapillaren, hat eine letale Wirkung mehr auf Tumorzellen als auf Hepatozyten (Molla et al. 2014). Die reduzierte strahlen ermöglicht die radiologische Visualisierung während der Einspritzung (Llovet et

al. 2002). Jodierter Mohnsamen Öl kann mit mehreren Zytostatiken, einschließlich Cisplatin, Doxorubicin, Carboplatin, Epirubicin, Mitoxantron und Mitomycin C in Kombination verwendet werden. (Gadahadh et al. 2011).

Die Menge der Embolisate und des Lipiodols, die während einer TACE appliziert werden, müssen zur Vermeidung ischämischer Komplikationen begrenzt werden. 20 ml Lipiodol sollten nicht überschritten werden (Görich 2001). Endpunkt der Embolisation ist die Stase in den tumorversorgenden Segmentarterien. Da die Induktion einer Tumorphoxie durch arterielle Embolisation die Effektivität der TACE entscheidend bestimmt, ist eine vollständige arterielle Devaskularisation aller Tumorherde anzustreben. In Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Herde ist dies in einer oder in mehreren TACE-Behandlungen erreichbar (Molla et al. 2014).

Bei der cTACE sind begleitend eine analgetische und antiemetische Therapie zur Minimierung der Symptome des Postembolisationssyndroms (Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Fieber) erforderlich und in der Dosierung individuell anzupassen. Eine intraarterielle Gabe von Lokalanästhetika kann zur Schmerzprophylaxe unter Beachtung der Kontraindikationen erfolgen. Eine Hydratation ist meist vorteilhaft. Auch sollte eine Antibiotika-Prophylaxe bei erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. bei Bestehen einer biliodigestiven Anastomose zur Vermeidung von Leberabszessen, erfolgen (Molla et al. 2014).

Die cTACE ist grundsätzlich eine Behandlungsart, die mehrfach durchgeführt werden kann. Das Therapieintervall liegt je nach Verträglichkeit und toxischen Nebenwirkungen zwischen 4 Wochen und 3 Monaten. Die cTACE sollte so lange repetitiv fortgesetzt werden, bis alle Tumorherde devaskularisiert sind. Um dies zu diagnostizieren und um die Selektivität der cTACE zu steuern, ist eine Schnittbilddiagnostik mindestens 4 Wochen und höchstens 3 Monate nach jeder cTACE erforderlich. Aufgrund des typischen Perfusionsmusters des HCC sind dynamische CT- oder MRT-Untersuchungen mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase notwendig. In MRT-Untersuchungen lassen sich nekrotische und vitale Tumoranteile, bei optimaler

Bildqualität, präziser differenzieren als bei CT-Untersuchungen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Die Llovet Studie (Llovet et al. 2002) wurde beendet als die neunte sequentielle Folgeinspektion eine höhere Überlebensrate mit der Chemoembolisation gegenüber einer konservativen Therapie zeigte: 25 von 37 Patienten die für die Embolisation eingeteilt waren, sowie 21 von 50 für die Chemoembolisation und 25 von 35 bei der konservativen Behandlung, starben. Die Überlebensrate nach 1 und 2 Jahren lagen bei 70% und 75 % bei der Embolisation und 82% und 63 % bei der Chemoembolisation. Die Chemoembolisation verursachte in dieser Studie eine Reaktion nachhaltig bis mindestens 6 Monate in 35% der Fälle und war assoziiert mit einer niedrigeren Invasionsrate der Vena Porta als bei denen mit der konservativen Therapie. Die Zuteilung der Therapie war die einzige unabhängige Variable im Zusammenhang der Überlebensrate. Die Chemoembolisation verbesserte die Überlebenschance bei streng selektierte Patienten mit inoperablen Tumor (Llovet et al. 2002).

Eine weitere Studie von Lo, et. al (Lo et al. 2002) zeigte die Effektivität der Chemoembolisation mit Lipiodol bei Patienten mit inoperablem HCC. Die Chemoembolisation wurde jeden 2. bis 3. Monat wiederholt solange sich keine Nebenwirkungen oder eine Progression des Tumors zeigten. Das Überleben war der primäre Zielpunkt. Die Chemoembolisations Gruppe erhielt insgesamt 192 Sitzungen von Chemoembolisation mit einem Durchschnitt von jeweils 4,5 Sitzungen pro Patient. Zusammenfassend zeigte sich in asiatischen Patienten mit einen inoperablem Tumor, eine signifikante höhere Überlebensrate und effektive Behandlung nach der arteriellen Chemoembolisation mit Lipiodol im Vergleich zur konservativen Therapie (Lo et al. 2002).

1.3.3.2. Transarterielle Chemoembolisation mit Medikament-beladene Mikropartikel (Drug-eluting beads-TACE oder DEB-TACE).

Hier werden sogenannten Beads mit definierten Größen (theoretisch 40-1200 µm Durchmesser, üblicherweise 40-350 µm) mit Zytostatika meist über eine

ionische Bindung aktiv beladen. Nach intraarterieller Applikation der Beads wird das Chemotherapeutikum kontinuierlich im Tumor freigesetzt.

In einer multizentrischen Studie mit 201 Patienten in Europa (PRECISION V), weist die Verwendung von Drug eluting beads und Doxorubicin (DEBDOX) eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion der Lebertoxizität und Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur cTACE mit Lipiodol und Doxorubicin auf. Im Gegensatz hierzu konnte in der konventionellen TACE-Studie, eine Hochdosis-Behandlung mit Doxorubicin nach dem vorgesehenen Zeitplan in der ganzen DEBDOX Gruppe angewendet werden, was gleichbleibend hohe objektive Ansprechsraten und erfolgreiche Krankheitsbekämpfung in allen vorgeplanten Untergruppen zeigten. Zwei weitere Studien berichten über eine höhere Tumorantwort und eine längere Zeit bis zum Fortschreiten des geladenen DC Beads im Vergleich zu einem embolischen Mikrokügelchen mit ähnlichen Eigenschaften. Als Ergebnis dieser Untersuchungen wird DEBDOX zunehmend als First-Line-TACE-Behandlung für HCC verwendet (Lencioni et al. 2012).

Die TACE mit Medikament-beladenen Partikeln bietet mit ihrer Standardisierung in der Vorbereitung eine gute Reproduzierbarkeit, die bisher nicht bei cTACE bekannt ist (54). Außerdem bietet die DEB-TACE die Möglichkeit, einen standardisierten Ansatz für die HCC Behandlung zu implementieren. Die geplante Dosis von Doxorubicin sollte vom Ausmaß der Belastung durch den Lebertumor abhängen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass absolute Empfehlungen in dieser Hinsicht nicht erteilt werden können, da die einzelnen Patienten- und die jeweiligen tumorbedingten Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entscheidung spielen. Als allgemeine Regel gilt, dass unterschiedliche Dosen für Patienten mit eingeschränkter Krankheit empfohlen werden (Lencioni et al. 2012).

Bei auftretender Krankheit, die innerhalb der sog. Mailand Kriterien einzuordnen ist, gilt als allgemeine Regel, dass jede einzelne Behandlung eine geplante Dosis von bis zu 75 mg Doxorubicin mit DC Beads umfassen sollte.

In bilobären Tumoren können die zwei Leberlappen in getrennten Behandlungssitzungen im Zeitraum von 2-4 Wochen auseinander behandelt werden. Das Nichtauftreten von Komplikationen kann ein längeres Zeitintervall zwischen den beiden Sitzungen erfordern. Im Fall der Bestätigung, dass die Leberenzyme vor der Durchführung einer zweiten Behandlungssitzung zu den Ausgangswerten zurückgehen, wird empfohlen eine weitere Sitzung empfohlen (Lencioni et al. 2012).

1.3.3.3. Transarterielle Chemoembolisation mit abbaubaren Stärkemikrosphären (Degradable Starch Microspheres oder DSM-TACE).

EmboCept® S DSM 35/50 (PharmaCept GmbH, Berlin, Germany) ist ein embolisches vorübergehendes Mittel, das aus einer biologischen Mikrosphäre mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 50 Mikrometern, besteht. Die Mikrosphären werden enzymatisch durch die Alpha Amylase im Blut abgebaut, ergebend eine Halbwertszeit zwischen 35 – 40 Minuten, beides in vitro und in vivo. Die resultierenden Glucose Fragmente werden weiter durch das Reticulozytensystem abgebaut. Eine spezifische Nebenwirkung bei dem vorübergehenden Gefäßverschluss wie bei der TACE, durch den Rückfluss einer Embolisation für nicht gezielte Regionen, ist die Ischämie und starke Schmerzen. DSM verringert das Risiko von tiefen organischen Schäden, durch den selbstlimitierenden Abbau. Nach ca. 10- 15 Minuten wird eine partielle Wiederaufnahme der Durchblutung beobachtet. (Lote 1981, Håkansson 1997).

Die Vorbereitung und Dosis von DSM war übereinstimmend mit den Anleitungen vom Hersteller. Die Auswahl von chemotherapeutischen Mitteln oder die Kombination über 3 Medikamenten wurden abhängig von dem einzelnen Patienten und Charakteristik des Falles, benutzt. DSM erlaubt die Benutzung von verschiedenen Typen von mit verabreichten Kontrastmitteln. Sowie in allen TACE Durchführungen, die Reihenfolge der Anwendung von dem embolischen und chemotherapeutischen Mitteln waren folgendermaßen, die Embolisation

erfolgte zuerst, gefolgt von den chemotherapeutischen, oder beide parallel. (Schicho 2017).

1.3.3.4. SIRT.

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) wird zur palliativen Behandlung von primären Lebertumoren und Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren eingesetzt. Die SIRT hat in den letzten Jahren einen festen Stellenwert bei der Behandlung des Leberkrebses erlangen können. Der Vorteil der SIRT gegenüber der TACE ist, dass sie i.d.R. als Einzelsitzung, d.h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes, und auch bei Patienten mit verschlossener Pfortader, angewandt werden kann. Die Radioembolisation stellt eine vielversprechende Option einer Behandlung bei dem herausfordernder aktuellem Beispiel der HCC Therapie. Mehrere Zentren haben überzeugende Daten angeboten, die folgendes vorschlagen:

a) einen hohen anti-tumoralen Effekt, b) niedrigeres Staging für Transplantation, c) klinische Applikationen bei PVT, d) TACE gleichwertige Überlebensrate, die bei ambulanten Patienten mit festlegende verbesserte Lebensqualität, benutzt werden, e) Umstellung von chirurgischen inoperable Patienten mit kleinen Leberreste zu einer möglichen Heilung durch Resektion. (Salem 2013).

Im Gegensatz zur „klassischen“ transarteriellen Chemotherapie mit oder ohne Embolisation beruht die Wirkung der SIRT auf einer Kombination von interstitieller Strahlentherapie und einer arteriellen Mikroembolisation (Jakobs et al. 2006).

