

Aus der
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Christian Rust

**Sicherheit, Wirksamkeit und Nutzen der Drug-eluting Beads
bei der Behandlung des inoperablen HCC
mittels transarterieller Chemoembolisation**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sandra Ruppnig

aus
Klagenfurt am Wörthersee

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Tobias F. Jakobs
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jens Ricke

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2025



Eidesstattliche Versicherung

Ruppnig, Sandra

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Sicherheit, Wirksamkeit und Nutzen der Drug-eluting Beads bei der Behandlung des inoperablen HCC mittels transarterieller Chemoembolisation

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Klagenfurt, 13.06.2025

Ort, Datum

Sandra Ruppnig

Unterschrift Sandra Ruppnig

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Epidemiologie.....	3
1.2 Risikofaktoren	4
1.2.1 HCC und Hepatitis	5
1.2.2 HCC und Alkoholabusus	9
1.2.3 HCC und Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	10
1.3 Prävention und Früherkennung	11
2 Diagnostik.....	13
2.1 Diagnostische Abfolge in Abhängigkeit der Läsionsgröße	13
2.2 Bildgebende Verfahren	14
2.2.1 Computertomographie	15
2.2.2 Magnetresonanztomographie	17
3 Staging.....	20
4 Therapie.....	27
4.1 Operative Therapie	27
4.1.1 Lebertransplantation	28
4.1.2 Resektion.....	31
4.2 Lokal thermisch-ablative Verfahren.....	33
4.3 Transarterielle Chemoembolisation	39
4.4 Systemische Therapie	57
5 Methodik	64
5.1 Patienten/innenkollektiv.....	64
5.2 Klinische Parameter	64
5.3 Diagnostik.....	65
5.4 Therapie	65
5.4.1 Durchführung	65
5.4.2 Postinterventionelles Procedere.....	69
5.5 Auswertung	70
6 Ergebnisse.....	71
6.1 Patienten/innenspezifische- und demographische Merkmale.....	71
6.1.1 Geschlechterverteilung	71
6.1.2 Alter bei Therapiebeginn	71

6.1.3	Leberzirrhose bei Diagnose.....	72
6.2	Tumorbedingte Merkmale	72
6.2.1	Ätiologie	72
6.2.2	BCLC-Stadium zu Therapiebeginn	73
6.2.3	Anzahl der HCC-Herde.....	73
6.2.4	Leberbeteiligung	74
6.2.5	Portale Hypertension	75
6.3	Intervention	75
6.3.1	Postembolisches Syndrom	76
6.3.2	Tumoransprechen nach mRECIST	76
6.3.3	Übereinstimmung zwischen CBCT und CT mit röntgendichten Beads	77
6.3.4	Vitales Tumorgewebe in Arealen mit röntgendichten DC Bead LUMI™.....	77
7	Diskussion.....	79
8	Zusammenfassung.....	85
9	Abbildungsverzeichnis.....	87
10	Danksagung	91
11	Abkürzungsverzeichnis	92
12	Literaturverzeichnis.....	94

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste primäre maligne Neoplasie der Leber und die sechst häufigste maligne Tumorerkrankung weltweit (Prajapati and Kim, 2017). Alleine 2008 erkrankten weltweit über 600 000 Menschen an einem HCC (Jemal et al., 2011). 2018 stieg die Zahl der erkrankten Personen auf 854 000 mit insgesamt 810 000 verzeichneten Todesfälle (EASL, 2018). Zur Hochrisikogruppe zählen Patienten/innen mit einer Leberzirrhose und/oder Hepatitis B, C, sowie einer Autoimmunhepatitis (Bruix et al., 2011). Die höchste Prävalenz betrifft vor allem süd-ostasiatische und afrikanische Länder, welche nahezu 85 % aller Erkrankungsfälle beschreiben. Der Grund dafür liegt in der hohen Inzidenz von chronischen Hepatitiden, verursacht vor allem durch das Hepatitis B Virus (HBV). Im Vergleich dazu erscheint die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms in Nordeuropa deutlich niedriger. In Deutschland liegt die Inzidenz im Schnitt bei 10/100 000 Einwohnern für Männer und bei ca. 2/100 000 Einwohnern für Frauen (Ferlay et al., 2010) und beläuft sich damit auf ca. 7 500 Neuerkrankungen jährlich (healthcare in Europe.com, 2020). Da die Betroffenen oft erst in einem sehr späten Stadium vorstellig werden, ist in den meisten Fällen eine kurative Therapie nicht mehr möglich. Aufgrund dieser Tatsache weist das hepatozelluläre Karzinom eine eher schlechte Prognose auf und stellt, global gesehen, die zweithäufigste Krebstodesursache dar (Pesapane et al., 2017). Die Mortalität ist in den letzten 30 Jahren in Europa, Nord- und Südamerika sowie Afrika drastisch gestiegen. In den USA zählt das HCC sogar zu den am schnellsten zum Tode führenden Erkrankungen (Fujiwara et al., 2018). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 71 Jahren und bei Frauen bei 74 Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016).

1.2 Risikofaktoren

Patienten/innen mit einer Leberzirrhose weisen das höchste Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom auf. Bei ca. 90 % der Patienten/innen mit einem HCC kann eine zirrhotische Leber nachgewiesen werden. Das Risiko für Patienten/innen mit einer Zirrhose innerhalb von 5 Jahren ein HCC zu entwickeln, liegt zwischen 5 % und 30 % (El-Serag, 2012). Verglichen mit Patienten/innen ohne zugrunde liegende Leberzirrhose erhöht sich das HCC-Risiko für Betroffene mit einer Zirrhose um das 30-fache (Massarweh and El-Serag, 2017). Sowohl chronische Virushepatitiden als auch Alkoholabusus und metabolische Faktoren gelten als prädisponierender Risikofaktor für die Entstehung chronischer Lebererkrankungen und einer zirrhotischen Leber (siehe Abbildung 1) (Margini and Dufour, 2016).

