

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

PROGNOSEFAKTOREN UND STAGING DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS



Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät

vorgelegt von

Dr. med. Mark op den Winkel

aus Basel

2023

WIDMUNG

Für Juli, Leon und Marie

Dr. med. Mark op den Winkel

INHALTSVERZEICHNIS

I. HABILITATIONSSCHRIFT

A. Zusammenfassung.....	4
B. Übersicht der Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift.....	22

II. ERGÄNZENDE UNTERLAGEN

A. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen...	24
B. Erklärungen.....	31

ZUSAMMENFASSUNG

Dr. med. Mark op den Winkel

PROGNOSEFAKTOREN UND STAGING DES HEPATOZELLULÄREN KARZINOMS

*Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeiten für das
Fachgebiet*

Einleitung

Im Jahr 2020 wurden weltweit über 900.000 Leberkrebs-Fälle neu diagnostiziert [Ferlay et al., 2020]. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) macht etwa 85% dieser Tumoren aus und stellt somit das häufigste lebereigene Malignom dar [Sung et al., 2021]. Weltweit betrachtet handelt es sich um die dritthäufigste Krebs-bedingte Todesursache, die schlechte Prognose wird durch die niedrige Incidence-to-Mortality Ratio belegt [Sung et al., 2021]. Die höchsten HCC-Inzidenzraten finden sich in Ostasien und Nordafrika. Obwohl das HCC in Europa seltener auftritt, hat es auch hier eine große klinische Bedeutung [Galle et al., 2018]. Es handelt sich um ein komplexes Tumorgeschehen, da das HCC meist auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung entsteht [Galle et al., 2018; Marrero et al., 2018]. Therapeutische Optionen mit kurativem Ansatz umfassen die Resektion, Lebertransplantation (LTX) und lokal ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA). Transarterielle Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT) sowie systemische Therapien wie Atezolizumab plus Bevacizumab oder Sorafenib gehören zu den Therapieformen, die bei Patienten außerhalb des kurativen Settings zum Einsatz kommen [Heimbach et al., 2018; Reig et al., 2022]. Die Auswahl der jeweils geeignetsten Therapie für einen Patienten hängt allgemein von der Tumorausdehnung, der Leberfunktion und dem Allgemeinzustand ab. Zwar konnte in der westlichen Welt vornehmlich durch die Implementierung von Screening-Programmen für HCC-Risikogruppen [Heimbach et al., 2018; S3-Leitlinie, 2021] eine Verbesserung des Überlebens dokumentiert werden [De Toni et al., 2020]. Dennoch können die meisten Patienten bei Erstdiagnose weiterhin keiner potenziell kurativen Therapie mehr zugeführt werden [Marrero et al., 2018; Galle et al., 2018; De Toni et al., 2020].

Wird bei einem Patienten die Diagnose HCC gestellt, wird im nächsten Schritt eine Tumorklassifikation angewendet, welche eine Prognoseabschätzung ermöglicht [S3-Leitlinie,

Dr. med. Mark op den Winkel

2021]. El-Serag et al. postulieren, dass die konsequente Verwendung von Staging Systemen und Therapiealgorithmen bei der Behandlung von HCC-Patienten die Prognose verbessern kann [El-Serag et al., 2011]. Das Staging von Patienten mit HCC gestaltet sich jedoch im Vergleich zu anderen soliden Tumorentitäten sehr kompliziert. Dies liegt an der meist zugrundeliegenden Leberzirrhose, die einen eigenständigen, zum Teil sogar dominanten Einfluss auf die Prognose der HCC-Patienten hat [Marrero et al., 2018; Galle et al., 2018; De Toni et al., 2020]. Das bei vielen anderen soliden Tumoren etablierte TNM-System berücksichtigt diesen Umstand nicht in ausreichendem Maße [Amin et al., 2017] und ist speziell für die etwa 70% der HCC-Patienten in nicht-operablen Stadien nicht ideal. Seit der Einführung des ersten mehrdimensionalen HCC-Staging Systems im Jahr 1985 [Okuda et al., 1985] wurden zahlreiche weitere Systeme entwickelt, welche unterschiedliche Leberfunktionsparameter berücksichtigen [Llovet et al., 1999; Chevret et al., 1999; CLIP Investigators, 2000; Kudo et al., 2003; Johnson et al., 2017]. Bislang hat sich keines dieser Staging Systeme global durchsetzen können, was auch an geografischen Besonderheiten des HCC liegt. So sind Patienten in Asien mit dem Hauptrisikofaktor Hepatitis B in der Regel jünger und bei Erstdiagnose weiter fortgeschritten als Patienten in der westlichen Welt, in der bezüglich der Ätiologie vor allem Hepatitis C und Alkohol dominieren [Galle et al., 2018]. Ein Staging System sollte obligat verschiedene Prognosegruppen identifizieren und diese mit evidenzbasierten Therapieempfehlungen verknüpfen [Reig et al., 2022]. Das etablierte HCC Staging System, das diese beiden Voraussetzungen erfüllt und von den großen US-Amerikanischen und Europäischen hepatologischen Gesellschaften AASLD und EASL propagiert wird [Marrero et al., 2018; Galle et al., 2018], ist die Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikation (BCLC) [Llovet et al., 1999]. Das BCLC-System wird in unregelmäßigen Abständen an neue Erkenntnisse angepasst und der evidenzbasierte Therapiealgorithmus aktualisiert, zuletzt im Jahr 2022 [Reig et al., 2022]. Die aktuelle Version unterscheidet die fünf Stadien 0 und A-D. Waren die evidenzbasierten therapeutischen Optionen in den einzelnen Stadien in den früheren BCLC-Versionen mangels Alternativen noch überschaubar (z.B. TACE im intermediären Stadium B und Sorafenib im fortgeschrittenen Stadium C) [Fornier A et al., 2018], so hat sich der Therapiealgorithmus zuletzt durch neue Erkenntnisse und vor allem massive Fortschritte im Bereich der systemischen Therapie stark differenziert [Reig et al., 2022].

Diese Fortschritte führen zu einer größeren Auswahl, gleichzeitig aber auch zu einer zunehmenden Komplexität bei der Therapiewahl. Die Entwicklung von therapiespezifischen

Prognosescores wurde angeregt [Vauthey et al., 2010, Bruix et al.; 2021], um die Prognosestellung und Therapieentscheidungen zu vereinfachen. Die Identifizierung von relevanten Prognosefaktoren der unterschiedlichen Therapie-Subgruppen ist insbesondere in den heterogenen intermediären und fortgeschrittenen Stadien von großer klinischer Relevanz, da viele Patienten erst in diesen Stadien diagnostiziert werden [De Toni et al., 2020].