Bei der Therapie selbst werden kleine biokompatible Mikrosphären, die den Betastrahler Yttrium-90 tragen, über einen transarteriellen Zugangsweg superselektiv in die Leberarterien injiziert. Abhängig vom Hersteller bestehen

diese Mikrosphären aus Resin, einem Kunstharz (SIR-Spheres, SIRTEX Medical) oder Glas (Thera-Spheres). Die Mikrosphären kumulieren in präkapillären Gefäßen in und um das Tumorgewebe. Die beim Zerfall des Yttrium-90 emittierten Betastrahlen haben aufgrund ihrer geringen Energie (0.935 MeV) eine Penetrationstiefe von durchschnittlich nur 2,5 mm im Gewebe und entfalten ihre lokale, strahlentherapeutische Wirkung daher unter weitgehender Schonung des umgebenden, gesunden Leberparenchyms. Die Mikrosphären werden vom Körper nicht abgebaut und verbleiben ohne Beeinträchtigung des Patienten in den Kapillaren der Leber (Kulik et al. 2006).

Bei der SIRT handelt es sich um ein palliatives Verfahren, mit dessen Hilfe eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität erreicht werden kann. Bisher existieren lediglich Einzelfallbeschreibungen, die vor allem bei Patienten mit HCC ein Downsizing der Tumoren beschreiben, was dann eine Resektion, RFA oder sogar Transplantation ermöglicht hatte (Kulik et al. 2006).

Bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC sollte noch restriktiver mit der Indikationsstellung umgegangen werden. Ausschlusskriterien für die SIRT sind eine vorangegangene perkutane Strahlentherapie der Leber, auf Grund von nicht kalkulierbaren, kumulativen Effekten sowie eine Chemotherapie mit Capecitabine, die weniger als 6 Wochen zurückliegt, da es Einzelfallbeschreibungen gibt, die eine höhere Rate an schweren Nebenwirkungen bis hin zum Leberversagen für die Kombination der beiden Verfahren beschreiben. Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion ist als relative Kontraindikation zu sehen, da befürchtet wird, dass neben dem verwendeten Röntgenkontrastmittel in Spuren auftretendes, freies Yttrium-90 die Nierenfunktion weiter verschlechtern könnte. Die Tumormasse im Bereich der Leber spielt keine wesentliche Rolle. Erst wenn mehr als 60 % des Lebervolumens durch Metastasen ersetzt sind, muss in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und der Leberfunktion entschieden werden, ob die SIRT noch zum Einsatz kommen soll. Von der SIRT sollte auch abgesehen werden, wenn manifeste extrahepatische Metastasen vorliegen, da in diesem Fall die Patienten nicht von der Durchführung der Therapie profitieren.

In der randomisierten Studie von Pitton et. al wurde die SIRT versus TACE mit DEB-TACE bei HCC verglichen. Diese randomisierte Studie zeigt im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS), das Progressions-freie Überleben (PFS) und den Progressionszeitpunkt (TTP) nach SIRT oder DEB-TACE bei HCC keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das Gesamtüberleben betrug durchschnittlich 592 Tage nach SIRT versus 788 Tage nach DEB-TACE. Das PFS betrug 180 Tage für SIRT und 216 Tage für TACE. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die Todesursachen waren Leberversagen (prädominant nach SIRT), Tumorprogression (prädominant nach TACE), kardiovaskuläre Komplikationen und nicht-konklusiv (Pitton et al. 2015).

Die akademische, prospektive, multizentrische, offene Phase-III-Studie SARAH wurde an 25 französischen Zentren durchgeführt und randomisierte 459 HCC-Patienten, die bereits eine Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung oder zwei Zyklen TACE bei inoperabler Erkrankung erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war die Überlegenheit der SIRT gegenüber Sorafenib bezüglich des OS. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. PFS, Tumoransprechen und die Lebensqualität untersucht (Vilgrain et al. 2017). Einschlusskriterien waren eine Lebenserwartung von mehr als drei Monaten, eine Leberfunktion gemäß Child-Pugh von A oder B (≤ 7 Punkte), ein ECOG-Performancestatus von 0–1 und die Abwesenheit extrahepatischer Metastasen. Die Patientencharakteristik war in beiden Studienarmen in allen Populationen ausgeglichen. Es handelte sich in etwa 90% der Fälle um Männer, 90% wiesen eine Leberzirrhose auf und bei etwa 65% der Männer war ein Alkoholabusus bekannt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug etwa 65 Jahre und bei ungefähr der Hälfte lagen multiple Tumoren vor. Eine vorhergehende Chemoembolisation hatte bei mehr als 40% der Patienten versagt (Vilgrain et al. 2017).

Zusammenfassend, dass die SIRT im Vergleich mit Sorafenib zwar nicht das Gesamtüberleben von HCC-Patienten verlängert, aber eine höhere Ansprechrate, weniger Nebenwirkungen und eine bessere Lebensqualität

erreicht habe. Weitere Auswertungen, z.B. in Bezug auf prognostische Faktoren, Kosteneffektivität und Dosis-bezogene Effektivität, werden noch durchgeführt (Vilgrain et al. 2017).

1.3.3.5. Die transarterielle Chemoembolisation vor Lebertransplantation.

Die Möglichkeit des Downstaging vor einer Lebertransplantation wurde bereits 1997 von Majno et al. aufgezeigt. Bis zum Zeitpunkt der Transplantation ist außer einer regelmäßigen klinischen und paraklinischen Patientenkontrolle sowie damit verbundenem wiederholten Staging auch eine interventionelle Therapie als sog. „bridging“-Konzept möglich (Pompili et al. 2013).

Die TACE ist neben der palliativen Therapieoption ein Verfahren vor einer Lebertransplantation, um eine weitere Tumorprogression zu vermeiden oder im Idealfall eine Tumorregression herbeizuführen. Damit soll verhindert werden, dass Patienten durch einen Tumorprogress außerhalb der Milan-Kriterien geraten und von der Warteliste genommen werden müssen, oder dass Patienten durch ein „down sizing“ von primär Milan-out zu Milan-in durch außergewöhnliche MELD eine deutlich kürzere Wartezeit und somit bessere Überlebenschancen erhalten.

Die Vorteile für die Durchführung einer TACE vor der Lebertransplantation liegen in der Induktion einer Tumorschämie, der 10-25 mal höheren intratumoralen chemotherapeutischen Konzentration, einer langen chemotherapeutischen Exposition und niedrigen systemischen Risiken. Die lokale Tumorkontrollrate liegt zwischen 56 und 100%.

Die Inklusionskriterien der TACE vor einer Lebertransplantation sind identisch mit denen der Lebertransplantation nach den sogenannten Mailand-Kriterien.

Die Exclusionskriterien der TACE und Lebertransplantation sind das Vorliegen von extrahepatischen Metastasen, Infektionen und kritischen

Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, Aszites, Serum-Albumin kleiner als 28g/l, Bilirubin mehr 3 mg/dl und Koagulopathie. Nein, sondern niedriger Quick (allerdings als Hinweis auf eine Leberinsuffizienz) und eine Thrombozytopenie (als Hinweis auf eine portale Hypertonie).

Die sequenzielle TACE ist eine sehr effektive Methode zur Therapie des HCC vor einer Lebertransplantation. Durch die TACE konnte ein relevantes Downstaging von Patienten mit fortgeschrittenem HCC erreicht werden (Herber et al. 2005).

Bei Herber et. al. wurde aus einem Kollektiv von 363 Patienten mit HCC, 35 Patienten mit histologisch gesichertem HCC eine Lebertransplantation durchgeführt. Vor Orthotope Lebertransplantation (OLT) wurden diese Patienten mittels sequenzieller TACE behandelt (Herber et al. 2005).

Insgesamt wurden 184 TACE durchgeführt. Die Wartezeit bis zur Transplantation betrug 366 ± 255 Tage. Die durchschnittliche Anzahl an Tumorknoten je Patient war vor TACE $3,1 \pm 2,2$ und nach TACE $2,9 \pm 2,2$. Die durchschnittliche Herdgröße betrug vor TACE $4,2 \pm 2,5$ und nach TACE $2,8 \pm 1,4$. 17/35 Patienten überschritten die Mailand-Kriterien zur OLT. Patienten mit überschrittenen Mailand-Kriterien wiesen eine hochsignifikante Größenreduktion der Tumorherde nach TACE auf ($p = 0,001$); in 9/17 Fällen wurden durch Downstaging sekundär die Transplantationskriterien erfüllt. Eine erfolgreiche OLT wurde in 35/35 Fällen durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit nach OLT waren 769 ± 509 Tage. Die Rezidivfrequenz lag bei Patienten mit überschritten vs. erfüllten Transplantationskriterien bei 11,1 % vs. 11,8 % ($p = 0,99$). Die rezidivfreie 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate war 93,3 %, 82,5 % und 82,5 %. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Patienten mit überschrittenen vs. erfüllten Transplantationskriterien (Herber et al. 2005).

Patienten mit größeren Tumoren zeigten eine signifikant stärkere Größenreduktion nach TACE. Die Rezidivrate sowie die Überlebensrate für Patienten mit fortgeschrittenen oder kleinen Tumoren unterscheiden sich nicht (Herber et al. 2005).

1.3.3.6. Transarterielle Chemoembolisation mit Systemtherapie.

Die Kombination von TACE und Sorafenib hat auch eine starke theoretische Begründung. Absichtlich durch TACE verursachte Tumorphoxie kann die Hochregulierung des zirkulierenden Vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) induzieren, welcher sowohl wichtig für das HCC Wachstum als auch die Invasion und Metastasierung ist. Jüngste Studien haben eine signifikante Assoziation zwischen einer VEGF Hochregulierung nach TACE und einer schlechten Prognose dargelegt (Shim et al. 2008, Sergio et al. 2008).

Die prospektive SPACE Studie (Phase II) zeigte an Patienten mit einem HCC im Intermediär Stadium (BCLC Stadium B), die mit DEBDOX-TACE und Sorafenib behandelt wurden, eine gute Verträglichkeit und eine erhöhte TTP, insbesondere bei asiatischen Patienten. Von 307 randomisierte Patienten, haben 154 Sorafenib bekommen und 153 Placebo. Die durchschnittliche Zeit der Tumor- Progression bei Patienten die Sorafenib bekommen haben plus DEB-TACE oder Placebo plus DEB-TACE waren ähnlich (169 vs. 166 Tage, respektiv, HR 0.797, p 0.072). Die durchschnittliche Zeit für Mikrovaskuläre Invasion (MVI)/ Extrahepatische Ausweitung (EHS) (HR 0.621, p 0.076) und OS (HR 0.898, p 0.29) wurde nicht erreicht. Die gesamte Rücklaufquote für Patienten in der Sorafenib und Placebo-Gruppen mit post- Base Line Untersuchungen zeigten sich jeweils bei 55.9% und 41.3% respektiv. Bei der DCRs waren diese bei 89.2 % und 76.1%. Die TTUP war kleiner mit Sorafenib als das mit dem Placebo (HR 1.586, 95% vertrauliche Intervalle, 1200-2.096; durchschnittliche 95 vs. 224 Tage). Es wurden keine unerwarteten

Nebenwirkungen mit Sorafenib beobachtet. Die Behandlung mit Sorafenib plus DEB- TACE war technisch realisierbar. Die Kombination bewies jedoch für die TTP keine klinisch bedeutsame Methode verglichen mit der DEB-TACE alleine (Lencioni et al. 2016).