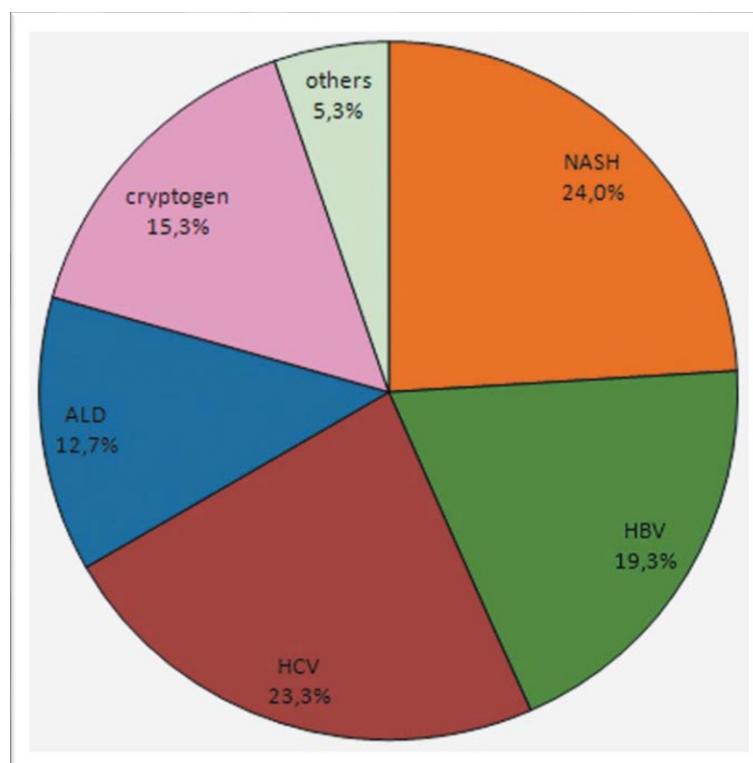


Abbildung 01: Ätiologien der dem HCC zu Grunde liegenden Lebererkrankungen. Quelle: (Ertle et al., 2011)

1.2.1 HCC und Hepatitis

Virusinfektionen der Leber sind universell häufig vorkommende Infektionskrankheiten und werden vor allem durch Hepatitisviren A-E verursacht. Das Spektrum der Symptome reicht von asymptomatischen Virusträgern bis hin zu akuten und chronischen Hepatitiden, wovon besonders die chronischen Hepatitis Infektionen, welche zu einer Leberzirrhose und/oder Leberzellkrebs führen können, relevant sind. Sie verzeichnen eine hohe Morbidität und Mortalität und sind mittlerweile zu einem globalen Gesundheitsproblem geworden (Blum, 2016). Am häufigsten entsteht das HCC auf dem Boden einer Zirrhose durch eine chronische Infektion mit dem HepB- und HepC- Virus (El-Serag, 2012). Der Vollständigkeit wegen erfolgt in Abbildung 2 ein kurzer Überblick über alle Hepatitis Typen:

TABELLE 1	
Steckbrief der Hepatitisvirusinfektionen	
Hepatitis – Erreger, Entdeckung, Verlauf, Diagnostik	Impfungen/Therapie
Hepatitis-A-Virus (HAV) ● RNA-Virus (Picornaviridae) ● Entdeckung 1973 durch Stephen Feinstone ● 100% Ausheilung nach akuter HAV-Infektion ● Diagnostik: anti-HAV IgM/IgG, wenn IgM positiv HAV-RNA (Blut und Stuhl)	Impfungen: z.B. Havrix (2 Impfungen i.m. 0, 6 Monate), Twinrix (HAV/HBV Kombination, 3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Therapien: Keine antivirale Therapie
Hepatitis-B-Virus (HBV) ● DNA-Virus (Hepadnaviridae) ● Entdeckung HBsAg 1965 durch Baruch Blumberg ● Im Erwachsenenalter >95% klinische Ausheilung der akuten Infektion. Bei Kindern häufiger chronische Verläufe. ● Diagnostik: HBsAg, anti-HBc ● Wenn HBsAg positiv: HBeag, anti-HBe, HBV-DNA	Impfungen: z.B. Engerix (3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Twinrix (HAV/HBV Kombination, 3 Impfungen i.m. 0, 1, 6 Monate) Therapien: Pegasys (Peg-Interferon alfa-2a) Baraclude (Entecavir) – Achtung bei Patienten mit Lamivudinresistenz Viread (Tenofovir): Kontrolle Nierenwerte
Hepatitis-C-Virus (HCV) ● RNA-Virus (Flaviviridae) ● Entdeckung 1989 durch Michael Houghton ● 20–50% Ausheilung ● Diagnostik: anti-HCV, wenn positiv HCV-RNA (bei akuter Hepatitis auch ohne anti-HCV-Befund)	Impfungen: Keine Impfung Therapien: Sovaldi (Sofosbuvir) – Kombinationspartner für verschiedene DAA und/oder Ribavirin Olysio (Simeprevir) – nur in Kombination mit Sofosbuvir sinnvoll Daklinza (Dacatasvir) – nur in Kombination mit Sofosbuvir sinnvoll Harvoni (Sofosbuvir/Ledipasvir) Viekirax (Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir) Exviera (Dasabuvir) – nur in Kombination mit Viekirax zugelassen Ribavirin – spielt bei einigen Konstellationen noch eine wichtige Rolle
Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ● RNA-Virus (Virusoid) ● Entdeckung 1977 durch Mario Rizzetto ● Koinfektion (heilt oft aus) oder Superinfektion (meist chronisch) Anti-HDV, wenn positiv HDV-RNA	Impfungen: HBV-Impfung schützt auch vor Hepatitis Delta Therapien: Peg-Interferon alfa 2a einzig effektive Therapie, Hepatitis Delta hat einen „Orphan Drug“ Status
Hepatitis-E-Virus (HEV) ● RNA-Virus (Hepeviridae) ● Entdeckung 1983 durch Mikhail Balayan ● Chronische Verläufe bei Immunschwäche möglich. ● Anti-HEV IgM/IgG, HEV-RNA (bei vielen anderen auch ohne anti-HEV).	Impfungen: Impfung gegen HEV (Genotyp 1) in China verfügbar Therapien: Ribavirin (Dosis und Dauer nicht gut untersucht) Immunsuppression ggf. reduzieren

Von den Leitlinien nicht mehr primär empfohlene, aber zugelassene Medikamente: HBV: Zeffix (Lamivudin), Hepsera (Adefovir), Sebivo (Telbivudin); HCV: Victrelis (Boceprevir), Incivo (Telaprevir), Interferon alfa (IFN, PEG-IFN, C1FN).

Abbildung 02: Übersicht der Hepatitisvirusinfektionen. Quelle: (Deutsches Ärzteblatt, 2015)

Hepatitis A

Hepatitis A ist eine sehr häufige akute und in der Regel selbstlimitierende Infektionskrankheit. Die Übertragung erfolgt relativ einfach fäkal, oral und sexuell. Die höchste Prävalenz besteht in Südwesteuropa, Afrika, Asien, Karibik, Mittel- und Südamerika. Die Therapie erfolgt symptomorientiert primär supportiv. Eine spezifische antivirale Therapie ist nicht indiziert, sowohl für Reisende in Risikogebiete als auch Risikopersonen wurde ein effektiver Impfstoff entwickelt, dessen Impfschutz bei nahezu 100 % liegt und mehr als 20 Jahre anhält. (Hadem et al., 2004).