Teilprojekte und Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

HCC-Studien

Ab dem Jahr 2005 wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des LMU Klinikums eine Studienzentrale für hepatobiliäre Tumoren aufgebaut. Hier konnte der Habilitand sich mit der Arbeitsgruppe an mehreren Studien im Bereich des intermediär- bis fortgeschrittenen HCCs beteiligen. So erfolgte durch die Ergebnisse der SHARP Studie die Zulassung von Sorafenib als erste systemische Therapie für das HCC [Llovet et al., NEJM 2008]. Mit der SIRTACE- [Kolligs et al., 2015], der SOKRATES- [Erhardt et al., 2014] und SORAMIC-Studie [Ricke et al., 2019] folgten Beiträge zu transarteriellen Verfahren. Diese und weitere klinische und wissenschaftliche Aktivitäten führten zu einer Zunahme der HCC-Patientenzahlen am LMU Klinikum und der Aufbau einer HCC-Datenbank für die Bearbeitung von weiteren klinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen wurde vorangetrieben.

Charakterisierung einer nicht selektierten HCC-Kohorte und Validierung etablierter Staging Systeme

Trotz der AASLD und EASL-Empfehlung, gab es wiederholt Hinweise, dass das BCLC-System Limitationen in Bezug auf die Prognosegüte vor allem bei nicht-chirurgischen Patienten aufweist [Huitzil-Melendez et al., 2010]. In einem ersten Schritt unserer Untersuchungen erfolgte daher die Validierung der etablierten Staging Systeme in einer großen nicht selektierten HCC-Kohorte der LMU (n=405) [op den Winkel et al., 2012]. Es handelte sich hierbei um eine typische westliche HCC-Kohorte, ätiologisch dominierten bei einem Großteil (68.4%) der Patienten Alkohol und Hepatitis C, eine Leberzirrhose lag bei 83.7% der Patienten vor. Das gesamte Spektrum möglicher HCC-Präsentationsformen [Reig et al., 2022] war vertreten und reichte von kleinen Tumoren in einer nicht-zirrhosischen Leber bis zu massiv fortgeschrittenen Tumoren inklusive vaskulärer und extrahepatischer Beteiligung in einer dekompensierten Child C Leberzirrhose. Das overall Survival (OS) der gesamten Kohorte lag bei 18.1 Monaten,

lediglich 24% der Patientin erhielten eine potenziell kurative Therapie (LTX, Resektion, RFA). Insgesamt sieben etablierte HCC-Staging Systeme wurden auf das HCC-Kollektiv angewendet. Mit dem Akaike Information Criterion (AIC) und dem concordance-index (c-index) stehen etablierte statistische Methoden zur Bestimmung der Qualität von Prognosesystemen zur Verfügung [Harrell et al., 1984; Akaike et al., 1974]. Es zeigte sich, dass BCLC tatsächlich hinsichtlich der prognostischen Güte anderen Staging Systemen wie CLIP [CLIP Investigators, 2000] unterlegen ist.

ENTWICKLUNG VON THERAPIESPEZIFISCHEN PROGNOSESCORES

Staging Systeme wie BCLC oder CLIP, die die komplette Spannweite der möglichen klinischen, laborchemischen und tumorbezogenen Präsentationsformen des HCCs erfassen, sind auch im Zeitalter der Tumorboard-basierten individuellen Entscheidungen wertvolle Tools bei der Konzeptualisierung von Therapieoptionen. So empfiehlt der an BCLC gekoppelte Therapiealgorithmus evidenzbasiert eine TACE bei Patienten im intermediären Stadium B oder eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium C [Llovet et al., 1999; Reig et al., 2022]. Ob die meist in inhomogenen HCC-Kollektiven entwickelten, etablierten Staging Systeme jedoch die für die einzelnen Therapie-Subgruppen relevanten Prognosefaktoren überhaupt berücksichtigen, ist nicht bekannt. Daher wurde sowohl für den klinischen Einsatz als auch für die Stratifizierung in Studien die Entwicklung von therapiespezifischen HCC-Prognosescores gefordert [Vauthey et al., 2010]. Unsere Hypothese war, dass derartige, in homogenen Kollektiven entwickelte Scores in Bezug auf die Prognosegüte in den Therapie-Subgruppen den etablierten Systemen überlegen sein müssten.

Entwicklung und externe Validierung des Munich-TACE Scores

Die TACE ist eine etablierte HCC-Therapie im palliativen Setting mit nachgewiesener Verbesserung des Überlebens [Llovet et al., 2003] und stellt die häufigste HCC First-Line Therapie in Europa und den USA [Park et al., 2015] dar. Sie wird vom BCLC-Therapiealgorithmus im intermediären Stadium B empfohlen [Reig et al., 2022], in der klinischen Realität jedoch auch außerhalb vom BCLC B eingesetzt [Sangiovanni et al., 2016]. Mehrere Studien haben eine suboptimale prognostische Güte von BCLC für TACE-Patienten aufgezeigt [Cho et al., 2008]. Mit dem Ziel die relevanten Prognosefaktoren für diese wichtige HCC-Therapiesubgruppe zu identifizieren, wurde ein möglichst homogenes TACE-Kollektiv analysiert [op den Winkel et al., 2018]. Lediglich Patienten, die eine TACE als First-Line

Therapie erhielten (n=186), wurden dabei berücksichtigt. 109 der 186 Patienten erhielten die TACE außerhalb von BCLC B, vor allem Stadium C war stark vertreten (41.9%). BCLC B und C wiesen kein signifikant unterschiedliches Überleben auf (p=0.95). In der multivariaten Analyse konnten wir mit Bilirubin, INR, CRP, Kreatinin, AFP und der Tumorausdehnung sechs unabhängige Prognosefaktoren identifizieren, auf deren Basis der Munich-TACE Score (M-TACE) entwickelt wurde. M-TACE stratifiziert die TACE-Patienten in drei Gruppen mit signifikant unterschiedlichem Überleben und zeigte, verglichen mit den etablierten HCC Staging Systemen sowie mit zwei anderen TACE-spezifischen Scores [Kadalayil et al., 2013; Hücke et al., 2014], eine überlegene prognostische Güte. M-TACE konnte im nächsten Schritt auch in einem unabhängigen TACE-Kollektiv des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (n=71) erfolgreich extern validiert werden [op den Winkel et al., 2018]. Unsere Beobachtungen zeigen somit, dass die Allokation zur TACE-Therapie durch BCLC suboptimal ist. Parameter, die zum Teil im BCLC-System nicht berücksichtigt sind, beeinflussen die Prognose der TACE-Patienten.