TACE erwies eine nützliche Therapie für die Kontrolle der lokalen Tumore, für die Prävention des Tumorprogresses, sowie die Lebensverlängerung der Patienten und Symptomatik. TACE alleine oder in Kombination mit andere minimale invasive Prozeduren können auch als neoadjuvante Therapie benutzt werden, oder als eine vorübergehende Therapie für die Lebertransplantation oder Ablation/Resektion. In der letztgenannten Voraussetzung verhindert es die Tumorprogression und das Ausscheiden von Patienten aus der Transplantationsliste. Ein multimodales Behandlungskonzept ist der beste Weg für ein optimales Ergebnis mit TACE/TARE in HCC (Xiáng et al. 2015).

Die Art und Weise, wie die TACE durchgeführt werden soll, ist nur unzureichend durch kontrollierte Studien belegt. Vor dem Hintergrund der ausgeprägten Heterogenität der TACE beschäftigten sich Marelli et al. in einer Metaanalyse von 175 Studien mit der Frage, ob eines der Chemoembolisationsverfahren zu einem besseren Outcome führt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die TACE im Allgemeinen zu einer verlängerten Überlebenszeit führt, sich jedoch kein einzelnes TACE Protokoll gegen über den übrigen überlegen zeigte (Niessen et al. 2013, Marelli et al. 2007).

Die heterogenen Ergebnisse der in Deutschland verwendeten TACE-Protokolle unterstreichen die Notwendigkeit struktureller Richtlinien vor dem Hintergrund der aktuell in Erstellung befindlichen S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie des HCC (Niessen et al. 2013).

1.3.4. Systemische Therapie.

1.3.4.1. Monochemotherapie.

Durch die hohe Expressionsrate von Genprodukten, die zu einer Multi-Drug-Resistenz führen, gilt das HCC als relativ Chemotherapie-refraktärer Tumor. Darüber hinaus kann die eingeschränkte Leberfunktion die Durchführung der Therapie kompromittieren. Als Monotherapeutikum zeigt Doxorubicin ein Gesamtansprechen von max. 20% und gegenüber den Erhaltungstherapien einen nur geringen Überlebensvorteil (Lai et al. 1988). Epirubicin ist hier nicht wirksamer als Doxorubicin. Auch unter der Kombination 5-FU und Leukovorin wurden Ansprechraten von bis zu 28% in Phase II-Studien beschrieben (Porta et al. 1995), die nicht immer reproduziert werden konnten. Andere Zytostatika wie Gemcitabin, Capecitabin oder antiangiogenetisch wirksame Substanzen wie Thalidomid, zeigten ebenfalls in der Monotherapie nur geringe Ansprechraten mit kasuistisch mitgeteilter Stabilisierung von Krankheitsverläufen (Trevisani, et al. 2001, Birth et al. 2010).

1.3.4.2. Kombinationschemotherapie.

Cisplatinhaltige Kombinationen zeigen geringe höhere Ansprechraten als Monotherapien oder platinfreie Kombinationen (Birth et al. 2010). Allerdings ist es nicht durch prospektive Studien gesichert, ob diese verbesserten Ansprechraten die Gesamtprognose und vorwiegend das Überleben verbessern. In der Phase II-Studien zeigen evaluierte Protokollen (Yang et al. 2003, Lee et al. 2004, Ikeda et al. 2005, Boucher et al. 2002, Park et al. 2006, Taieb et al. 2003) dass die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ein Gesamtansprechen von 21% einer Remission ergeben und vereinzelt eine komplette. Die Kombination von Cisplatin und Doxorubicin zeigen eine Ansprechraten zwischen 18 und 49 %. Eine Kombination von Cisplatin, Mitoxantron und Infusionales 5-FU zeigen 25%. Das Epirubicin – Cisplatin – 5FU Protokoll zeigt eine Ansprechraten von 15 %. Und die Kombination

Cisplatin, Doxorubicin und Capecitabin eine Ansprechrate von 24%, sowie das GEMOX-Protokoll (Ansprechrate 19%),

Da keine randomisierten Vergleichsstudien zu den einzelnen Protokollen vorliegen und das mediane Überleben in den Studien nur 4 bis 12 Monate betrug, hat sich bisher keine zytostatische Kombination als Standard etablieren können (Birth et al. 2010).

1.3.4.3. Immunchemotherapie.

Mögliche verbesserte Ansprechraten und Prognoseverbesserungen durch eine Monotherapie mit Interferon- α konnten nicht bestätigt werden. Hingegen stellte eine Kombination von Interferon mit cisplatinhaltiger Chemotherapie (PIAF) eine gering aktivere Therapie-Modalität dar. In einer randomisierten Vergleichsstudie mit einer Monotherapie mit Doxorubicin zeigte PIAF höhere Ansprechraten (21% versus 11%), was jedoch nicht in einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens (8,7 versus 6,8 Monate) resultierte (Yeo et al. 2005). Die Toxizität von PIAF ist allerdings höher als die einer zytostatischen Monotherapie. Dennoch ist das PIAF-Protokoll (Cisplatin, Interferon-a2b, Doxorubicin und 5-Fluorouracil) für ausgewählte Patienten mit gutem Allgemeinzustand und guter Leberfunktion wegen der dann hohen Ansprechraten (bis zu 50%) keine Therapieoption (Birth et al. 2010).

1.3.4.4. Sorafenib (Nexavar® ¹).

Der derzeitige Stand der sogenannten „Molecular Targeted Therapy“ hat zu neuen Erkenntnissen der Hepatokarzinogenese geführt. Der Schwerpunkt der neuen Therapien, insbesondere der angiogenen Behandlung liegt auf dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR). Agenten der Angiogenese, die die Blockade des VEGFR hemmen, zeigten einige Erfolge bei

¹ Nexavar® (Sorafenib) der Bayer Pharma AG, Müllerstraße 178, 13353 Berlin.

der Behandlung von HCC. In diesem Zusammenhang deuten die neusten Forschungsdaten darauf hin, dass das Potenzial für eine zusätzliche synergistische Rolle für ein antiangiogenes Mittel, in dem eine TACE-Therapie verwendet werden konnte, die Rate auf eine bessere Antwort zu erwarten sei.

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der neben intrazellulären Kinasen (Raf-1/B-Raf) verschiedene Rezeptortyrosinkinasen inhibiert, wobei insbesondere die Hemmung von VEGFR-2/-3 und Platelet-derived growth factor Beta (PDGFR- β) von entscheidender Bedeutung ist. Damit werden sowohl Signalwege im Tumor mit dem Ergebnis einer gesteigerten Apoptose, als auch in der genetisch stabilen Endothelzelle, blockiert (www.nexavar.com 2015).

Die bedeutsamen Phase-III-Studien, mit Sorafenib wurde im Jahr 2008 von Josep M. Llovet und 2009 von Cheng AL, bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, veröffentlicht (Trevisani, et al. 2001, Birth et al. 2010). Die Überlebensrate bei der Sorafenibgruppe beträgt dabei laut den Ergebnissen von Llovet et al im 1 Jahr 44%, gegenüber der Placebogruppe mit 33%. Auf Grundlage dieser Daten wurde eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, mit dem Ziel der Überprüfung der Effizienz und Verträglichkeit durchgeführt.

Die weitere Studie zeigt, dass Sorafenib eine effektive Behandlung bei einem fortgeschrittenen HCC in Patienten von der asiatischen pazifischen Region ist, diese wurde gut toleriert. Zusammengefasst mit den Daten von der randomisierte Studie (SHARP), scheint Sorafenib eine angemessene Wahl zur Behandlung der fortgeschrittenen HCC (Llovet et al. 2008).

Insgesamt waren Therapie-assoziierte Nebenwirkungen in der Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol (SHARP-Studie) häufig. Die Rate über alle Schweregrade betrug 80% in der Sorafenib-Gruppe versus 52% in der Placebo-Gruppe. Die meisten Nebenwirkungen vom Schweregrad 1 oder 2, waren mit symptomatischer Behandlung zu bewältigen. Bei den Grad 3 Nebenwirkungen dominierten Diarrhoen (8%), das Hand-Fuß-Syndrom (8%), eine arterielle

Hypertonie sowie abdominelle Schmerzen (2%). Aufgrund auftretender Nebenwirkungen erfolgte bei 26% eine Dosisreduktion bzw. bei 44% (Llovet et al. 2008).

Es sind relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zu beachten. In der SHARP-Studie wurden überwiegend europäische Patienten mit guter Leberfunktion im Child-Pugh-Stadium A behandelt. Das Überleben wurde im Vergleich zu Placebo von 7,9 auf 10,7 Monate verlängert. Die Phase-III-Studie mit asiatisch-pazifischem, überwiegend HBV-assoziiertem HCC-Patientenkollektiv hatte im Gegensatz zur SHARP-Studie kein primäres Zielkriterium. Dies muss bei der Beurteilung der statistischen Werte berücksichtigt werden. Das Gesamtüberleben konnte auch in dieser Studie signifikant von 4,2 auf 6,5 Monate verlängert werden. In einer Subgruppenanalyse konnte kein Vorteil einer Sorafenibtherapie bei bestehenden Lungenmetastasen nachgewiesen werden (Llovet et al. 2008, Cheng et al. 2009).

Eine Evaluation der Kombination aus Doxorubicin-Sorafenib gegenüber der Standardtherapie mit Sorafenib, bei fortgeschrittenem HCC, zeigt in der Soradox- Trial, dass die Kombination aus Doxorubicin-Sorafenib keinen Vorteil hinsichtlich TTP, OS und Nebenwirkungen gegenüber einer Sorafenib-Therapie erzielen konnte. Vielmehr zeigte sich eine statistisch signifikante Verkürzung des OS (Perkhofer et al. 2015).

1.3.4.5. Nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, bei dem gezeigt werden konnte, dass er an der Steuerung der Immunantworten der T-Zellen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder

anderen Zellen in der Tumormikroumgebung exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zell-Proliferation und Zytokinsekretion. Nivolumab potenziert die T-Zell-Antworten, einschließlich antitumor Antworten, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden.