Hepatitis B

Eine chronische Hepatitis B-Virusinfektion erhöht das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom um das bis zu 100-fache. Das Lebenszeitrisiko ein HCC zu entwickeln ist bei HBsAg positiven Personen bis zu 20-mal so hoch im Vergleich mit HBsAg negativen Personen und hängt mitunter auch von der Viruslast ab (siehe Abbildung 3). Eine chronische HBV-Infektion kann das HCC-Risiko auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose erhöhen. In 70 % - 90 % der Fälle geht dem HCC aber eine Zirrhose voraus (El-Serag, 2012). Betroffene mit einer HCV-Koinfektion (HBsAg-positiv und Anti-HCV-positiv) weisen ein fast doppelt so hohes Risiko im Vergleich zu einer Monoinfektion mit dem Hepatitis B-Virus auf (Donato et al., 1998). Die Ansteckung erfolgt vertikal im Rahmen einer Schwangerschaft oder horizontal mit infiziertem Blut. Im zweiten Fall betrifft die Infektion eher ältere Personen und geht mit einer hohen spontanen Remissionsrate einher. In diesen Fällen ist mit einem geringeren Risiko für eine HCC-Entwicklung zu rechnen, da die Infektionsdauer ein wesentlicher Einflussfaktor für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms ist (El-Serag, 2012). In Deutschland sind ca. 500 000 Personen mit dem Hepatitis B-Virus infiziert. Die Prävalenz beträgt ungefähr 0,7 % (Wortmann et al., 2018).

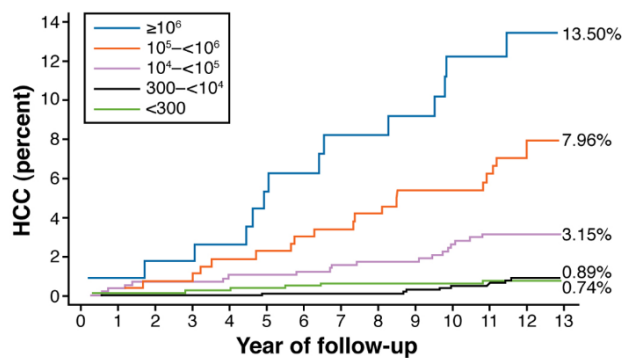


Abbildung 03: Zusammenhang zwischen HB-Viruslast und HCC. Quelle: (El-Serag, 2012)

Hepatitis C

Die chronische Hepatitis C-Infektion ist eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und in vielen Ländern der häufigste Grund für eine Lebertransplantation (Gonzalez-Grande et al., 2016).

Prospektive Studien zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der HCC-Inzidenz und einer Hepatitis C-Virusinfektion (El-Serag, 2012). Schätzungen zufolge entstehen 25 % der HCCs auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (Krauth et al., 2019). Die Prävalenz der Hepatitis C-Virusinfektionen wird insgesamt auf 3 % mit ca. 170 Millionen infizierten Menschen weltweit geschätzt. Nahezu 85 % der mit dem Hepatitis-C-Virus infizierten Personen entwickeln einen chronischen Verlauf, wovon bei bis zu 30 % mit einer Leberzirrhose zu rechnen ist (Gonzalez-Grande et al., 2016). In 5 % der Fälle entwickelt sich im Verlauf ein HCC (Ansaldi et al., 2014).

Patienten/innen mit einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion und einer Leberzirrhose weisen das höchste Risiko für ein HCC auf (Fattovich et al., 2004). Das jährliche Risiko an einem HCC zu erkranken ist mit einem 20-fach erhöhten Risiko vergesellschaftet. Das Risiko steigt mit dem Grad der Fibrose. So steigt, bei einer bereits Hepatitis C-Virus bedingten manifestierten Zirrhose, das HCC- Risiko auf bis zu 8 %, an (El-Serag, 2012). Das kumulative 5 Jahres-Risiko für Patienten/innen mit einer Zirrhose wird mit bis zu 30 % angenommen (Fattovich et al., 2004).

In Deutschland liegt die Prävalenz bei ungefähr 0,3 % mit insgesamt 275.000 infizierten Personen im Jahr 2019 (Krauth et al., 2019).

Die höchste Zahl an infizierten Personen werden in asiatischen und afrikanischen Ländern verzeichnet (Gower et al., 2014). Die Übertragung erfolgt hauptsächlich parenteral durch kontaminiertes Blut (Doerrbecker et al., 2011).

Hepatitis D

Eine Infektion mit dem Hepatitis D-Virus tritt nur im Zusammenhang mit einer Hepatitis B-Virusinfektion auf und verursacht die schwerste Form einer chronischen Virushepatitis. Es führt vermehrt zu einer Leberzirrhose mit einem rapiden Progress in ein dekompenziertes Leberversagen (Hughes et al., 2011). Betroffene weisen ein stark erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom auf (Koh et al., 2019). Die Prävalenz von HCC in Hepatitis D-Virus positiven Patienten/innen liegt in etwa bei 23 % (Romeo et al., 2018).

Hepatitis E

Das Hepatitis E Virus kann eine akute Virushepatitis verursachen. Chronische Verläufe werden eher bei immunsupprimierten Patienten/innen im Rahmen einer HIV-Erkrankung, Chemotherapie oder einer Organtransplantation, beschrieben. Bei 48 % der Betroffenen mit einem HCC kann das Hepatitis E-Virus nachgewiesen werden (Hoan et al., 2015).

Autoimmunhepatitis

Eine Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronische Entzündung der Leber unbekannter Ursache. Wie andere Formen der Hepatitis, kann es auch im Rahmen einer AIH zu einer Leberzirrhose, einem Leberversagen und/ oder zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kommen. Zur Risikogruppe einer AIH zählen vor allem immunsupprimierte Personen. Im Allgemeinen geht die Autoimmunhepatitis mit einem guten Verlauf einher und verspricht eine annähernd normale Lebenserwartung. Auch das Auftreten eines HCCs ist wesentlich seltener als bei den bereits erwähnten Virushepatitiden und durch eine weitaus längere Latenzzeit gekennzeichnet. Das durchschnittliche Risiko ein

HCC im Rahmen einer AIH zu entwickeln beträgt 6 %. Bei Patienten/innen mit einer Leberzirrhose ist es mit 12 % etwa doppelt so hoch. Das jährliche Risiko für die Inzidenz eines HCCs wird mit ca. 1 % angegeben (Yeoman et al., 2008).