Die gute Performance des M-TACE Scores ist nicht allein dadurch zu erklären, dass er primär in der Kohorte getestet wurde, in der er entwickelt wurde (Problem des “Overfittings” von Prognosemodellen [Collette et al., 2008]), da M-TACE auch in einer unabhängigen Kohorte besser abschnitt [op den Winkel et al., 2018]. Das suboptimale Abschneiden der etablierten Staging Systeme in einer homogenen Therapie-Subgruppe kann primär durch den bekannten Nachteil nicht selektiver Prognosemodelle erklärt werden [Marasco et al., 2021]. Sie wurden in breiten HCC-Kohorten entwickelt, die nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit der jeweiligen spezifischen Therapie enthalten und somit die relevanten Prognosefaktoren nicht ausreichend berücksichtigen. Nichtsdestotrotz ist die Prognosegüte eines Scores neben den von ihm berücksichtigten Prognosefaktoren auch von der Stratifizierung abhängig [Altman et al., 2000]. Ein möglicher zusätzlicher Faktor, warum die etablierten Staging Systeme weniger gut als M-TACE abschnitten, könnte daher auch sein, dass ihre Stadien nicht an das TACE-Kollektiv adaptiert sind. Durch ein in einer weiteren Arbeit [op den Winkel et al., 2019] vorgenommenes „Rearrangement“ der einzelnen Stadien resultierte eine optimale Stratifizierung. Sämtliche Stadien der Staging Systeme wiesen nun bei Anwendung auf das TACE-Kollektiv ein signifikant unterschiedliches OS auf. Dies führte bei einigen Staging Systemen zu einer Verbesserung der AIC- und c-index Werte, das M-TACE Niveau erreichten sie aber nicht. Mittels einer weiteren etablierten Methode zur Optimierung von Scores [Kinoshita et al., 2014] wurde durch die Hinzunahme des Prognoseparameters mit der höchsten

Hazard Ratio (CRP) zum besten rearrangierten Score (CLIP) eine weitere Verbesserung der Prognosegüte erreicht, jedoch erneut ohne die AIC und c-index-Werte von M-TACE zu erreichen [op den Winkel et al., 2019]. Unsere Daten legen nahe, dass M-TACE nicht durch modifizierte Versionen der etablierten Staging Systeme ersetzt werden kann.

Entwicklung und externe Validierung des Munich-SIRT Scores

Neben der TACE existiert mit der selektiven internen Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, eine weitere transarterielle Therapieoption. Für das intermediäre Stadium B empfiehlt BCLC unter evidenzbasierten Gesichtspunkten die TACE [Reig et al., 2022]. Einige Autoren propagieren jedoch die SIRT als First-Line transarterielle Behandlungsmodalität [Salem et al., 2018]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie kann für Patienten im intermediären Stadium basierend auf einer individuellen Tumorboardempfehlung statt einer TACE auch eine SIRT durchgeführt werden [S3-Leitlinie, 2021]. Die SIRT kann mit höherer Sicherheit als die TACE auch beim Vorliegen einer Pfortaderthrombose durchgeführt werden [Mazzaferro et al., 2013]. Lediglich kleine randomisierte Studien haben die SIRT mit der TACE verglichen [Kolligs et al., 2015], eine Metaanalyse fand keinen Unterschied im Überleben [Casadei et al., 2018]. Im BCLC-Update von 2022 wird die SIRT basierend auf den Daten der LEGACY Studie [Salem et al., 2021] ferner als Option bei Patienten mit singulärem HCC-Herd <8 cm erwähnt, sofern Resektion, LTX oder Ablation nicht in Frage kommen. Trotz dieser zunehmenden Empfehlungen ist die aufwändige SIRT, die eine Zusammenarbeit von interventioneller Radiologie und Nuklearmedizin erfordert, im Gegensatz zur weit verbreiteten TACE vergleichsweise wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten. Gegenüber der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Standardtherapie im Stadium BCLC C (Sorafenib), wurde die SIRT in zwei großen randomisierten Studien (SARAH und SIRveNIB) getestet [Vilgrain et al., 2017; Chow et al., 2018]. Im Wesentlichen zeigten diese eine bessere Verträglichkeit und Tumorkontrolle, jedoch keinen Überlebensvorteil für die SIRT. Da beide Studien kein non-Inferiority Design aufwiesen, gibt es bislang keine evidenzbasierte Empfehlung in diesem Setting [Reig et al., 2022]. Somit bleibt die Rolle der SIRT neben den von BCLC empfohlenen Standardtherapien unklar und die aktuelle EASL-Guideline fordert die Identifizierung von HCC-Subgruppen, die von dieser Therapie profitieren [Galle et al., 2018]. Ein SIRT-spezifischer Prognosescore könnte dabei hilfreich sein. In einem Kollektiv von 72 SIRT-Patienten wurde der Munich-SIRT Score (M-SIRT) entwickelt. Dieser basiert auf den drei im SIRT-Kollektiv identifizierten, multivariat signifikanten Prognoseparametern AFP, Albumin

und Alkalische Phosphatase. M-SIRT zeigte im Vergleich mit den etablierten Scores eine insgesamt überlegene prognostische Performance und wir konnten ihn in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor Sangro in einem 128 Patienten großen SIRT-Kollektiv der Universitätsklinik Pamplona, Spanien validieren [op den Winkel et al. 2021]. In beiden Kollektiven stratifizierte M-SIRT die Patienten in 3 Gruppen mit signifikant unterschiedlichem Überleben und wies eine bessere Prognosegüte als BCLC auf. M-SIRT kann als der erste prätherapeutische SIRT-spezifische Prognose score mit erfolgreicher externer Validierung angesehen werden. Der Vorteil des Scores besteht dabei in seiner einfachen klinischen Anwendbarkeit, da er ausschließlich routinemäßig erhobene Laborparameter berücksichtigt. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass die einzigen Scores abgesehen von M-SIRT, die bei der Anwendung auf das SIRT-Kollektiv signifikante Überlebensunterschiede in allen ihren Stadien zeigten, die beiden TACE-spezifischen Scores STATE und M-TACE [Hucke et al, 2013; op den Winkel et al., 2018] waren. Auch der nach M-SIRT bezüglich der prognostischen Güte (c-index und AIC) zweitbeste Score (HAP) [Kadalayil et al., 2013] war ein TACE-spezifischer Score. Somit liegt die Vermutung nahe, dass für die beiden wichtigsten transarteriellen Verfahren ähnliche Prognosefaktoren relevant sind.

Entwicklung und externe Validierung des Munich-Sorafenib Evaluation Scores

Patienten mit ausreichender Leberfunktion, die keiner kurativen oder lokoregionären Therapie mehr zugeführt werden können (v.a. BCLC C), können gemäß BCLC mit Sorafenib behandelt werden, einem oralen Multikinase Inhibitor mit antiproliferativer und antiangiogenetischer Wirkung. Für fast eine Dekade war Sorafenib die einzige evidenzbasierte und zugelassene systemische Therapieoption für das HCC [Llovet et al., 2008; Cheng et al., 2009]. In den letzten Jahren jedoch haben eine ganze Reihe von neu zugelassenen Therapien im First- und Second-Line Setting die therapeutischen Optionen, aber gleichzeitig auch die Komplexität der Therapieentscheidungen erhöht [Reig et al., 2022]. Die Rolle von Sorafenib in dieser dramatisch veränderten Therapielandschaft ist unscharf definiert. Sorafenib kann weiter im First-Line Setting indiziert sein, wenn der neue First-Line Standard Atezolizumab plus Bevacizumab [Finn et al., 2020] z.B. wegen Immunsuppression nach LTX, stattgehabter Varizenblutung oder schweren Autoimmunerkrankungen kontraindiziert ist [Reig et al., 2022]. Ein möglicher Vorteil von Sorafenib, verglichen mit der non-inferior First-Line Alternative Lenvatinib [Kudo et al., 2018], ist die längere klinische Erfahrung mit Sorafenib und dass