Die Ergebnisse der Behandlung mit Nivolumab als Alternative bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC wurden in der Studie Check Mate 040 in folgender Form dargestellt:

Zwischen 26. November 2012 und 8. August 2016 wurden 262 auserwählte Patienten behandelt. Es wurde eine 1/2 Phase, offene Studie, nicht vergleichbare Testung mit einer Steigernde und ausbreitende Dosierung (Check Mate 040) von Nivolumab, bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenen HCC mit oder ohne Hepatitis C oder B (HCV oder HCB) Infektion, durchgeführt. Vorher war eine Behandlung mit Sorafenib erlaubt. Eine steigende Dosis Phase wurde in sieben Krankenhäuser oder akademische Zentren, in 4 Länder oder Territorien (USA, Spanien, Hong Kong und Singapur) eingeführt, eine ausbreitende Dosierung Phase erfolgte zusätzlich in 39 Stellen von 11 Ländern (Canada, UK, Deutschland, Italien, Japan, Süd Korea und Taiwan). Bei der Untersuchung von auserwählten Patienten mit einem Child Pugh Skala von 7 oder weniger für die steigende Dosis Phase und 6 oder weniger für die ausbreitende Phase. Bei einer Gruppe von der Ost kooperative Onkologie mit einem Patientenstatus von 1 oder weniger, sowie Patienten mit HBV Infektion mussten eine effektive antivirale Therapie (virale Dosis < 100 IU / ml) durchgeführt werden, eine antivirale Therapie war bei HCV Infektion nicht erforderlich. Wir schlossen Patienten aus, die eine vorherige Therapie mit T- Zellen Costimulation oder klinische Behandlungspfade bekamen. (El-Khoueiry, et al. 2017).

202 (77%) von den 262 Patienten haben die Behandlung und die Verlaufskontrollen komplett durchgeführt. Während der Dosisescalation, zeigte Nivolumab ein kontrollierbares Sicherheitsprofil, einschließlich eine akzeptable Verträglichkeit. In dieser Phase haben 46 (96%) von den 48 Patienten die

Behandlung unterbrochen, 42 (88%) zeigten eine Progression der Krankheit. Die Inzidenz von Behandlung - assoziierten Nebenwirkungen waren anscheinend nicht von der Dosis abhängig und eine maximal verträgliche Dosis erfolgte nicht 12 (25%) von den 48 Patientin hatten durchschnittlich 75% Behandlung- assoziierte Nebenwirkungen. 3 (6%) von den Patienten zeigten extreme Nebenwirkungen (Pemphigoid, Adrenale Insuffizienz und Leberkrankheit. 30 (63%) von den 48 Patienten der Dosisescalation Phase starben. 3 mg / kg Nivolumab wurden alle 2 Wochen als Dosissteigerung ausgewählt. Die objektive Ansprechrage betrug 20 % in Patienten die mit Nivolumab 3 mg / kg in der stufenweisen Rekrutierungsphase, behandelt worden sind. In der Dosisescalation Phase waren es 15% (El-Khoueiry et al. 2017).

Infolge der international unterschiedlichen Ausführung transarterieller Therapien für die Behandlung von Patienten mit HCC, sowie des Mangels an Standards - anwendbare Substanzen, Behandlungszeit sowie Behandlungsfrequenz führten wir mit der Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR) eine Online-Umfrage in Deutschland durch, mit dem Ziel, einer Status Erhebung zu erstellen.

2. Materialien und Methoden.

Im Rahmen einer Onlineumfrage wurden Fragebögen an alle Leiter interventionell tätiger radiologischer Institute, die zum Zeitpunkt der Umfrage Mitglieder der DeGIR waren, gesendet. Für die Beantwortung des Fragebogens wurde ein Zeitfenster von 3 Monaten vorgegeben.

Zunächst wurden epidemiologische Daten abgefragt. Dabei sollte anhand von 4 Kategorien (0-10, 10-30, 30-70 und mehr als 70 Patienten pro Jahr) angegeben werden, wie viele Patienten mit HCC im Durchschnitt pro Jahr im angegebenen Institut mittels einer transarteriellen Radioembolisation behandelt werden. Außerdem sollten die allgemeinen Erfahrungen mit vorgehaltenen Alternativverfahren benannt werden. Als Beispiel hierfür sind die lokale Thermoablationsverfahren (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, laserinduzierte Thermoablation, Kryotherapie), die perkutane Ethanolinjektion oder die Radioembolisation zu nennen.

Darauf folgten Angaben über die vorgehaltenen Materialien, bspw. Konventionelle TACE mit Lipiodol in Kombination mit Doxorubicin, Epirubicin oder Cisplatin, TACE mit Drug-eluting Beads oder Degradable Starch Microspheres, blande Embolisation oder sonstige intraarterielle Therapien, sowie die Größe der verwendeten Embolisationspartikel. Bezüglich der Selektivität der Arterienkatheterisierung konnte zwischen bilobär, lobär, segmental und superselektiv ausgewählt werden. Hinsichtlich der Therapieschemata wurden die Anzahl der Interventionswiederholungen, die Zeitabstände zwischen den Interventionen, sowie der Zeitpunkt des Re-Stagings nach erfolgter Intervention erhoben.

Abschließend wurde nach der Teilnahmebereitschaft an einer multizentrischen Studie und nach dem favorisierten Interventionsprotokoll gefragt (Niessen et al. 2013).

3. Ergebnisse.

3.1 Institutionen, Patienten und Therapiemöglichkeiten.

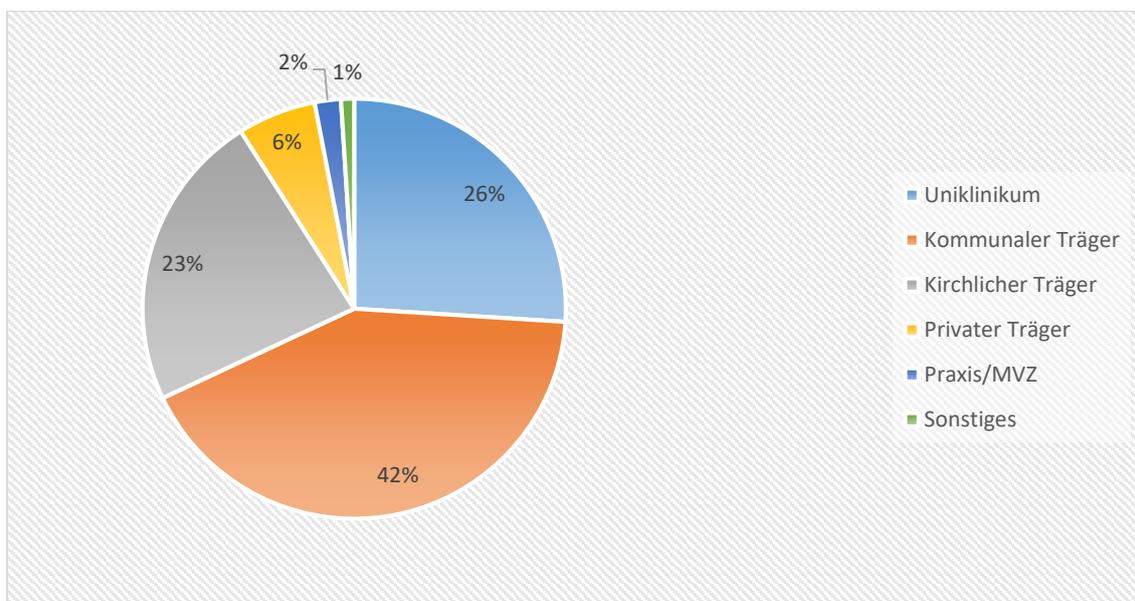


Abb. 2 Wo ist Ihre interventionelle Radiologie angesiedelt?

Insgesamt nahmen 96 interventionell-tätige, radiologische Institute in Deutschland teil. Der größte Anteil der teilnehmenden Institute gehört einem kommunalen Träger an (42%). Bezogen auf die für die Erhebung relevante Zielgruppe an Instituten, die sich auch am DeGIR-QS-System beteiligen, (dies waren im Jahr 2011 158 Institute), entspricht dies einer Rücklaufquote von etwa 61%. Der Anteil von Universitätskliniken oder kirchlichen Trägern war mit 23 bzw. 26% etwa gleich groß (Niessen et al. 2013).

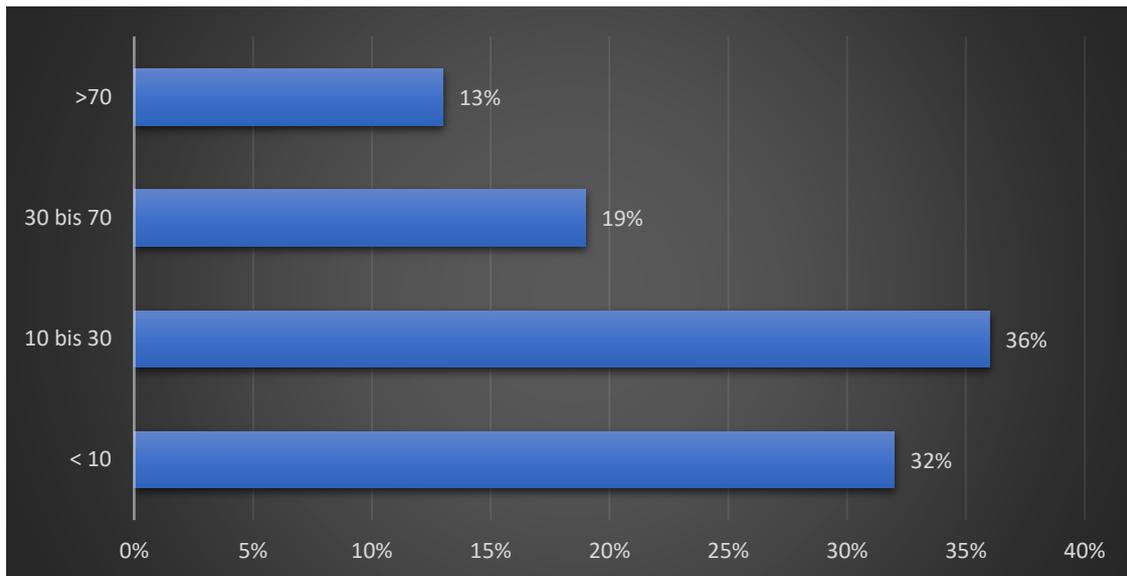


Abb. 3 Wie viele Patienten werden in Ihrem Institut pro Jahr mit einer Chemoembolisation behandelt?

36% der befragten Institute behandeln 10-30 Patienten pro Jahr; 32% behandelten jährlich weniger als 10 Patienten mit einer TACE. In 19 % der Kliniken wurden 30-70 % Patienten jährlich behandelt und 13% der Kliniken therapierten mehr als 70 Patienten pro Jahr (Niessen et al. 2013).