1.2.2 HCC und Alkoholabusus

Alkohol ist eine der Hauptursachen zahlreicher Lebererkrankungen, welche in bis zu 90 % zu einer Fettleber und in 37 % der Fälle zu einer Leberzirrhose führt. Häufig sind alkoholbedingte Lebererkrankungen mit chronischen Virushepatitiden vergesellschaftet und erhöhen das Risiko für das Auftreten eines HCCs (O'Shea et al., 2010). Abbildung 4 zeigt die Odds Ratio für die Entwicklung eines HCCs in Abhängigkeit der täglichen Alkoholmenge mit und ohne HCV/HCB-Koinfektion. Fast ein Drittel der HCC-Erkrankungen lassen sich auf einen übermäßigen Alkoholkonsum zurückführen (Hassan et al., 2002). Das jährliche Risiko für ein HCC bei Patienten/innen mit einer alkoholbedingten Leberzirrhose wird auf 3 % geschätzt (Meroni et al., 2019).

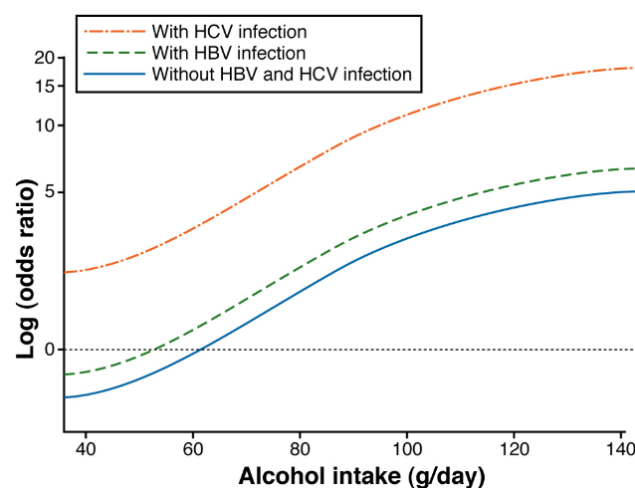


Abbildung 04: Odds Ratio für das HCC in Abhängigkeit des täglichen Alkoholkonsums mit/ohne HBV-oder HCV-Infektion.
Quelle: (El-Serag, 2012)

1.2.3 HCC und Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist weltweit die häufigste Ursache chronischer Lebererkrankungen und ist definiert als Akkumulation von mehr als 5 % Fett in Leberzellen unter Ausschluss eines Alkoholabusus oder andere Ursachen chronischer Lebererkrankungen wie z.B. virale oder medikamenteninduzierte Hepatitiden sowie von Hepatitiden autoimmuner Genese. Das histologische Spektrum einer NAFLD reicht von einer simplen Steatohepatitis (NASH) bis hin zu einer Leberfibrose oder Leberzirrhose. Bis zu 30 % der westlichen Bevölkerung sind von dieser Diagnose betroffen, vor allem aber Personen, bei denen ein metabolisches Syndrom mit Adipositas und/oder Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, welches die beiden Hauptrisikofaktoren einer NAFLD darstellen (Marcuccilli and Chonchol, 2016).

Schon alleine eine Adipositas oder ein manifester Diabetes mellitus, ohne dem kompletten Krankheitsbild einer NAFLD, erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines hepatozellulären Karzinoms, siehe Abbildung 5:

Article	
BMI >30	
Oh <i>et al.</i> (9)	RR 1.56
Samantic <i>et al.</i> (10)	RR 3.1
Borena <i>et al.</i> (11)	RR 1.52
Schlesinger <i>et al.</i> (12)	RR 2.19
Turati <i>et al.</i> (13)	OR 1.97
Diabetes	
Adami <i>et al.</i> (14)	SIR 4.1
El-Sarag <i>et al.</i> (15)	HR 2.16
Turati <i>et al.</i> (13)	OR 4.33

HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

Abbildung 05: Risiko ein HCC zu entwickeln in Abhängigkeit von Übergewicht und Diabetes. Quelle: (Margini and Dufour, 2018)

In ca. 15 % der Fälle lässt sich bei den Betroffenen einer NASH/NAFLD eine Zirrhose nachweisen (Ratzu *et al.*, 2010). Bei Vorliegen einer NASH/NAFLD-Zirrhose entwickeln ca. 13 % der Betroffenen innerhalb der nächsten 3 Jahre ein HCC. Die jährliche Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms liegt in etwa bei 2,6 % (Ascha *et al.*, 2010). In vielen Fällen tritt

das HCC auch in nicht-zirrhotischem Lebergewebe auf. Im Rahmen einer deutschen Studie wurde in 42 % der Fälle mit NAFLD/NASH-HCC eine Zirrhose als Grunderkrankung diagnostiziert (Ertle et al., 2011). Bereits ab Adipositas Grad 1 erhöht sich das Risiko an einem HCC zu versterben um den Faktor 1,9 und bei Adipositas Grad 2 sogar um den Faktor 4,5 bei Männern, wobei bei Frauen eine Steigerung um den Faktor 1,4-1,6 angenommen wird (Calle et al., 2003).

1.3 Prävention und Früherkennung

Durch die mittlerweile hohe Inzidenz- und Mortalitätsrate kommt der Früherkennung und Vorsorge eine besondere Bedeutung zu. Der initial asymptomatische Verlauf dieser Erkrankung führt dazu, dass Betroffene oft erst sehr spät vorstellig werden und damit einer kurativen Therapie nicht mehr zugänglich sind. Etablierte Screening-Verfahren sollen Risikopatienten/innen erkennen und diese regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen zuführen, um das Auftreten eines HCCs rechtzeitig zu detektieren und dieses noch kurativ behandeln zu können. Bei Betroffenen, die im Rahmen eines Screenings noch zu einem frühen Zeitpunkt entdeckt werden, kann zudem eine zugrundeliegende Zirrhose die Behandlungsoptionen stark einschränken bzw. sogar zusätzlich erschweren. Deshalb sollten im Rahmen von Screenings Möglichkeiten zur Vorbeugung einer zugrundeliegenden Lebererkrankung im vollsten Umfang genutzt werden. (Massarweh and El-Serag, 2017).

Eine regelmäßige Kontrolle des AFP-Serumlevels in Kombination mit einer Abdomensonographie stellt mit einer Detektionsrate von 92 % den Goldstandard der HCC-Früherkennung dar. Da die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung stark von der Expertise des/der zu untersuchenden Arztes/Ärztin abhängig sind, ist die Einbeziehung des AFP-Wertes sinnvoll. Es wird ein Screening Intervall von 6-12 Monate empfohlen. Bei Detektion eines Herdes > 1cm oder eine Größenprogredienz sollte das Screening um eine dynamische Schnittbilduntersuchung (CT/MRT) erweitert werden. Zu den Risikopatienten/innen, welche einem Screening Programm zugeführt werden sollen, zählen Betroffene mit vorhandener Zirrhose, Patienten/innen mit einer Hepatitis B/C-Virusinfektion, einer NASH, bekanntem Alkoholabusus, einer Autoimmunhepatitis oder angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Morbus Wilson (Benson et al., 2009).