Second-Line Therapien mit Wirksamkeit nach First-Line Sorafenib-Versagen oder Intoleranz existieren (Regorafenib [Bruix et al., 2017], Cabozantinib [Abou-Alfa et al., 2018], Nivolumab [El-Khoueiry et al., 2017] und Ramucirumab [Zhu et al., 2015]). Auch unter Berücksichtigung der Toxizität und der finanziellen Kosten ist die Identifizierung der HCC-Subgruppen, die von Sorafenib profitieren, von großer Bedeutung [Marasco et al., 2021]. Ein aktuelles EASL-Positionspapier zur systemischen HCC-Therapie regt die therapiespezifische Subgruppen-Identifizierung auch deshalb an, da die stark zunehmende Zahl an systemischen Therapieoptionen inklusive Kombinationstherapien einen Head-to-Head Vergleich und eine valide Analyse von Therapiesequenzen fast unmöglich macht [Bruix et al., 2021]. In unserem Sorafenib-Kollektiv sollten Prognosefaktoren identifiziert und für die Konstruktion eines Sorafenib-spezifischen Prognosescores genutzt werden. In einer retrospektiven Analyse von 108 Sorafenib Patienten des LMU-Klinikums gelang die Identifizierung von 3 unabhängigen, multivariat signifikanten Prognosefaktoren: Aszites ($p < 0.0001$; HR 2.923), Tumorlast $\geq 50\%$ des Lebervolumens ($p = 0.0033$; HR 1.946) und GOT ($p < 0.0001$; HR 1.716). Basierend auf den drei Parametern wurde der Munich-Sorafenib Evaluation Score (M-SE) konstruiert, ein Punktescore, der 3 signifikant unterschiedliche Prognosegruppen stratifiziert [op den Winkel et al., 2022]. M-SE übertraf die etablierten Staging Systeme in der Prognoseabschätzung gemessen am c-index und AIC. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen unter der Sorafenib Therapie identifiziert, deren Auftreten mit einem besseren Überleben vergesellschaftet war. Sowohl für das Hand-Fuß-Syndrom ($p < 0.0001$) als auch für die Diarrhoe ($p = 0.011$) ist dieses Phänomen bereits in der Literatur beschrieben [Wang et al., 2018]. Eine Berücksichtigung dieser Parameter in einem prä-therapeutischen Prognosescore wie M-SE ist jedoch naturgemäß nicht sinnvoll. Im nächsten Schritt wurde der M-SE Score im Sorafenib-Arm der prospektiven multizentrischen randomisierten SORAMIC Studie validiert [Ricke et al., 2019]). M-SE zeigte sich auch hier mit signifikanter prognostischer Bedeutung und war BCLC sowie weiteren HCC-Prognosescores wie ALBI überlegen. Somit scheint der M-SE Score, der in einer Real-World Sorafenib Kohorte entwickelt wurde, auch in einer aus einer multizentrisch prospektiv randomisierten Studie stammenden westlichen HCC-Kohorte zu funktionieren. Ein besonderer Vorteil von M-SE ist die leichte klinische Anwendbarkeit, da er ausschließlich Parameter berücksichtigt, die bei HCC-Patienten routinemäßig erhoben werden.

KOMBINATIONSTHERAPIEN

Sorafenib in Kombination mit transarteriellen lokalen Verfahren

Bislang sind die HCC-Behandlungsalgorithmen stark auf Monotherapien fokussiert [Reig et al., 2022]. Für Patienten im Stadium BCLC C mit Metastasen wird im BCLC-Therapiealgorithmus eine systemische Therapie empfohlen [Forner A et al., 2018; Reig et al., 2022]. Die Prognose von Patienten mit Metastasen ist generell schlecht, jedoch versterben die Patienten meist an dem intrahepatischen Progress mit Leberversagen und nicht an extrahepatischen Manifestationen [Uka et al., 2007]. Unsere Hypothese war daher, dass eine zusätzliche lokale Therapie mittels TACE oder SIRT das Überleben der Patienten verbessern könnte. In einer retrospektiven Analyse des overall Survivals (OS), der Time to Progression (TTP) und der Disease Control Rate (DCR) wurden 16 mit einer Kombinationstherapie behandelte Patienten mit 21 „gematchten“ Patienten verglichen, die lediglich eine Sorafenib Monotherapie erhielten. OS (25 vs. 11 Monate), TTP und DCR waren jeweils in der Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant besser [Schmidt[§] und op den Winkel[§] et al., 2014 ^{§geteilte Erstautorenschaft}]. In einer weiteren retrospektiven Studie untersuchten wir gemeinsam mit den HCC-Zentren der Charité und des Universitätsklinikums Frankfurt die Kombination von TACE und Sorafenib im fortgeschrittenen Stadium BCLC C mit extrahepatischen Metastasen und/oder Gefäßinfiltration [Koch et al., 2021]. Hierbei legte die Analyse der Kohorte von 210 Patienten nahe, dass sorgfältig ausgewählte Patienten von der Kombinationstherapie profitieren könnten. Das OS war verglichen mit Patienten mit Sorafenib- bzw. TACE-Monotherapie signifikant besser. Diese Beobachtung konnte bislang in randomisierten Studien mit westlichen Kollektiven im intermediären HCC-Stadium nicht bestätigt werden [Lencioni et al., 2016; Meyer et al., 2017]. Die unter anderem an unserem Zentrum durchgeführte prospektive multizentrische randomisierte SORAMIC Studie zeigte für die Kombinationstherapie SIRT plus Sorafenib ebenfalls kein signifikant besseres OS im Vergleich zur Sorafenib-Monotherapie [Ricke et al., 2019]. In asiatischen Kollektiven durchgeführte Studien zeigten kürzlich jedoch einen Benefit für Kombinationstherapien. Kudo et al. publizierten 2020 die Ergebnisse der japanischen TACTICS Studie, in der durch die TACE plus Sorafenib Kombinationstherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur TACE-Monotherapie im intermediären HCC-Stadium gezeigt werden konnte [Kudo et al., 2020]. Ebenfalls in einem asiatischen Kollektiv konnte ein verbessertes OS im fortgeschrittenen

Stadium für die Kombination TACE plus Lenvatinib vs. Lenvatinib gezeigt werden [Peng et al., 2022].

Die vormals streng gezogenen Grenzen zwischen lokoregionären (BCLC B) und systemischen (BCLC C) Therapieempfehlungen [Forner et al., 2018], werden durch neue Erkenntnisse zunehmend aufgebrochen. So wird neuerdings in BCLC B noch etwas unscharf eine Subgruppe definiert (diffus infiltrativ oder ausgedehnt bilobär wachsende Tumoren), die statt mit einer TACE besser mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollte [Reig et al., 2022]. Ob Kombinationstherapien für ausgewählte HCC-Patienten eine Lücke zwischen der lokoregionären und der systemischen Therapie beim intermediär- bis fortgeschrittenem HCC schließen können, ist bislang nicht geklärt. Randomisierte Studien mit mehr Patienten sind notwendig, um dieses Vorgehen bewerten zu können. Aktuell laufen randomisierte Studien zur Kombination der neuen systemischen First-Line Therapie Atezolizumab plus Bevacizumab [Finn et al., 2020] mit lokoregionären Therapien (DEMAND-Studie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04224636>).