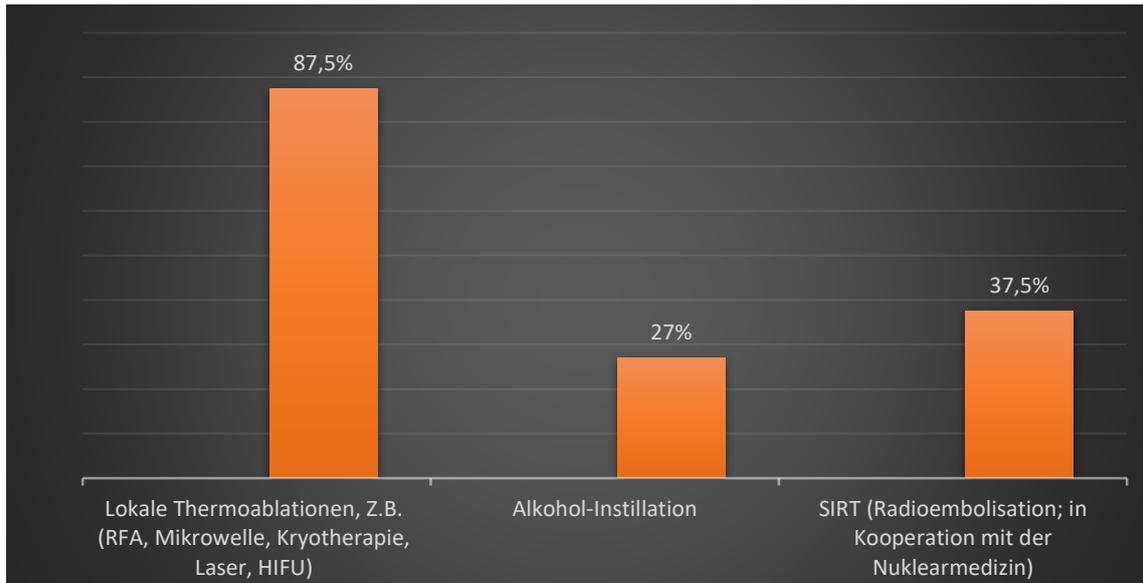


Abb. 4 Welche weiteren minimalinvasiven Tumorthérapien werden in Ihrem Institut vorgehalten (Mehrfach Antwort möglich).

Mit 87,5% halten die meisten Institute neben der transarteriellen Chemoembolisation auch perkutane Thermoablationsverfahren vor. Zusätzlich wird in weniger als einem Drittel der teilnehmenden Institute (27%) noch die perkutane Alkoholinstillation (PEI) durchgeführt. In 36 der 96 teilnehmenden Kliniken (37,5%) wird darüber hinaus noch die selektive interne Radiotherapie in Kooperation mit der Nuklearmedizin angeboten (Niessen et al. 2013).

3.2 TACE Modalitäten.

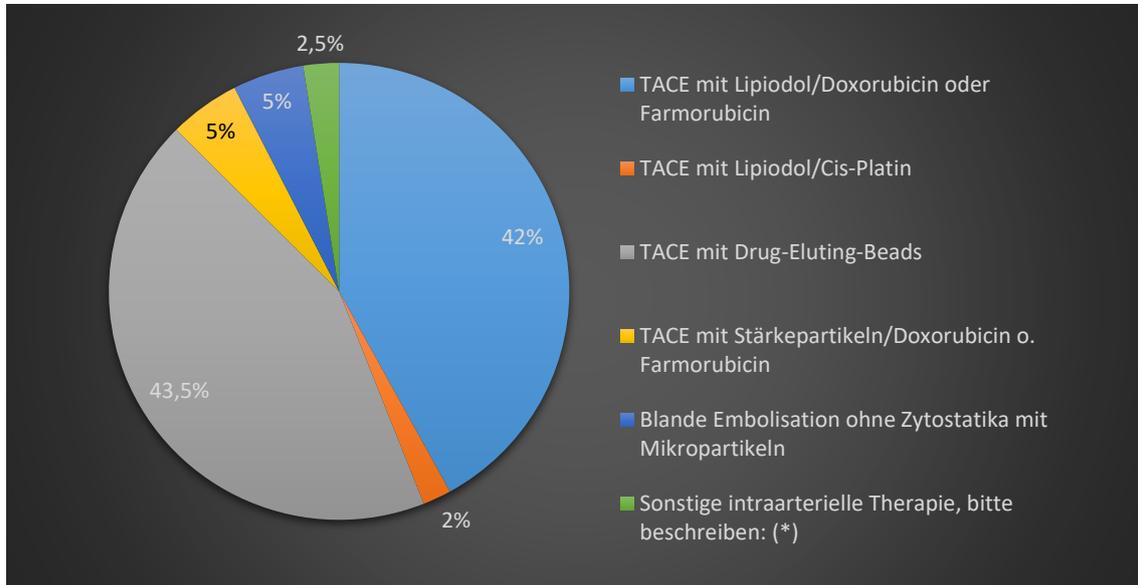


Abb. 5 Art der durchgeführten TACE.

Mit 43,5 bzw. 42% stellen die DEB-TACE und die cTACE mit Doxorubicin bzw. Epirubicin die am häufigsten eingesetzten Verfahren dar. Die DSM-TACE in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin wird genau so häufig wie die blande Embolisation mit Mikropartikeln ohne Zugabe eines Chemotherapeutikums in 5% der teilnehmenden Institute standardmäßig durchgeführt. In 2,5 % der teilnehmenden Institute werden individuelle Kombinationen eingesetzt. Die Kombination von Lipiodol als Embolisat und Cisplatin als Chemotherapeutikum wird in 2% der Institute als Standardverfahren eingesetzt (Niessen et al. 2013).

Dabei verwenden nur 31,3% der Kliniken ein einziges TACE-Protokoll. 34,4% verwenden genau 2 verschiedene TACE-Protokolle und wiederum 34,4 % der Kliniken verwenden mehr als 2 verschiedene TACE-Protokolle (Niessen et al. 2013).

3.3 TACE Protokoll.

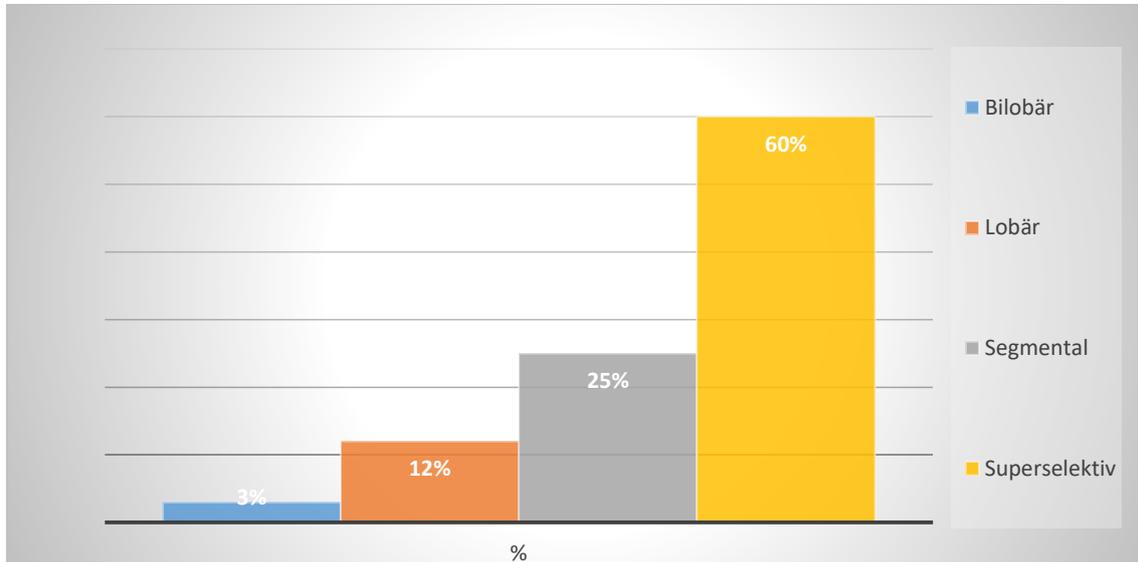


Abb. 6 Wie selektiv wird die transarterielle Chemoembolisation in Ihrem Institut durchgeführt?

In 60% der teilnehmenden Kliniken wird in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und des Befalls Musters eine superselektive Chemoembolisation, in 25% der Kliniken eine segmentale, in 12% der Kliniken eine lobäre und in 3% der Kliniken eine bilobäre Chemoembolisation bevorzugt (Niessen et al. 2013).

3.4 Bevorzugte Partikelgröße und Zeitabstände zwischen Interventionen.

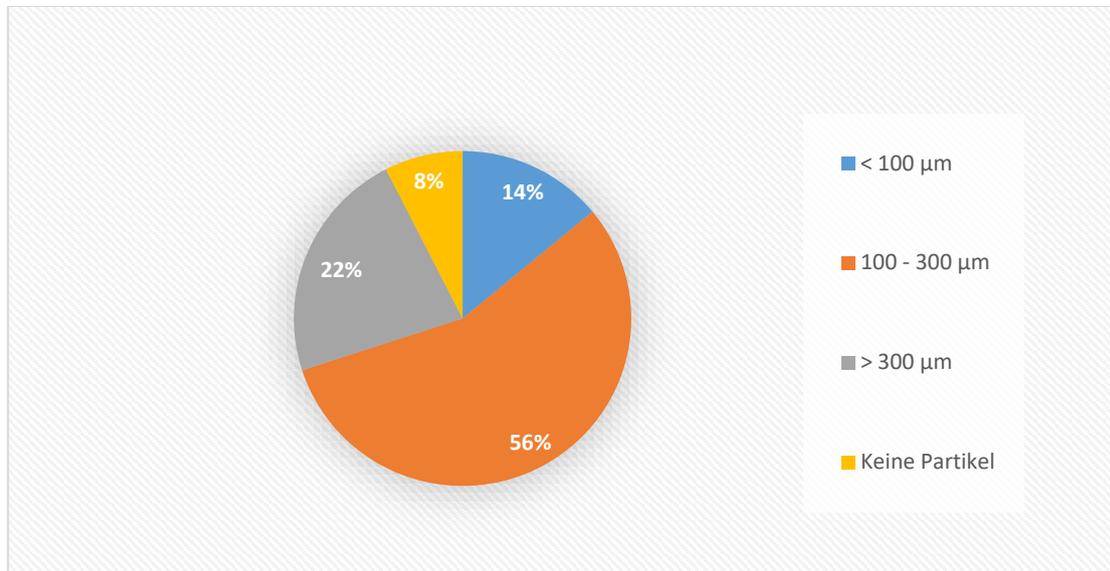


Abb. 7 Bevorzugte Partikelgröße.