Kernelemente der Prävention:

- Alkoholkarenz:

Regelmäßiger Alkoholkonsum von bereits > 40g/d kann zur Schädigung des Leberparenchyms führen (Meroni et al., 2019). Bei bereits bestehender alkoholischer Lebererkrankung (ALD) stellt die Abstinenz eine unausweichliche therapeutische Maßnahme dar, da sich mit dem Verzicht der Grad der Leberschädigung nachweislich verbessern und die mit ihr einhergehenden Komorbiditäten verringert werden können, sowie das Gesamtüberleben in allen Stadien der ALD verlängert werden kann (O'Shea et al., 2010).

- Hepatitis B Impfung:

Grundimmunisierung durch Verabreichung von 3 Teilimpfungen bereits im Säuglingsalter (RKI, 2020).

- Behandlung von Diabetes:

Menschen mit einem Diabetes mellitus (Fujiwara et al.) weisen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Krebserkrankung auf. Die Behandlung eines manifesten Diabetes Mellitus Typ 2 mit Metformin kann das Krebsrisiko durch Hemmung der Zellproliferation verringern (Fujiwara et al.). In einer retrospektiven Fall Kontrollstudie (Donadon et al., 2010) lag die OR (Odds Ratio) für Patienten/innen mit einem DM 2 an einem HCC zu erkranken bei 2,50 verglichen mit der Kontrollgruppe. Nach der Behandlung mit Metformin lag die OR bei 0,33 verglichen mit einer OR von 3,06 bei den Patienten/innen die mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt wurden (Giovannucci et al., 2010).

- Gesunder Lebensstil:

Reduktion von Übergewicht, gesunde Ernährung und Bewegung können das Risiko für Leberkrebs und diverse andere Krebsarten reduzieren (Giovannucci et al., 2010).

2 Diagnostik

Ein frühzeitiger Nachweis eines HCCs ist prognosebestimmend und heutzutage in 30 % - 60 % der Fälle möglich. Suspekte Läsionen sollten überwacht und in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, da sich in bis zu einem Drittel der Fälle ein Malignom daraus entwickelt (EASL-EORTC, 2012).

Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms beruht in der Regel auf bildgebenden Verfahren (Bruix et al., 2011). Bioptische Verfahren sollten die Ausnahme bleiben und nur bei Unklarheiten sowie therapeutischer Konsequenz erfolgen. Die Biopsie wird vor allem bei neu aufgetretenen Läsionen in einer nicht-zirrhotischen Leber empfohlen (de Santis et al, 2019).

2.1 Diagnostische Abfolge in Abhängigkeit der Läsionsgröße

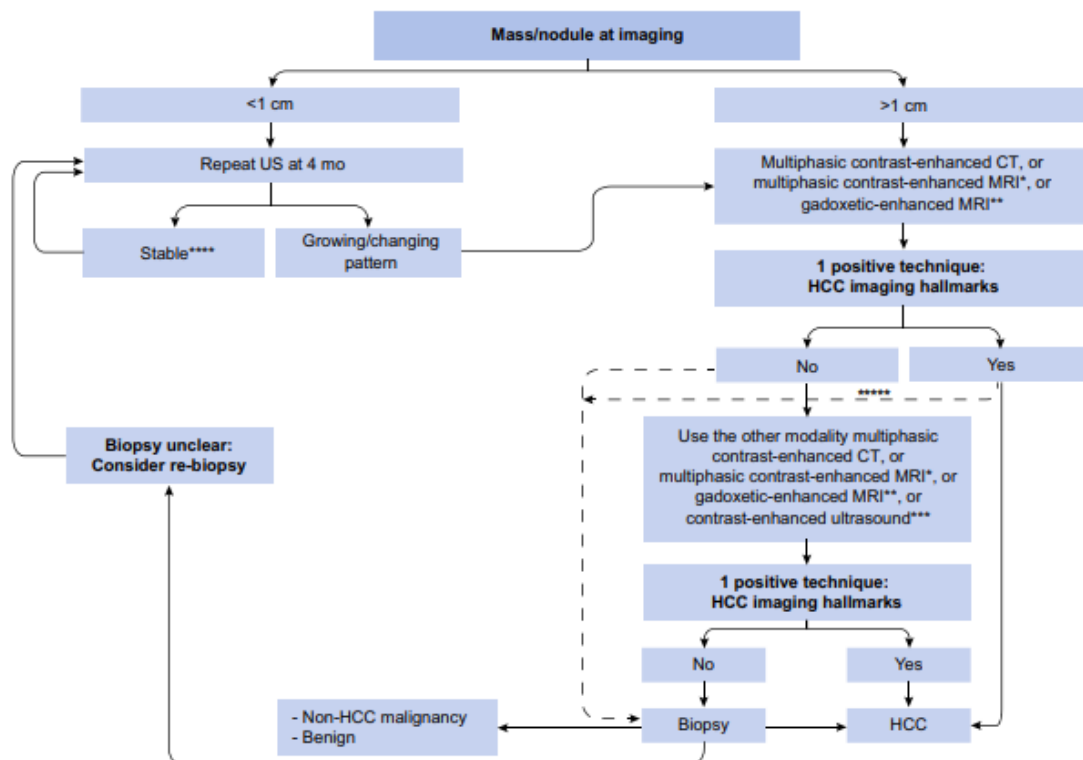


Abbildung 06: Diagnosealgorithmus HCC. Quelle: (EASL, 2018)

- Patienten/innen mit einer Leberzirrhose und einer sonographisch detektierten Läsion unter 1 cm Durchmesser sollten alle 4 Monate kontrolliert werden. Nach einem Jahr kann bei fehlender Größenprogredienz auf ein halbjährliches Intervall verlängert werden. Bei Größenzunahme sollte eine weitere Abklärung mittels dynamischer Schnittbildgebung erfolgen.
- Bei Läsionen über 1 cm Durchmesser sollte eine radiologische Abklärung mittels CT oder MRT erfolgen. Liegt eine Raumforderung mit HCC-typischem Perfusionsverhalten vor, kann ein HCC diagnostiziert werden. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen sollte die Untersuchung um die jeweils alternative Schnittbildgebungsmodalität ergänzt werden. Bei unklaren radiologischen Befunden kann eine Biopsie durchgeführt werden (EASL, 2018).

Grundsätzlich gilt eine radiologisch detektierte Läsion ab 1 cm Durchmesser mit typischem Perfusionsverhalten als beweisend für ein HCC. Die Spezifität und der positive Prädiktwert betragen dabei nahezu 100 % bei einer Sensitivität von über 70 %.(Forner et al., 2018).