PATHOGENESE DER PORTALEN HYPERTENSION BEI CHRONISCHER LEBERSCHÄDIGUNG

Eine neben der HCC-Entwicklung ebenfalls schwerwiegende Folge der Leberzirrhose ist die portale Hypertension, mit der sich der Habilitand in einem weiteren Projekt grundlagenwissenschaftlich beschäftigt. Ösophageale und gastrale Varizenblutungen durch akute portale Drucksteigerungen stellen eine häufige Todesursache von Leberzirrhose-Patienten dar. Neben einem erhöhten Blutfluss im Pfortaderstromgebiet sowie architektonischen Veränderungen infolge des Leber-Umbaus spielen offensichtlich auch eine vermehrte Bildung von Vasokonstriktoren und eine stärkere Suszeptibilität gegenüber selbigen bei chronischen Leberschädigungen eine Rolle. Hier gelang es der Arbeitsgruppe durch tierexperimentelle Studien einen Beitrag zum Verständnis der funktionellen Bedeutung der Prostaglandine [Steib et al., 2007] und Leukotriene [Steib et al., 2010] in diesem Kontext zu liefern. Dabei stellt insbesondere der Einsatz von Cysteinyl-Leukotrien-Inhibitoren wie Montelukast einen möglichen therapeutischen Ansatz zur Abschwächung des portalen Druckanstiegs [Steib et al., 2010] und auch des chronischen cholestatischen Leberschadens [op den Winkel et al., 2013] dar.

Zusammenfassend hat die Analyse unserer HCC-Kohorte neue Erkenntnisse zu Prognosefaktoren und der prognostischen Güte von etablierten Staging Systemen im Bereich des intermediären bis fortgeschrittenen HCC erbracht. Die etablierten Systeme wie BCLC berücksichtigen nicht im ausreichenden Maße die für die Therapie-Subgruppen relevanten Prognoseparameter. In einer zunehmend komplexen HCC-Therapielandschaft gewinnen therapiespezifische Prognosescores an Bedeutung [Bruix et al., 2021]. Für die Therapie-Subgruppen TACE, SIRT und Sorafenib spielen unterschiedliche Prognosefaktoren eine Rolle [op den Winkel et al., 2018, 2019, 2021 und 2022]. Die von uns entwickelten therapiespezifischen Scores berücksichtigen ausnahmslos sowohl Tumor- als auch Leberfunktionsparameter und unterstreichen damit die Notwendigkeit von multidimensionalen Prognosesystemen für das HCC, welche der komplexen Interaktion eines malignen Tumors mit einem dysfunktionalen Organ Rechnung tragen [Marrero et al., 2018]. Durch die Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen HCC-Zentren konnten unsere Prognosescores jeweils erfolgreich extern validiert werden.

Das aktuelle BCLC-Update betont die Bedeutung der standardisierten Anwendung eines etablierten Staging Systems zu Beginn der Evaluation eines Patienten mit Neudiagnose HCC [Reig et al., 2022]. Allerdings wird gleichzeitig eine Evaluation der Therapiemöglichkeiten in einem interdisziplinären Tumorboard unter Berücksichtigung weiterer individueller Patientencharakteristika empfohlen [Reig et al., 2022]. Eine alleinige Therapieentscheidung auf dem Boden des BCLC-Therapiealgorithmus ohne Tumorboard wäre auch deshalb problematisch, da neue therapeutische Erkenntnisse in einer sich rasch ändernden Therapielandschaft im BCLC-Algorithmus nicht immer aktuell abgebildet sind [Fornier et al., 2018; Reig et al., 2022]. Letztlich sind sowohl interdisziplinäre HCC-Teams [Yopp et al., 2014] als auch die konsequente Anwendung von evidenzbasierten Therapiealgorithmen [De Toni et al., 2020] mit einem verbesserten Outcome für die Patienten verbunden.

Therapiespezifische Scores sind nicht dazu gedacht das etablierte BCLC-System zu ersetzen, sondern vielmehr ergänzende prognostische Informationen zu liefern [Bruix et al., 2021]. Wird in einem interdisziplinären Setting eine spezifische Therapie für einen HCC-Patienten evaluiert, so kann ein therapiespezifischer Prognosescore dabei helfen Therapieentscheidungen zu treffen. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist eine erfolgreiche prospektive Validierung der Scores.

LITERATURVERZEICHNIS

Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000; 19:453-473.

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379:54-63.

Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr.* 1974; 19:716-23.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 67:93-99.

Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021; 75:960-74.

Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389:56-66.

Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000; 31:840-5.

Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther.* 2018; 11:7315-21.

Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. 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; 10:25-34.

Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de traitement du carcinome hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999; 31:133-41.

Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with HCC undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112:352-361.

Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018; 36:1913-1921.

Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doffoel M, Bouché O, Raoul JL, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008; 19:1117-1126.

De Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, Schepp W, Ehmer U, Geisler F, et al. Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. *Gut*. 2020; 69:168-76.

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. 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.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365:1118-27.

Erhardt A, Kolligs FT, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74:947-54.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. 2020 Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. [accessed 13.11.2022].

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382:1894-905.

Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 31:1301-1314.

Galle PR., Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018; 69:182-236.

Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med*. 1984; 3:143-52.

Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of HCC. *Hepatology* 2018; 67:358-380.

Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Müller C, et al: How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 61:1287-1296.

Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Albarn D, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol*. 2010; 28:2889-95.

Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach - the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015; 33:550-8.

Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:2565-2570.

Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The addition of C-reactive protein to validated staging systems improves their prognostic ability in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2014; 86: 308-317.

Koch C, Göller M, Schott E, Waidmann O, op den Winkel M, Paprottka P, et al. Combination of Sorafenib and Transarterial Chemoembolization in Selected Patients with Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study at Three German Liver Centers. *Cancers*. 2021 28; 13:2121. doi: 10.3390/cancers13092121.

Kolligs FT, Bilbao JJ, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel J, Rodriguez M, Haug A, D'Avola D, op den Winkel M et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy versus chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2015; 35:1715-21.

Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan integrated staging score (JIS score). *J Gastroenterol*. 2003;38(3):207-15.

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391:1163-73.

Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. TACTICS study group. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut*. 2020; 69:1492-1501.

Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the space trial. *J Hepatol* 2016; 64:1090–8.

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999; 19:329-38.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-442.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.

Marasco G, Colecchia A, Bacchi Reggiani ML, Celsa C, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison of prognostic models in advanced hepatocellular carcinoma patients undergoing sorafenib: a multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2021; 53:1011-9.

Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68:723-750.

Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology,* 2013; 57:1826-37.

Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturges R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:565-75.

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of HCC and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918-28.

op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort. *PLoS One* 2012; 7:e45066.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Paprottka PM, Steib CJ, et al. Transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: Development and external validation of the Munich-TACE score. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 30:44-53.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Paprottka PM, Schmidt L, Bourhis H, et al. The Munich-Transarterial Chemoembolisation score holds superior prognostic capacities compared to TACE-tailored modifications of 9 established staging systems for hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2019; 100:15-26.

op den Winkel M, Nagel D, de la Torre Aláez MA, Hempe S, De Toni EN, Paprottka KJ, et al. A simple prognostic scoring system for hepatocellular carcinoma treated with selective internal radiation therapy. *Dig Dis.* 2022; 40:322-334. Epub 2021 Jun 10.

op den Winkel M, Nagel D, Seidensticker M, Merz J, De Toni EN, Merz J, et al. Development and external validation of the Munich Sorafenib Evaluation Score for hepatocellular carcinoma. *Dig Dis.* 2022. doi: 10.1159/000524336.

op den Winkel M, Gmelin L, Schewe J, Leistner N, Bilzer M, Göke B, et al. Role of cysteinyl-leukotrienes for portal pressure regulation and liver damage in cholestatic rat livers. *Lab Invest* 2013; 93:1288-94.

Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015; 35:2155–2166.

Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J, Xiao C, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *J Clin Oncol*. 2022;JCO2200392.

Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 76: 681-693.

Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019; 71:1164-74.

S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032/053OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliäre-karzinome> (Zugriff am: 06.11.2022)

Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for HCC informed by a 1000-patient 15-year experience. *Hepatology* 2018; 68:1429-1440.

Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021; 74:2342-2352.

Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 2016; 36:124-129.

Schmidt L[§], op den Winkel M[§], Fischer K, Straub G, Rauch B, Paprottka PM, Göke B, et al. Addition of local hepatic therapy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (stage BCLC C). *Digestion* 2014; 90:219-28. [§]geteilte Erstautorenschaft

Steib CJ, Bilzer M, op den Winkel M, Pfeiler S, Hartmann AC, Hennenberg M, et al. Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51:2086-2096.

Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, op den Winkel M, Ebensberger S, Roggel F, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A2. *J Hepatol* 2007; 47:228-238.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71:209-249.

Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13:414–420.

Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2010; 12:289-99.

Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:1624-1636.

Wang P, Tan G, Zhu M, Li W, Zhai B, Sun X. Hand-foot skin reaction is a beneficial indicator of sorafenib therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 12:1-8.

Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, Arenas J, Trimmer C, Reddick M, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:1287-95.

Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:859-70.

ÜBERSICHT DER PUBLIKATIONEN DER KUMULATIVEN HABILITATIONSSCHRIFT

1. **op den Winkel M**, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, Straub G, Nickel T, Rentsch M, Stieber P, Göke B, Kolligs FT.
Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort.
PLoS One 2012; 7:e45066. (IF₂₀₁₂ 3.730)

2. **op den Winkel M**, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Paprottka PM, Steib CJ, Schmidt L, Göller M, Stieber P, Göhring P, Herbst A, Rentsch M, Gerbes AL, Göke B, Kolligs FT.
Transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: Development and external validation of the Munich-TACE score.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018; 30:44-53. (IF₂₀₁₈ 2.198)

3. **op den Winkel M**, Nagel D, op den Winkel P, Paprottka PM, Schmidt L, Bourhis H, Göller M, Trojan J, Reiter FP, Stecher SS, de Toni E, Gerbes AL, Kolligs FT.
The Munich-Transarterial Chemoembolisation score holds superior prognostic capacities compared to TACE-tailored modifications of 9 established staging systems for hepatocellular carcinoma.
Digestion 2019; 100:15-26. Epub 2018 Oct 3. (IF₂₀₁₈ 3.029)

4. **op den Winkel M**, Nagel D, de la Torre Aláez MA, Hempe S, De Toni EN, Paprottka KJ, op den Winkel P, Stecher SS, Bourhis H, Gerbes AL, Ricke J, Sangro B, Kolligs FT.
A simple prognostic scoring system for hepatocellular carcinoma treated with selective internal radiation therapy.
Dig Dis. 2022; 40:322-334. doi: 10.1159/000517458. Epub 2021 Jun 10. (IF₂₀₂₁ 3.421)

5. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel J, Rodriguez M, Haug A, D'Avola D, **op den Winkel M**, Martinez-Cuesta A, Trumm C, Benito A, Tatsch K, Zech CJ, Hoffmann RT, Sangro B.
Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy versus chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma.
Liver Int. 2015;35:1715-21. (IF₂₀₁₅ 4.470)

6. **op den Winkel M**, Nagel D, Seidensticker M, Merz J, De Toni EN, Merz J, op den Winkel J, Öcal O, Stecher SS, Bourhis H, Malfertheiner P, Mayerle J, Ricke J, Kolligs FT.
Development and external validation of the Munich Sorafenib Evaluation Score for hepatocellular carcinoma.
Dig Dis. 2022. doi: 10.1159/000524336. Online ahead of print. (IF₂₀₂₁ 3.421)

7. Schmidt L[§], **op den Winkel M[§]**, Fischer K, Straub G, Rauch B, Paprottka PM, Göke B, Kolligs FT.
Addition of local hepatic therapy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (stage BCLC C).
Digestion 2014;90:219-28. (IF₂₀₁₄ 2.097) § geteilte Erstautorenschaft
8. Koch C, Göller M, Schott E, Waidmann O, **op den Winkel M**, Paprottka P, Zangos S, Vogl T, Bechstein WO, Zeuzem S, Kolligs FT, Trojan J.
Combination of Sorafenib and Transarterial Chemoembolization in Selected Patients with Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study at Three German Liver Centers.
Cancers. 2021 28;13(9):2121. doi: 10.3390/cancers13092121. (IF₂₀₂₁ 6.575)
9. **op den Winkel M**, Gmelin L, Schewe J, Leistner N, Bilzer M, Göke B, Gerbes AL, Steib CJ.
Role of cysteinyl-leukotrienes for portal pressure regulation and liver damage in cholestatic rat livers.
Lab Invest 2013; 93:1288-94. (IF₂₀₁₃ 3.828)

VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

Dr. med. Mark op den Winkel

SCHRIFTENVERZEICHNIS DR. MED. MARK OP DEN WINKEL

STAND: November 2022

A. ORIGINALARBEITEN ALS ERSTAUTOR

- **op den Winkel M**, Nagel D, Seidensticker M, Merz J, De Toni EN, Merz J, op den Winkel J, Öcal O, Stecher SS, Bourhis H, Malfertheiner P, Mayerle J, Ricke J, Kolligs FT.
Development and external validation of the Munich Sorafenib Evaluation Score for hepatocellular carcinoma.
 Dig Dis. 2022. doi: 10.1159/000524336. Online ahead of print. (IF₂₀₂₁ 3.421)
- **op den Winkel M**, Nagel D, de la Torre Aláez MA, Hempe S, De Toni EN, Paprottka KJ, op den Winkel P, Stecher SS, Bourhis H, Gerbes AL, Ricke J, Sangro B, Kolligs FT.
A simple prognostic scoring system for hepatocellular carcinoma treated with selective internal radiation therapy.
 Dig Dis. 2022; 40:322-334. doi: 10.1159/000517458. Epub 2021 Jun 10. (IF₂₀₂₁ 3.421)
- **op den Winkel M**, Nagel D, op den Winkel P, Paprottka PM, Schmidt L, Bourhis H, Göller M, Trojan J, Reiter FP, Stecher SS, de Toni E, Gerbes AL, Kolligs FT.
The Munich-Transarterial Chemoembolisation score holds superior prognostic capacities compared to TACE-tailored modifications of 9 established staging systems for hepatocellular carcinoma.
 Digestion 2019; 100:15-26. Epub 2018 Oct 3. (IF₂₀₁₈ 3.029)
- **op den Winkel M**, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Paprottka PM, Steib CJ, Schmidt L, Göller M, Stieber P, Göhring P, Herbst A, Rentsch M, Gerbes AL, Göke B, Kolligs FT.
Transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: Development and external validation of the Munich-TACE score.
 Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018; 30:44-53. (IF₂₀₁₈ 2.198)
- Schmidt L[§], **op den Winkel M**[§], Fischer K, Straub G, Rauch B, Paprottka PM, Göke B, Kolligs FT.
Addition of local hepatic therapy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (stage BCLC C).
 Digestion 2014;90:219-28. (IF₂₀₁₄ 2.097) [§] geteilte Erstautorenschaft

- **op den Winkel M**, Gmelin L, Schewe J, Leistner N, Bilzer M, Göke B, Gerbes AL, Steib CJ.
Role of cysteinyl-leukotrienes for portal pressure regulation and liver damage in cholestatic rat livers.
Lab Invest 2013; 93:1288-94. (IF₂₀₁₃ 3.828)
- **op den Winkel M**, Nagel D, Sappl J, op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, Straub G, Nickel T, Rentsch M, Stieber P, Göke B, Kolligs FT.
Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort.
PLoS One 2012; 7:e45066. (IF₂₀₁₂ 3.730)

B. ORIGINALARBEITEN ALS KO-AUTOR

- Lange S, Krüger N, Warm M, **op den Winkel M**, Büchel J, Huber J, Genzel-Boroviczeny O, Fischer MR, Dimitriadis K.
Online medical history taking course: Opportunities and limitations in comparison to traditional bedside teaching.
GMS J Med Educ. 2022;15;39(3):Doc34. doi: 10.3205/zma001555. (IF n.d.)
- Angelberger M, Barnikel M, Fraccaroli A, Tischer J, Antón S, Pawlikowski A, **op den Winkel M**, Stemmler HJ, Stecher SS.
The Feasibility of Percutaneous Dilatational Tracheostomy in Immunosuppressed ICU Patients with or without Thrombocytopenia.
Crit Care Res Pract. 2022 doi: 10.1155/2022/5356413. eCollection 2022. (IF₂₀₂₂ 1.654)
- Koch C, Göller M, Schott E, Waidmann O, **op den Winkel M**, Paprottka P, Zangos S, Vogl T, Bechstein WO, Zeuzem S, Kolligs FT, Trojan J.
Combination of Sorafenib and Transarterial Chemoembolization in Selected Patients with Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Cohort Study at Three German Liver Centers.
Cancers. 2021 28;13(9):2121. doi: 10.3390/cancers13092121. (IF₂₀₂₁ 6.575)
- Fan Y, Du Z, Ding Q, Zhang J, **op den Winkel M**, Gerbes AL, Liu M, Steib CJ.
SEPT6 drives hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion via the Hippo/YAP signaling pathway.
Int J Oncol. 2021;58:25. doi: 10.3892/ijo.2021.5205 (IF₂₀₂₁ 5.884)
- Stecher SS, Beyer G, Goni, E, Tischer J, Herold T, Schulz C, **op den Winkel M**, Stemmler HJ, Lippl S.
Extracorporeal membrane oxygenation in mainly leuko- and thrombocytopenic oncologic patients with acute respiratory distress syndrome – a single centre experience.
Oncol Res Treat. 2018;41:539-543. (IF₂₀₁₈ 1.483)

- Völk S, Koedel U, Pfister HW, Schwankhart R, **op den Winkel M**, Mühlbauer K, Klein M.
Impaired Consciousness in the Emergency Department.
Eur Neurol. 2018;80:179-186. (IF₂₀₁₈ 1.235)
- Herbst A, Vdovin N, Gacesa S, Philipp A, Nagel D, Holdt LM, **op den Winkel M**, Heinemann V, Stieber P, Graeven U, Reinacher-Schick A, Arnold D, Ricard I, Mansmann U, Hegewisch-Becker S, Kolligs FT.
Methylated free-circulating HPPI DNA is an early response marker in patients with metastatic colorectal cancer.
Int J Cancer. 2017;140:2134-2144. (IF₂₀₁₇ 7.360)
- Khandoga A, Drefs M, Schoenberg M, Schiergens T, Frenes K, **op den Winkel M**, Trumm C, Angele MK, Guba M, Werner J, Rentsch M.
Differential significance of early surgical complications for acute and long-term recurrence-free survival following surgical resection of hepatocellular carcinoma - do comorbidities play a role?
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:1045-1053. (IF₂₀₁₇ 2.014)
- Paprottka KJ, Lehner S, Fendler WP, Ilhan H, Rominger A, Sommer W, Clevert DA, **op den Winkel M**, Heinemann V, Paprottka PM.
Reduced Periprocedural Analgesia After Replacement of Water for Injection with Glucose 5% Solution as the Infusion Medium for 90Y-Resin Microspheres.
J Nucl Med. 2016;57:1679-1684. (IF₂₀₁₆ 6.646)
- Schoenberg M, Khandoga A, Stintzing S, Trumm C, Schiergens TS, Angele M, **op den Winkel M**, Werner J, Muacevic A, Rentsch M.
CyberKnife Radiosurgery - Value as an Adjunct to Surgical Treatment of HCC?
Cureus 2016;8:e591. doi: 10.7759/cureus.591. (IF n.d.)
- Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel J, Rodriguez M, Haug A, D'Avola D, **op den Winkel M**, Martinez-Cuesta A, Trumm C, Benito A, Tatsch K, Zech CJ, Hoffmann RT, Sangro B.
Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy versus chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma.
Liver Int. 2015;35:1715-21. (IF₂₀₁₅ 4.470)
- Crispin A, Mansmann U, Munte A, **op den Winkel M**, Göke B, Kolligs FT.
A direct comparison of the prevalence of advanced adenoma and cancer between surveillance and screening colonoscopies.
Digestion 2013;87:170-5. (IF₂₀₁₃ 2.032)
- Nickel T, Vogeser M, Emslander I, David R, Heilmeyer B, **op den Winkel M**, Schmidt-Trucksäss A, Wilbert-Lampen U, Hanssen H, Halle M.
Extreme exercise enhances chromogranin A levels correlating with stress levels but not with cardiac burden.
Atherosclerosis 2012; 220:219-22. (IF₂₀₁₂ 3.706)