Bezüglich der verwendeten Partikelgrößen werden in 56% der Fälle Partikelgrößen von 100-300 Mikrons verwendet. In 22,5% der Fälle werden größere Partikel mit einem Durchmesser von über 300 Mikrons eingesetzt (Niessen et al. 2013).

3.5 Zeitabstände und Anzahl der Behandlungen pro Patient.

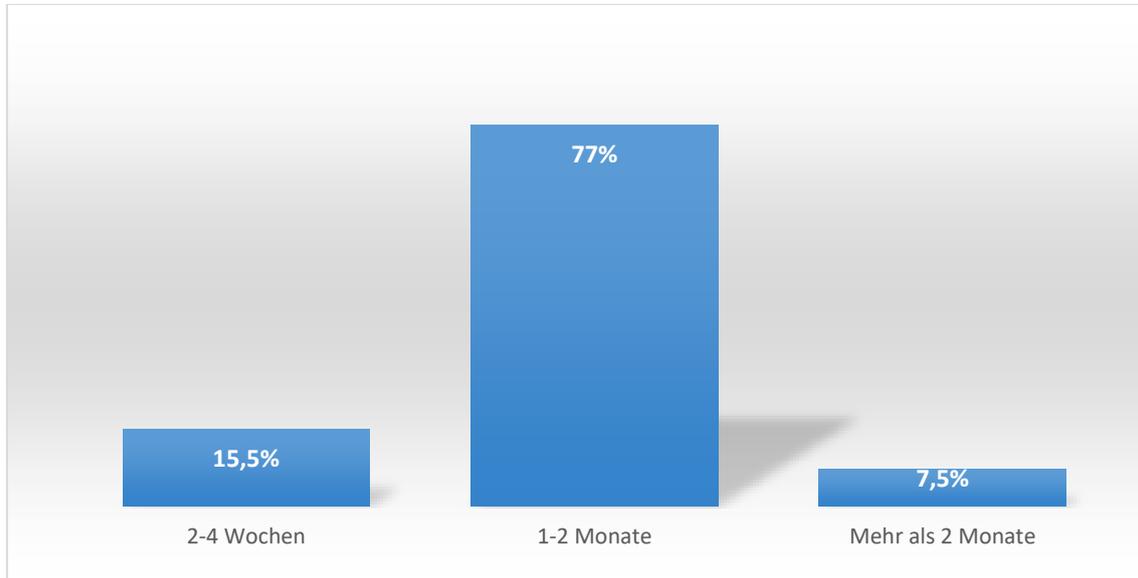


Abb. 8 Zeitabstände.

In den meisten Kliniken (77%) liegen die Zeitabstände zwischen 2 Interventionen bei persistierendem Tumornachweis im Bereich von 1-2 Monaten. In 15,5 % der Kliniken erfolgt die erneute Chemoembolisation bereits nach 2-4 Wochen, in 7,5% der Institute erst nach mehr als 2 Monaten (Niessen et al. 2013).

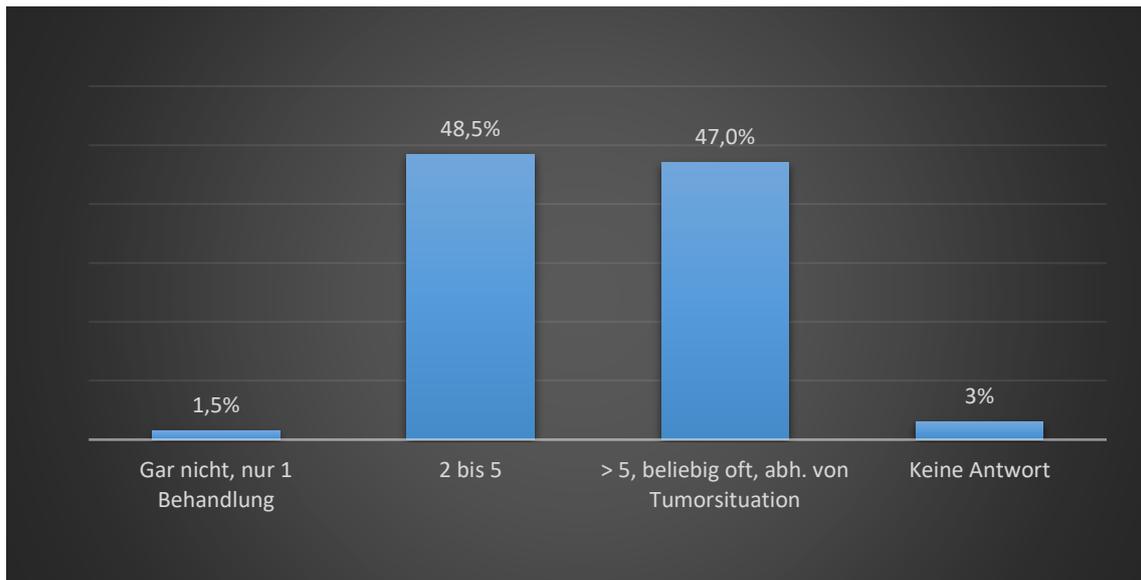


Abb. 9 Anzahl der Behandlungen pro Patient.

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient liegt in 48,5% der teilnehmenden Kliniken bei 2-5 Interventionen, in 47% der Kliniken auch bei mehr als 5 Interventionen pro Patient in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums. In 1,5% der Kliniken wird eine TACE nur einmal pro Patient durchgeführt, 3% der Befragten gaben hierzu keine Antwort (Niessen et al. 2013).

3.6 TACE Follow-up.

In 40 der teilnehmenden 96 Kliniken erfolgt ein Zwischenstaging nicht in festen Zeitabständen, sondern in Abhängigkeit der Anzahl der Interventionen. Dabei erfolgt in 25 Kliniken nach jeder TACE ein Zwischenstaging, in 5 Kliniken nach jeder zweiten TACE, in 7 Kliniken nach jeder dritten TACE und in drei Kliniken erst nach jeder vierten TACE.

In 56 Kliniken erfolgt das Zwischenstaging nach einem festen Zeitschema. Dabei erfolgt in 21 Kliniken ein Re-Staging nach einem Monat, in 14 Kliniken nach zwei Monaten und ebenfalls in 21 Kliniken nach drei Monaten.

3.7 TACE Studienbereitschaft.

Ein wiederkehrender Kritikpunkt zu Studien der TACE ist die starke Variabilität der TACE-Protokolle. 99% der teilnehmenden Kliniken wären grundsätzlich bereit, an einer multizentrischen Studie mit einem einheitlichen TACE-Protokoll, nach welchem mindestens 75% der Patienten behandelt werden sollten, teilzunehmen. Hierbei würden 84% der Befragten die TACE mit Medikament beladenen Partikeln als Standardprotokoll akzeptieren, 60% die cTACE mit Lipiodol und Doxorubicin oder Epirubicin, 29% die DSM-TACE mit Stärkepartikeln, 20% die blande Embolisation ohne Zytostatika und 19% die cTACE mit Lipiodol und Cisplatin. 6% der Befragten würden bevorzugt an Studien mit individuellen TACE-Protokollen wie Kombinationen aus Lipiodol, Doxorubicin und Cisplatin, Kombinationen aus Alkohol und Lipiodol oder Mikrosphären in Kombination von Chemotherapeutika teilnehmen (Niessen et al. 2013).

4. Diskussion.

In den letzten Jahren hat sich der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Algorithmus in Europa zur Bestimmung der geeigneten Therapie des HCC etabliert (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Es gelten dabei verschiedene Therapieoptionen je nach Krankheitsstadium.

Vor dem Hintergrund des breiten Indikationsspektrums für die Durchführung einer TACE und des immer größer werdenden TACE-Instrumentariums besteht aktuell Uneinigkeit darüber, welches TACE-Protokoll in welchem Erkrankungsstadium das ideale Verfahren darstellt, zumal sich in der bereits erwähnten Metaanalyse von Marelli et al. keine Chemoembolisations-verfahren als überlegenes Therapieprotokoll herauskristallisieren konnten. Dagegen besteht Einigkeit darüber, dass entsprechend der Tumorvaskularisation und Befallsmuster sowie in Abhängigkeit der Tumorlokalisation, die TACE so selektiv wie möglich erfolgen soll. Auch die Ergebnisse dieser, in Anbetracht der Beteiligungsquote von 61%, repräsentativen, bundesweiten Umfrage, belegen den Trend zur möglichst selektiven Applikation von Embolisat und Chemotherapeutikum.

Phase I/II Studien zeigten eine höhere Überlebensrate in Patienten mit Doxorubicin geladene Partikeln TACE Therapie, sowie eine niedrigere Toxizität (Varela et al. 2007, Malagari et al. 2008). Eine weitere Absicht dieser Studie ist der Vergleich des Einsatzes von DEB- TACE und cTACE hinsichtlich der Tumorprogression, der Nebenwirkungen und der 2 jährigen Überlebensrate. Diese Daten bestätigen die Sicherheit von DEB- TACE und zeigen, dass die Lebenserwartungen beziehend der aktuellen Selektionskriterien und Techniken besser als vorher berichtet worden sind. Eine 50 % Lebenserwartung über 4 Jahre muss beachtet werden, wenn eine vorgeschlagene Behandlung für Patienten, die in einem kontroversen Szenario passen, wie z.B. die mit ausgedehnten Kriterien für eine Transplantation oder Resektion für multifokale HCC (Malagari et al. 2008, Burrel et al. 2012).

Im Gegenteil zu den Ergebnissen von Malagari et al. und Burrel et al., wird in der Studie von Golfieri et al. kein signifikanter Unterschied zwischen DEB-TACE und cTACE für die Lebenserwartung gezeigt. Beide sind ähnlich in der Effektivität und Sicherheit, mit dem einzigen Vorteil, dass die DEB-TACE keine posttherapeutische abdominelle Schmerzen verursacht (Golfieri et al. 2014).

Zusammenfassend zeigte sich keine eindeutige Evidenz für cTACE oder DEB-TACE. Die PRECISION Studie hatte nur den Vorteil einer besseren Ansprechrate nach 6 Monate für die DEB-TACE, jedoch keine bessere Überlebensrate. Die Arbeit von Burrel et. al. und Malagari et. al. zeigten dagegen eine bessere Ansprechrate von nur 2 Monate und eine längerer Überlebensrate im Gegensatz zu der Arbeit von Llovet und Io von 2002. Eine Stufe 1 Evidenz zeigte sich nicht, also keine randomisierte Studie zwischen cTACE und DEB-TACE.