2.2 Bildgebende Verfahren

Der diagnostische Nachweis eines hepatozellulären Karzinoms mittels radiologischer Bildgebung beruht, wie bereits erwähnt, auf dem Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens. Dieses kann sowohl durch eine kontrastmittelverstärkte dynamische Computertomographie, als auch durch eine MRT mit leberspezifischen oder anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln nachgewiesen werden. Die alleinige Diagnostik mittels kontrastmittelverstärkten Ultraschalles (CEUS) wird nicht empfohlen, da die Sensitivität deutlich unter jener der Computertomographie oder der MRT liegt. Ein weiterer Nachteil der Sonographie ist, dass aufgrund einer fehlender Panoramatechnik nicht alle suspekten Herde gleichzeitig bezüglich ihrer Kontrastmitteldynamik beurteilt werden können. Ein Staging durch alleiniges CEUS wird nicht empfohlen (EASL, 2018).

Das typische Perfusionsverhalten stützt sich auf ein zunehmendes Anfluten des Kontrastmittels in der arteriellen Phase (Arterialisierung) mit portalvenösem Wash-out in einem mindestens 1 cm großen Lebertumordherd. Es liefert den radiologischen Beweis für ein HCC. Während bei Läsionen über 1 cm ein radiologischer Nachweis ausreicht, werden bei kleineren Tumoren und/oder suboptimalen Rahmenbedingungen eine weitere Untersuchung und/oder engmaschige Verlaufskontrollen empfohlen (EASL-EORTC, 2012). Das für das HCC typische Perfusionsverhalten ist abhängig von der Tumorgöße und dem Differenzierungsgrad. Die arterielle Hypervaskularisation kann ab ca. 1 cm Durchmesser zuverlässig nachgewiesen werden. Arterioportale und arteriovenöse Shunts induzieren im Vergleich zu normalem Lebergewebe ein verfrühtes Auswaschen des Kontrastmittels. Die Läsion erscheint im Vergleich zum gesunden Lebergewebe minderkontrastiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

2.2.1 Computertomographie

Computertomographisch können Lebertumordherde mit hoher diagnostischer Sicherheit als HCC identifiziert werden. Die Spezifität liegt hierbei, je nach Tumorgöße, bei über 90 % und die Sensitivität bei über 80 % (Baek et al., 2012).

Die Untersuchung der Leber auf HCC-typische Merkmale erfolgt in mehreren Phasen und mit jodhaltigem Kontrastmittel. Standardmäßig werden zumindest eine arterielle und eine portalvenöse Phase durchgeführt. Ein zusätzlicher Nutzen einer spätvenösen Phase, etwa fünf Minuten nach KM-Injektion zum besseren Nachweis eines pathologischen Wash-out, ist nachgewiesen (Kircher et al., 2014). Eine dünn-schichtige Schicht-Kollimation mit axialen Rekonstruktionsschichtdicken von 3-5 mm sorgt für eine gute Auflösung und Bilddarstellung. Die Konzentration des jodhaltigen Kontrastmittels kann zwischen 100 mgJ/ml und 400 mgJ/ml gewählt und je nach Beschaffenheit des/der Patienten/in, mit ca. 1ml/kgKG dosiert werden. Die Bolustriggerung erfolgt mit 3-6 ml/sek. Ein vorab durchgeführter nativer Scan ermöglicht den Nachweis und die Differenzierung von Verkalkungen, Einblutungen oder Embolisaten. Die arterielle Phase dient dem Nachweis der für das HCC typischen Hypervaskularisation und startet ca. 15-20 Sekunden nach Kontrastmittel-Bolus-Applikation. Die portalvenöse Phase stellt mit etwa 60 Sekunden Verspätung das Wash-out-Verhalten dar. Die nach dem CT-Abdomen erfolgten multiplanaren Rekonstruktionen dienen der Lagezuordnung des Tumors,

dem Nachweis und der Beurteilung einer eventuell vorhandenen Portalveneninfiltration und/oder Gefäßbeteiligung des HCCs sowie der Therapieplanung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Die dabei gewählte optimale Schichtdicke sollte zwischen 3 mm und 5 mm liegen (Kircher et al., 2014).

Der Nachweis des typischen Perfusionsmusters in der Computertomographie (siehe Abbildung 7) bei Läsionen über 1 cm gilt als beweisend für ein HCC (Kircher et al., 2014).

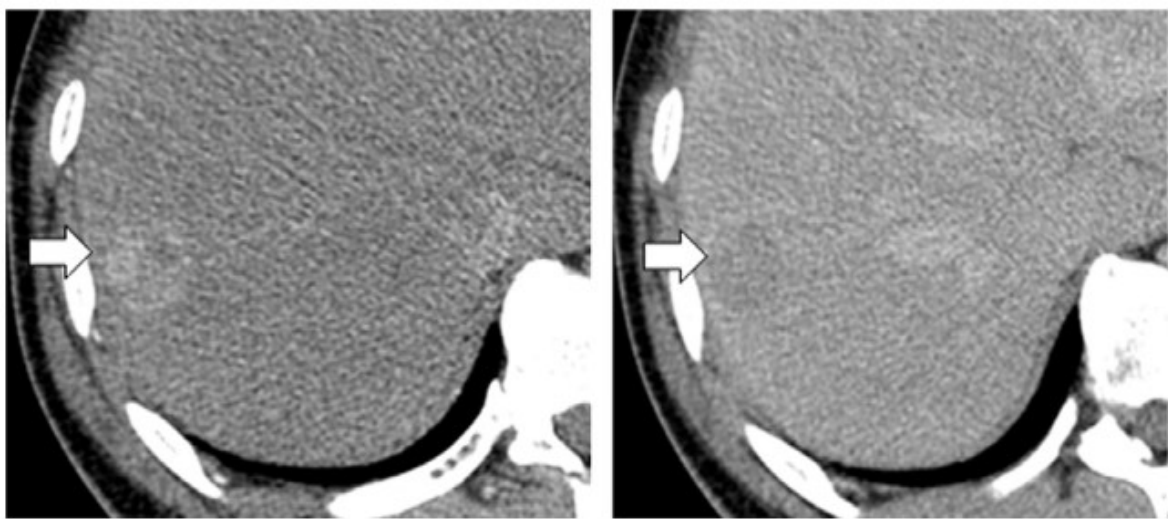


Abbildung 07: KM- CT bei einem HCC mit typischem Perfusionsmuster. Quelle:(Baek et al., 2012)

Ein wesentlicher Vorteil der Computertomographie im klinischen Alltag besteht in der schnellen Verfügbarkeit sowie der einfacheren Durchführung der Untersuchung bei Patienten/innen mit reduziertem Allgemeinzustand und/oder eingeschränkter Compliance (Kircher et al., 2014).