- Steib CJ, Bilzer M, **op den Winkel M**, Pfeiler S, Hartmann AC, Hennenberg M, Göke B, Gerbes AL.
Treatment with the leukotriene inhibitor montelukast for 10 days attenuates portal hypertension in rat liver cirrhosis.
Hepatology 2010; 51:2086-2096. (IF₂₀₁₀ 10.885)
- Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, **op den Winkel M**, Ebensberger S, Roggel F, Prüfer T, Göke B, Bilzer M.
Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A₂.
J Hepatol 2007; 47: 228-238. (IF₂₀₀₇ 6.642)
- Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, **op den Winkel M**, Fraunberger P, Meßmer K, Bilzer M. *p38 MAPK- vermittelte Resistenz der Leber gegen H₂O₂: Ein neues Konzept der Hepatoprotektion durch ischämische Präkonditionierung.*
Chirurgisches Forum 2003; 32: 463-466. (IF n.d.)
- Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, **op den Winkel M**, Fraunberger P, Bilzer M.
Induction of cellular resistance against Kupffer cell-derived oxidant stress: A novel concept of hepatoprotection by ischemic preconditioning.
Hepatology 2003; 37: 286-295. (IF₂₀₀₃ 10.416)

C. KASUISTIKEN / CASE REPORTS

- Klaus S[§], **op den Winkel M**[§], Schirra S, Mayerle J, Neumann J, De Toni EN.
On the trail of a ticking bomb. An unusual case of gastrointestinal bleeding in a young adult.
Endoscopy 2022. doi:10.1055/a-1889-5028. (IF₂₀₂₁ 10.437) [§] geteilte Erstautorenschaft
- Kaiser RWJ, Allgeier J, Philipp AB, Mayerle J, Rothe C, Wallrauch C, **op den Winkel M**. *Development of amoebic liver abscess in early pregnancy years after initial amoebic exposure - A Case Report.*
BMC Gastroenterology. 2020;14;20:424. doi: 10.1186/s12876-020-01567-7. (IF₂₀₂₀ 3.067)
- Reiter FP, Giessen-Jung C, Dorostkar MM, Ertl-Wagner B, Denk GU, Heck S, Rieger CT, Pfister HW, **op den Winkel M**.
Miliary pattern of brain metastases - a case report of a hyperacute onset in a patient with malignant melanoma documented by magnetic resonance imaging.
Radiat Oncol. 2015;19;10:148. doi: 10.1186/s13014-015-0459-8. (IF₂₀₁₅ 2.466)
- **op den Winkel M**, Gülberg V, Weiss M, Ebeling F, op den Winkel P, Gerbes AL, Samtleben W.
Akute postinfektiöse Glomerulonephritis in Assoziation mit einer durch Campylobacter jejuni verursachten Enteritis.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011;10: 448-454. (IF n.d.)

- **op den Winkel M**, Gülberg V, Weiss M, Ebeling F, Gerbes AL, Samtleben W.
Acute postinfectious glomerulonephritis associated with Campylobacter jejuni enteritis.
Clinical Nephrology 2010; 74:474-479. (IF₂₀₁₀ 1.058)
- **op den Winkel M**, Auernhammer CJ, Jauch KW, Assmann G, Dietz C, Parhofer KG.
Cushing Syndrom mit beidseitiger Nebennierenvergrößerung.
Internist 2007;48:870-873. (IF₂₀₀₇ 0.271)

D. REVIEWS

- Reiter FP, Ben Khaled N, Ye L, **op den Winkel M**, Denk G, Geier A, De Toni EN.
Advances in Pharmacotherapy of Hepatocellular Carcinoma: A State of the Art Review. Dig Dis. 2021 Dig Dis 2021 doi: 10.1159/000520095 (IF₂₀₂₁ 3.421)
- **op den Winkel M**, Schirra J, Schulz C, De Toni EN, Steib CJ, Anz D, Mayerle J.
Biliary cannulation in endoscopic retrograde cholangiography: How to tackle the difficult papilla.
Dig Dis. 2022;40:85-96. doi: 10.1159/000515692. Epub 2021 Mar 8. (IF 3.421)
- Bourhis H, Gerbes AL, **op den Winkel M**, Denk G.
Erhöhte Leberwerte.
MMW - Fortschritte der Medizin 2020;162:59-67. (IF n.d.)
- Kolligs FT, Hoffmann RT, **op den Winkel M**, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, Lamerz R, Trumm C, Zech CJ, Wilkowski R, Gräb C.
Diagnosis and multimodal therapy for Hepatocellular Carcinoma.
Z Gastroenterol. 2010; 48:274-288. (IF₂₀₁₀ 1.131)
- **op den Winkel M**, Dürr EM, Kolligs FT.
Die richtige Therapie für jedes Stadium. Innovative Therapien beim Leberzellkarzinom.
Im Focus Onkologie 2009;4:67-72. (IF n.d.)

E. BUCHBEITRÄGE

- De Toni ET, Seidensticker M, Neumann J, Andrassy J, Schoenberg MB, Roeder F, Helmberger H, Schlesinger-Raab A, Philipp A, **op den Winkel M**, Mayerle J, Ricke J, Werner J, Guba M.
Hepatozelluläres Karzinom.
In: Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 10. Auflage 2020. Zuckschwerdt-Verlag, München 2020. ISBN 978-3-86371-334-8

- Kolligs FT, Schlesinger-Raab A, De Toni E, Erkan M, Angele M, Graser A, Eisenlohr S, Helmberger T, **op den Winkel M**, Trumm C, Tympner C, Rentsch M.
Hepatozelluläres Karzinom.
In: Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 9. Auflage 2014. Zuckschwerdt-Verlag, München 2014. ISBN: 978-3-86371-106-1
- Kolligs FT, Graeb C, Haraida S, Helmberger T, Hoffmann R, **op den Winkel M**, Tympner C, Zech CJ, Büchler P.
Hepatozelluläres Karzinom.
In: Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 8. Auflage. Zuckschwerdt-Verlag, München 2010. ISBN: ISBN 978-3-88603-972-2

ERKLÄRUNGEN

Dr. med. Mark op den Winkel

ERKLÄRUNG ÜBER BISHER EINGEREICHTE HABILITATIONSPROJEKTE

Es wurden durch mich bisher keine weiteren Habilitationsprojekte an einer anderen Hochschule eingereicht. Ebenso wurde mir bisher kein akademischer Grad entzogen, ein entsprechendes Verfahren ist nicht anhängig.

München, den 30.11.2022

Dr. med. Mark op den Winkel

Dr. med. Mark op den Winkel

VERSICHERUNG AN EIDES STAAT

Hiermit versichere ich an Eides Staat, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.

München, den 30.11.2022

Dr. med. Mark op den Winkel

Dr. med. Mark op den Winkel