Allgemein wird die Kombination von Zytostatika und Embolisaten zur möglichst gleichzeitigen, intraarteriellen Applikation empfohlen, wobei das Tumorgewebe durch die TACE möglichst komplett devaskularisiert werden sollte. Die alleinige intraarterielle Chemotherapie wird allgemein nicht als sinnvoll erachtet, zumal in retrospektiven Fallserien bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC keine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine ausreichenden Daten über die Vorteile der adjuvanten Therapie mittels cTACE oder DEB-TACE nach einer Lebertransplantation (Llovet et al. 2002).

Für Doxorubicin-beladene Mikrosphären konnte eine Reduktion der systemischen Toxizität im Vergleich zur konventionellen TACE mit einer Lipiodol-Emulsion und nachfolgender Gelfoam-Partikelembolisation nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte gemessen am Grad der Tumordevaskularisation und Tumornekrose eine höhere Lokaleffektivität mit einem besseren Ansprechrate festgestellt werden (Otto et al. 2006).

Ob mit der neuen DSM-TACE mit temporärer Gefäßokklusion durch Stärkemikrosphären vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können, ist bisher noch nicht systematisch untersucht – es konnten jedoch für die DSM-TACE wachstumsverzögernde Effekte beim HCC nachgewiesen werden (Kirchhoff et al. 2006).

Die Ergebnisse dieser Umfrage spiegeln interessanterweise die aktuelle Datenlage wieder: Es gibt kein allgemein favorisiertes TACE-Protokoll bezüglich der verwendeten Materialien in Deutschland, auch wenn die DEB-TACE und die konventionelle cTACE mit Kombination aus Lipiodol und Chemotherapeutikum die am häufigsten verwendeten und favorisierten Protokolle darstellen.

Obwohl die TACE zu den häufigsten minimalinvasiven Tumortherapie zählt, herrscht Uneinigkeit über das genaue Prozedere im Hinblick auf die Art und Menge an Embolisat bzw. Zytostatikum, sowie keine einheitlichen Richtlinien für Nachsorgeuntersuchungen und periinterventionelle Begleittherapien (Niessen et al. 2013).

Grundsätzlich kann eine transarterielle Chemoembolisation nach initialem Therapieansprechen mehrfach durchgeführt werden. Das Therapieintervall zwischen zwei Interventionen kann in Abhängigkeit von Verträglichkeit und systemischen Nebenwirkungen des Chemotherapeutikums zwischen 4 Wochen und 3 Monaten liegen. Dabei sollte die TACE so lange wiederholt werden, bis die vollständige Devaskularisation sämtlicher Tumorherde erreicht ist. Die Fortsetzung der TACE ist dabei indiziert, falls nach initialem Therapieansprechen noch hypervaskularisierte HCC-Läsionen persistieren oder neue behandelbare HCC-Herde nach kompletter Respons aufgetreten sind (Niessen et al. 2013).

In der randomisierten Studie von Pitton et. al wurde die SIRT versus TACE mit DEB-TACE bei HCC verglichen. Diese randomisierte Studie zeigt im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS), das Progressions-freie Überleben (PFS) und den Progressionszeitpunkt (TTP) nach SIRT oder DEB-TACE bei HCC keine

statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das Gesamtüberleben betrug durchschnittlich 592 Tage nach SIRT versus 788 Tage nach DEB-TACE. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 180 Tage für SIRT und 216 Tage für TACE. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die Todesursachen waren Leberversagen (prädominant nach SIRT), Tumorprogression (prädominant nach TACE), kardiovaskuläre Komplikationen und nicht-konklusiv (Pitton et al. 2015).

Die Ergebnisse dieser Umfrage zeigen, dass bezüglich des Zeitpunkts wie auch der Anzahl der Re-Intervention unterschiedliche Behandlungsstrategien verfolgt werden. Während bei 77% der befragten Kliniken in dem meisten Fällen der Zeitpunkt der re-TACE zwischen 1 und 2 Monaten liegt, werden in 15,5% der Kliniken schon in kürzeren Zeitabständen nach 2-4 Wochen Re-Interventionen durchgeführt.

Bezüglich der Anzahl der Chemoembolisationen pro Patient erfolgt in den allermeisten der befragten Kliniken die Mehrfachbehandlung der Patienten mit TACE. Lediglich in nur 1,5% der Kliniken wird nur eine TACE pro Patient durchgeführt.

Den Ergebnissen dieser Umfrage zufolge planen zumindest 58% der befragten Kliniken ein Zwischenstaging zwischen 4 Wochen und 3 Monaten nach Intervention. Ob und inwieweit die 40 übrigen Kliniken in Deutschland in diesem Zeitfenster ein Re-Staging planen, lässt sich von diesen Daten zwar nicht ableiten, wohl aber, dass zumindest keine einheitlichen Standards zu Follow-up-Untersuchungen nach Chemoembolisationen bestehen.

Für die Bewertung des lokalen Ansprechens nach einer TACE werden die mRECIST-Klassifikation „modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (Lencioni und Llovet 2010) und die EASL-Klassifikation (European Association for the Study of the Liver) verwendet (Bruix et al. 2001). Eine Tumor Response wurde meist nach 3 Monaten mittels mRECIST ermittelt. Eine komplette Response wurde definiert als Verschwinden der

Kontrastmittelanreicherung in einer arteriellen Phase der Läsion. Eine partielle Response ist definiert als eine Reduzierung von 30 % des vaskularisierten Diameters einer Läsion. Eine progressive Erkrankung kann man definieren, wenn es eine Steigerung um 20 % des hypervaskularisierten Diameters einer Läsion ergibt. Eine Erkrankung wird als stabil definiert, wenn sie nicht in den Kriterien einer partiellen oder progressiven Erkrankung oder einer kompletten Respons eingeordnet werden kann (Lencioni et al. 2010).

Es gibt jedoch keine einheitliche Empfehlung, welches der verschiedenen Klassifikationssysteme, für die jeweils unterschiedlichen Anwendungen, Definitionen und Einschränkungen gelten, angestrebt werden soll. Sowohl bei Progress, bei gutem Therapieansprechen als auch bei Verschlechterung der Leberfunktion sollte eine Re-Evaluation der Therapie im Tumorboard diskutiert werden.

Erfreulicherweise signalisierten mit einer Ausnahme alle befragten Kliniken die Bereitschaft, an einer Multicenterstudie mit einem einheitlichen Therapieprotokoll teilzunehmen. Die favorisierten Protokolle sind dabei die DEB-TACE sowie die konventionelle TACE mit Lipiodol in Kombination mit einem Zytostatikum.

Das Ungleichgewicht der teilnehmenden Institute mit einem überproportional großen Anteil an Universitätskliniken sowie der alleinige Fokus der Umfrage auf die Chemoembolisation vor dem Hintergrund multimodaler Therapiekonzepte für das HCC bewirken eine eingeschränkte Aussagekraft. Dennoch gestattet diese Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (DeGIR) einen Überblick über den aktuellen Stand der TACE in Deutschland.

Die Ergebnisse dieser Umfrage zeigen die Heterogenität der derzeit gelebten Versorgungssituation zur radiologisch-interventionellen Behandlung des intermediären HCC mittels TACE in Deutschland. Trotz dieser Heterogenität haben sich die transarteriellen Therapien Dank ihrer klinischen Effektivität und Verträglichkeit für die Therapie des intermediären HCC allein oder in

Kombination mit der Thermoablation mit Recht positiv etabliert. Nicht zuletzt ist die Bereitschaft der deutschen Institute an prospektiven randomisierten Studien teilzunehmen als sehr positiv zu bewerten.

5. Zusammenfassung.

Vor dem Hintergrund des breiten Indikationsspektrums für die Durchführung einer TACE im Rahmen der Behandlung eines intermediären hepatozellulären Karzinoms und des immer größer werdenden TACE-Instrumentariums besteht aktuell keine Standard darüber, welches TACE-Protokoll in welchem Erkrankungsstadium das ideale Verfahren darstellt.

Allgemein wird die Kombination von Zytostatika und Embolisaten zur möglichst gleichzeitigen, intraarteriellen Applikation empfohlen.

Die Ergebnisse der Umfrage „Die transarterielle Chemoembolisation – Status quo in Deutschland“, April 2012, an den verschiedenen interventionell-radiologisch tätigen Zentren zeigen eine große Heterogenität der derzeit gelebten Versorgungssituation zur radiologisch-interventionellen Behandlung des intermediären HCC mittels TACE in Deutschland. Trotz dieser Heterogenität haben sich die transarteriellen Therapien Dank ihrer klinischen Effektivität und Verträglichkeit für die Therapie des intermediären HCC allein oder in Kombination mit der Thermoablation etabliert.

Trotz vielfach kritisierte Heterogenität der aktuell durchgeführten TACE-Protokolle in Deutschland besteht die Notwendigkeit einer strukturellen Richtlinie für das TACE-Therapieschema.

6. Literaturverzeichnis.

Allaf ME, Varkarakis IM, Bhayani SB, Inagaki T, Kavoussi, LR, Solomon SB. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radiofrequency ablation—initial observations. *Radiology* 2005; 237:366–70.

Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl.* 2003 May; 9(5):513-20.

Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch. Surg.* 2000; 135:657–62.

Birth M, Ittel TH, Pereira PL, 2010. Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Springer, p: 370-373.

Boucher E et al. (2002) Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 50(4): p. 305–8.

Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J. Pathol.* 1954; 30:969–77

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001 Sep; 35(3):421-43.

Bruix J, Sherman M, Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 Nov; 42(5):1208-36.

Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodríguez de Lope C, Tremosini S, Ayuso C, Llovet JM, Real MI, Bruix J. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2012 Jun; 56(6):1330–1335

Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann. Surg.* 2003 Sep; 238(3):315-21.

Chen HW, Lai EC, Zhen ZJ, Cui WZ, Liao S, Lau WY. Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Surg.* 2011; 9:188–91.

Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al.: Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *Journal of Medical Screening* 2003; 10: 204–9.

Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY, A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma, *Ann Surg.* 2006 Mar; 243(3):321-8.

Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jan; 10(1):25-34.

Cornberg, M., et al., Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline. *Z. Gastroenterol*, 2011. 49(7): p. 871-930.

Cun L, Ping L, Fangyi L, Yang W, Xin L, Zhiyu H, Changchun L, MWA Combined with TACE as a combined therapy for unresectable large-sized hepatocellular carcinoma, *Int. J. Hyperthermia*, November 2011; 27(7): 654–662.

Davila JA., et al., Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based Case Control stud. *Gut*, 2005. 54(4): p. 533-9.

EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*, 2012. 56(4): p. 908-43.

El-Khoueiry A, Sango B, You T, Croc Enzi T, Kudo M, Hsu C, Kim T-Y, Choo S-P, Trojan J, Welling TH, Meyer T, Kang Y-K, Yeo W, Chopra A, Anderson J, de la Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dasani H, Miler I, Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492–502.