2.2.2 Magnetresonanztomographie

Sowohl die Computertomographie als auch die Magnetresonanztomographie stellen heutzutage den Goldstandard in der Diagnostik des HCCs dar (Kircher et al., 2014).

Eine MRT-Untersuchung der Leber wird üblicherweise mit folgenden Sequenzen durchgeführt:

- T1w-2D-Gradientenecho-Sequenz (GRE) „in-phase“ und „opposed-phase“
- T2w-single-shot-Fast Spin Echo Sequenz (FSE) und/oder T2w-multi-shot-Fast Spin Echo Sequenz mit Fettsättigung
- DWI-echoplanar-imaging (EPI)-Sequenz
- Dynamische T1w-3-D-GRE-Sequenz mit Fettsättigung nach Kontrastmittelinjektion und hyperintense Darstellung in der hepatobiliären Phase. Wird ein hepatobiliäres Kontrastmittel verwendet, erfolgt zusätzlich die Akquisition einer leberspezifischen Spätphase mittels einer T1w-3D-Sequenz (Kircher et al., 2014).

Für dynamische Sequenzen kommen unspezifische, extrazelluläre und leberspezifische Gadoliniumchelate zur Anwendung. Sie liefern wichtige Informationen über die Tumorgefäßversorgung und Stoffwechsel. Die Kontrastmittelverteilung entspricht dem typischen Perfusionsmuster des HCCs:

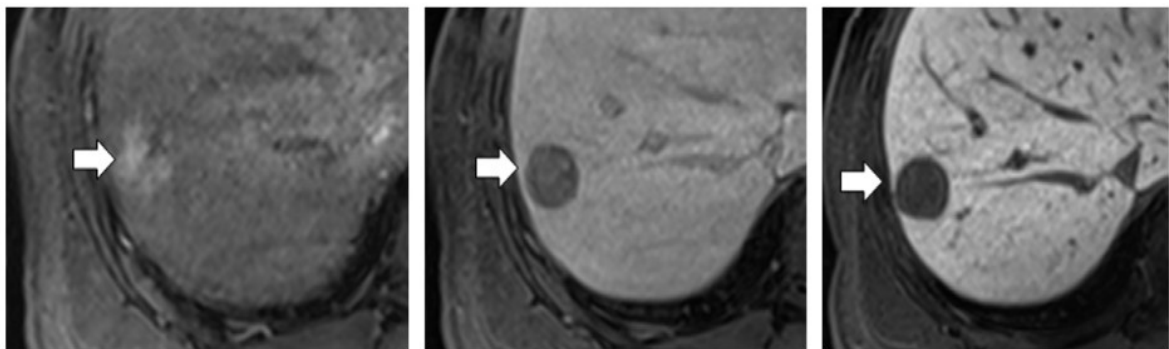


Abbildung 08: Typisches Perfusionsmuster des HCC im MRT (Baek et al., 2012)

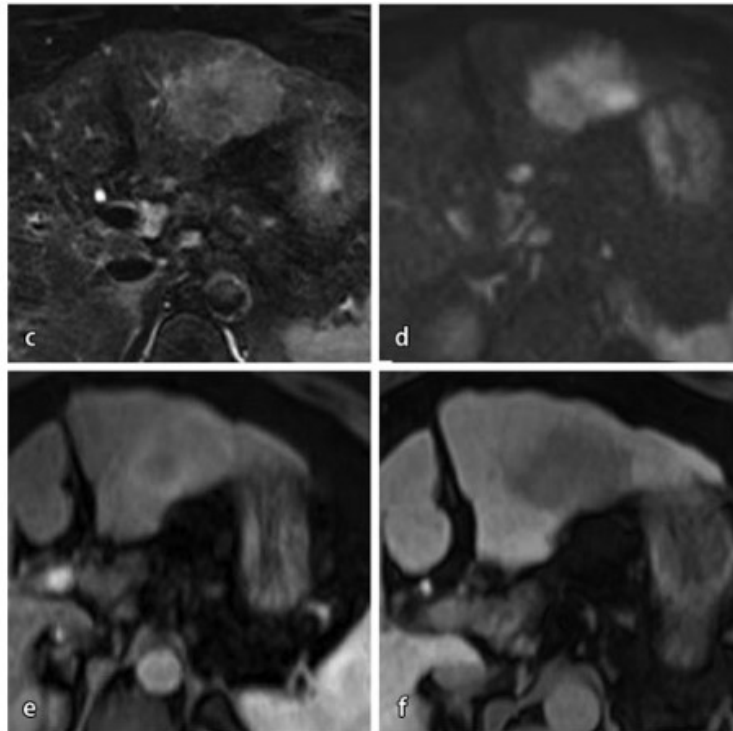
Im Rahmen nativer T1w und T2w Untersuchungssequenzen kann die Signalintensität der Herde variieren. Trotzdem liefern native Sequenzen wichtige Informationen, welche für die Charakterisierung unterschiedlicher Gewebekomponenten wichtig sind. Eine hyperintense Darstellung einer Läsion in der hepatobiliären Phase weist auf einen dysplastischen Knoten mit Malignisierungspotenzial hin. Ein Regeneratknoten erscheint in beiden Sequenzen isointens. Die DWI ermöglicht es die Detektionsrate fokaler Leberläsionen zu erhöhen und zwischen malignen, benignen, dysplastischen oder Regeneratknoten zu unterscheiden. Mittels Kontrastmittelapplikation kann die Detektionsrate von Herden unter 2 cm gesteigert werden. Leberspezifisches Kontrastmittel wird von den Leberzellen aufgenommen und anschließend über das Gallengangsystem ausgeschieden und ermöglicht so eine effiziente vaskuläre und hepatobiliäre Untersuchungsphase. Im Gegensatz zu gesunden Leberzellen nehmen HCC-Tumorzellen kein Kontrastmittel auf und erscheinen demnach in einer späten Phase zum umliegenden Gewebe demarkiert. Eine Spätphase erhöht die Detektionsrate für ein HCC (Kircher et al., 2014).

Signalverhalten des HCCs und Differentialdiagnosen (Abbildung 9 und 10):

	Regeneratknoten	Dysplastischer Knoten	HCC
<i>Natives MRT</i>			
T1w-2-D-GRE	=	↑	↓ oder ↑
T2w-FSE fs	= oder ↓	= oder ↓	↑
Diffusion (hoher b-Wert)	↓	↓ HGDN ↑	↑
<i>Frühe KM-Dynamik</i>			
Arterielle Phase	Kein Enhancement	Kein Enhancement	Arteriell Enhancement
Portal-/spätvenöse Phase	Kein „wash-out“	Kein „wash-out“	„Wash-out“
Leberspezifische Phase mit hepatobiliärem KM	=	↓ oder ↑ HGDN ↓	↓

Signalverhalten im Vergleich zum Leberparenchym: ↑ hypointens, ↓ hyperintens, = isointens.
HCC hepatozelluläres Karzinom, GRE Gradientenecho, FSE „fast spin-echo“, fs fettsaturiert, HGDN High-grade-dysplastischer Knoten, KM Kontrastmittel.