Eurotransplant Manual – version 5.8; Feb. 2018; 11 – 12.

Facciorusso A., Di Maso M, Muscatiello N, Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *International Journal of. Hyperthermia* 2016; 1464-5157.

Fisher, RA., et al., Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and dropout from liver transplant waiting list. *Clin. Transplant*, 2004. 18(5): p. 502-12.

Gadahadh R, Valenti D, Aljiffry M, et al. Surgery and interventional radiology collaborate on combination therapy in hepatocellular carcinoma. *US Gastroenterology Hepatology Rev.* 2011 ;(7):44–9.

Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK on behalf of the Interventional Oncology Task Force and Standards Division, Society of Interventional Radiology. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2009; 20:3–8.

Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta A, Gandini G, Nani R, Gasparini D, Cucchetti A, Bolondi L, Trevisani F; Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma, *Br J Cancer.* 2014 Jul 15; 111(2):255-64.

Görich, J, *Interventionelle minimal-invasive Radiologie*, RRR-Thieme-Verlag, 2001.

Håkansson L, Håkansson A, Morales O, 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.

Herber, S, Schneider J, Brecher B, et al. TACE: Therapie des HCC vor Lebertransplantation – Erfahrungen. *Fortschr. Röntgenst* 2005; 177:681-690.

Ikeda M et al. (2005) A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103(4): p. 756–62.

Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, Schmitz A, Lutz J, Koch W, Tatsch K, Lubiensky A, Reiser MF, Helmberger T. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resinmicrospheres. *Eur. Radiol.* 2006.

Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.

Keßler DE, Pereira PL, Thermoablation, *Radiologie up2date* 1-2015, 59-73.

Kirchhoff TD, Rudolph KL, Layer G et al. Chemoocclusion vs chemoperfusion for treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 201–207

Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M, Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann. Surg.* 2007; 246:385–92.

Königsrainer I, Spangenberg HC, Berg CP, Nadalin S, Königsrainer A, Blum HE, Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom. *Gastroenterologie* 2009.4:513–515.

Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA, Jr., Abecassis MM, Haines KG, 3rd, Salem R. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J. Surg. Oncol.* 2006; 94:572-586.

Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ., Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer.* 1988 Aug 1; 62(3):479-83.

Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Yoon JH, Kim YJ, Han JK, Choi BI, Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as First-Line Treatment: Long-term Results and Prognostic Factors in 162 Patients with Cirrhosis, *Radiology: Volume 270: March 2014: 900-909.*

Lee J et al., Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004, 54(5): p. 385–90.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Leitlinienreport 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html, Mai 2013.

Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, Capria A, Tafi A, Conte PF, Bevilacqua G, Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients, *Cancer* 1995 Nov 15; 76(10):1737-46.

Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C., Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation, *Radiology.* 2005 Mar; 234 (3):961-7.

Lencioni R, de Baere T, Burrel M, Caridi JG, Lammer J, Malagari K, Martin RC, O'Grady E, Real MI, Vogl TJ, Watkinson A, Geschwind JF., Transcatheter

treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations., *Cardiovasc.Intervent. Radiol.* 2012 Oct; 35(5):980-5.

Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease.* 2010; 30(1):52–60.

Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, Paik SW, Reig M, Kim DY, Chau GY, Luca A, Del Arbol LR, Leberre MA, Niu W, Nicholson K, Meinhardt G, Bruix J. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J. Hepatol.* 2016 May; 64(5):1090-1098.

Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005; 54:1151–6.

Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J, Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial, *Lancet* 2002; 359: 1734–39.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, M.D., Blanc JF, Cosme de Oliveira A, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle P, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, M.D., Bruix J, M.D. for the SHARP Investigators Study Group: Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med* 2008; 359:378-390.

Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J, Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, *Hepatology.* 2002 May; 35 (5):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.

Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, Delis S, Gouliamos A, Kelekis D. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008; 31:269–280.

Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom, *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111(7): 101-6.

Manns MP, et al. (Hrsg.), Praxis der Hepatologie, 2016. DOI 10.1007/978-3-642-41620-0_161.

Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc: Intervent. Radiol.* 2007; 30: 6–25.

Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 Oct; 11(10):1242-51.

Marrero JA., et al., *NAFLD* may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 2002. 36(6): p. 1349-54.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N.Engl. J. Med.* 1996; 14: 34:693–699.

Mok KT, Wang BW, Lo GH, Liang HL, Liu SI, Chou NH, Tsai CC, Chen IS, Yeh MH, Chen YC. Multimodality management of hepatocellular carcinoma larger than 10cm. *J Am Coll Surg.* 2003 Nov; 197(5):730–738.

Molla N, AlMenieir N, Simoneau E, Aljiffry M, Valenti D, Metrakos P., Boucher LM, Hassanain M, The role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma, *Current Oncology.* 2014 Jun; 21(3): e480–e492.

Morimoto M et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; 116: 5452–5460.

Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann. Surg. Oncol.* 2005 May; 12(5):364-73.

Niessen C, Wiggermann P, Velandia C, Stroszczyński C, Pereira PL. Die transarterielle Chemoembolisation Status quo in Deutschland. *RöFo.* Nov. 2013; 185:1089-94.

Nishikawa et al.: Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology* 2011, 11:143.

Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M., Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in

cirrhosis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J. Gastroenterology* 2009; 104:514–524.

Otto G, Herber S, Heise Metal. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1260–1267.

Park SH et al. (2006) Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 6: p. 3. Published: 05 January 2006.

Peng, Z.W., et al., Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology*, 2012. 262(2): p. 689-700.

Pereira, PL, *Interventionelle Radiologie bei HCC, Hepatitis & more* 2009 (1):18-21.

Perkhofer L, Ettrich T, Behl S, Zipprich A, Waldschmidt D, Belle S, Wörns M, Michl P, Seufferlein T, Dollinger M. Sorafenib plus Doxorubicin versus Sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma (Soradox trial): final results of a prospective, randomized, open-label, multicenter phase IIB trial, *Z. Gastroenterol.* 2015; 53 - KG236.

Permpongkosol S, Nicol TL, Khurana H, et al. Thermal maps around two adjacent cryoprobes creating overlapping ablations in porcine liver, lung, and kidney. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007; 18:283–7.

Pitton MB, Kloeckner R, Wirth GM, Ruckes C, Eichhorn W, Woerns MA, Weinmann A, Otto G, Schreckenberger M, Dueber C, Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc: Intervent: Radiol.* 2015 Apr; 38(2):352-60.

Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous, ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl:* 2005; 11:1117–26.

Pompili. M, Francica. G, Ponziani. F.R, Lezzi. R, Wolfango. A., Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation, *World J Gastroenterol.* 2013; Nov 21; 19(43): 7515–7530.

Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IO, Wong J. Longterm prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J. Clin. Oncol.* 2000 Mar; 18(5):1094-101.

Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002 Mar; 235(3):373-82.

Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A critical reappraisal. *Ann. Surg.* 2000 Apr; 231(4):544-51.

Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J. Am. Coll. Surg.* 2002 May; 194(5):592-602.

Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d, l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology.* 1995 Nov-Dec; 52(6):487-91.

Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L, Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma, *World J. Hepatol.* 2015 May 18; 7(8): 1054–1063.

Robert Koch-Institut (Hrsg.): Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends, Berlin 2012

Salem R, Mazzaferro V, Sango B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges and clinical perspectives, *Hepatology.* 2013 Dec; 58(6): 10.1002/hep.26382.

Sarrazin C, et al., Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z. Gastroenterol.* 2010. 48(2): p. 289-351.

Schicho A, Pereira PL, Haimerl M, Niessen C, Michalik K, Beyer LB, Stroszczynski C, Wiggermann P. Transarterial chemoembolization (TACE) with degradable starch microspheres (DSM) in hepatocellular carcinoma (HCC): multi-center results on safety and efficacy, *Oncotarget.* 2017; 8:72613-72620.

Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J. Surg.* 1999; 23:109–13.

Seitz K. Quality of abdominal ultrasound. *Ultraschall in Med.* 2006. 27 (03) 217-219.

Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, Ikeda K, Inoue K. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2000 Sep 15; 89(6):1245–1251.

Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J. Gastroenterol.* 2008;103:914-21.

Shim JH, Park JW, Kim JH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008; 99:2037-44.

Singal, A., et al., Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2009. 30(1): p. 37-47.

Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA, Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 2010. 51(5): p. 1820-32.

Taieb J et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. *Cancer* 2003; 98(12): p. 2664–70.

Takami Y, Ryu T, Wada Y, Saitsu H. Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (mcn) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013 Mar; 20(3):332-41.

Tancredi T, McCuskey PA, Kan Z, Wallace S. Changes in rat liver microcirculation after experimental hepatic arterial embolization: Comparison of different embolic agents. *Radiology.* 1999 Apr; 211(1):177–181.

Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M., Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases, *Cancer.* 2005 Mar 15; 103 (6):1201-9.

Trevisani, F., et al., Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001. 34(4): p. 570-5.

Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolisation of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007; 46:474–481.

Vigrain V et al.: SARAH: A randomised controlled trial comparing efficacy and safety of selective internal radiation therapy (with yttrium-90 microspheres) and sorafenib in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *ICL* 2017.

Welzel TM, et al., Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*, 2011. 54(2): p. 463-71.

www.nexavar.com/home/unique-multiknase-inhibitor/

Xiáng Yì, Wáng J, De Baere T, Idée JM, Ballet S, Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences, *Chin J Cancer Res*. 2015 Apr; 27(2): 96–121.

Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, Shiraki K, Nakano T, Ikoma J, Adachi Y, Takeda K. Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Treatment response based on tumor size and morphology. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2002 Dec; 13(12):1225–1232.

Yang TS et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc. Clin. Oncol*. 2003; 22: p. 336a.

Zhang BH, Yang BH, and Tang ZY, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res. Clin. Oncol*, 2004. 130(7): p. 417-22.

Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, et al. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001 Apr 15; 91(8):1479-86.

Zoli, M., et al., Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1996. 78(5): p. 977-85.

7. Erklärung zum Eigenanteil.

Die Konzeption des Studienaufbaus erfolgte gemeinsam durch mich, Carlos Velandia, und meinen Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. P. L. Pereira. Teil der Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht: „ Die transarterielle Chemoembolisation Status quo in Deutschland “. Niessen C, Wiggermann P, Velandia C, Stroszczyński C, Pereira P.L. RöFo. Nov. 2013; 185:1089-94. Die Realisierung und Durchführung der Befragung wurde von der DeGIR und der Deutschen Röntgengesellschaft unterstützt.

Die Datenanalyse der Umfrage, die Diskussion und sämtliche Abbildungen habe ich selbstständig durchgeführt.

Die für diese Arbeit erforderliche Literaturrecherche erfolgte teilweise selbstständig, ergänzende Literaturvorschläge wurden mir von meinem Betreuer zur Verfügung gestellt.