Abbildung 09: Typisches Signalverhalten des HCC und Differentialdiagnosen. Quelle: (Kircher et al., 2014)



*Abbildung 10: Kontrastmittel MRT mit HCC typischem Perfusionsmuster in den verschiedenen Sequenzen.
c=hyperintenses Signal in T2w FS, d= DWI, e= T1w-3D-GRE-FS-Sequenz-post KM, f= Spätphase mit leberspezifischen KM.
Quelle:(Kircher et al., 2014)*

Im direkten Vergleich liefern sowohl die CT als auch die MRT zuverlässige Ergebnisse und ermöglichen den Nachweis eines HCCs bei Läsionen über 1 cm. Bei der Detektion von kleineren Läsionen ist die MRT der CT überlegen, was vor allem dem Einsatz von leberspezifischem Kontrastmittel geschuldet ist. Deshalb sollte bei unklaren Befunden und Knoten unter 1 cm ergänzend die MRT als bildgebendes Verfahren erfolgen (Kim et al., 2009).

3 Staging

Am weitesten verbreitet ist das Barcelona Clinic Liver Cancer staging and treatment strategy (BCLC, siehe Abbildung 11), welches mittlerweile wiederholt validiert wurde und sowohl für prognostische Vorhersagen als auch für die Zuordnung der jeweiligen Therapiestrategien empfohlen wird. Es erfasst neben prognosebestimmenden Variablen wie z.B. dem Tumorstadium (TNM), der Leberfunktion und dem körperlichen Zustand (ECOC, siehe Abbildung 13) weitere etablierte Variablen und zeigt anhand dieser Kriterien verschiedene Behandlungsoptionen auf. Die Differenzierung der Leberfunktion erfolgt erstmals grob in dekompenziert und kompensiert, unabhängig von diversen Scores. So wird z.B. das Auftreten von Aszites, Ikterus oder Enzephalopathie automatisch zu einer Dekompensation der Leberfunktion gezählt, unabhängig der Graduierung z.B. durch den Child-Pugh -oder MELD-Score. Eine erhaltene bzw. kompensierte Leberfunktion hingegen wird durch das Hinzuziehen des Child-Pugh -und Meld Score sowie dem AFP und dem ALBI-Grade (Albumin- Bilirubin-Grade) ergänzt. Was die Beurteilung des Performance Status betrifft, ist es wichtig zu betonen, dass sich die Evaluierung der Symptome auf tumorbedingte Symptome und nicht auf etwaige Komorbiditäten, die schon vor Krankheitsmanifestation vorhanden waren, bezieht. Durch die Miteinbeziehung dieser Kriterien ermöglicht das BCLC Staging System eine suffiziente Prognoseabschätzung sowie eine stadienadaptierte Therapieplanung. (Reig et al., 2022)

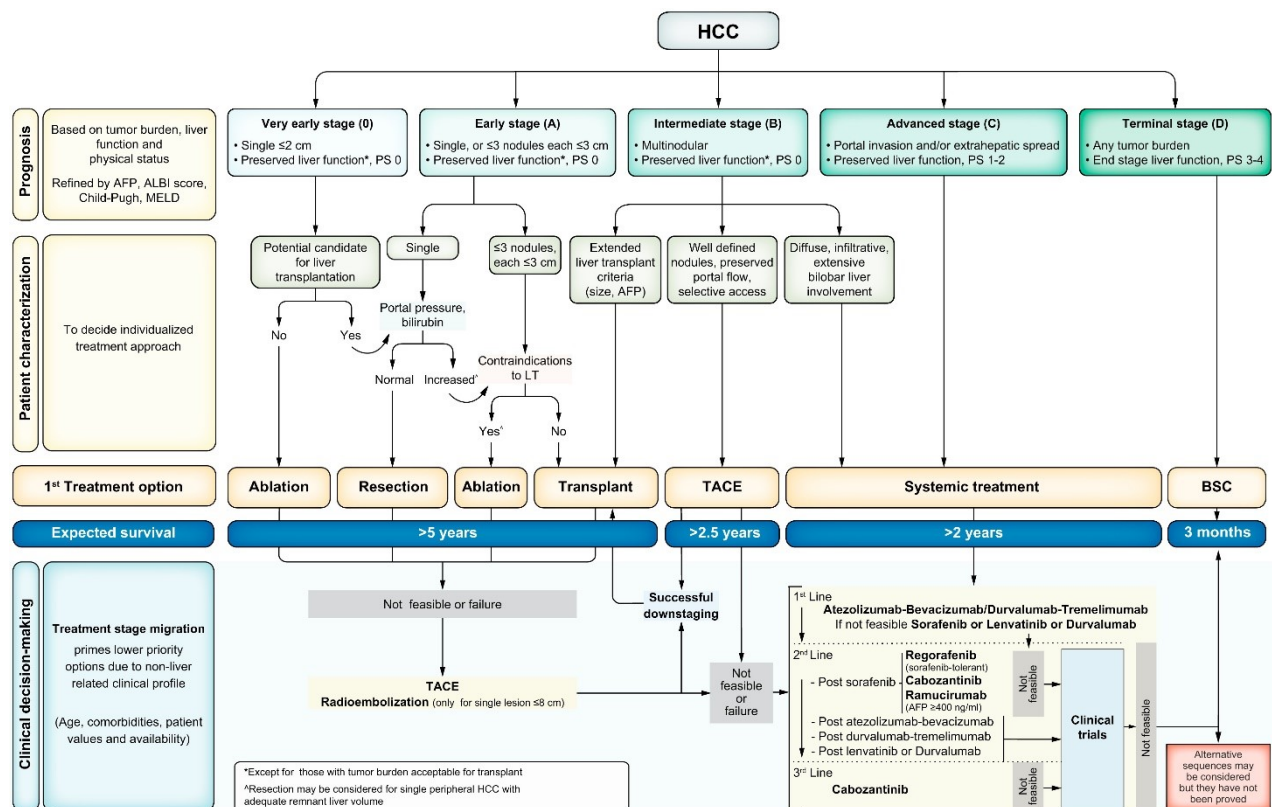


Abbildung 11: BCLC Staging und Behandlungsstrategien 2022. Quelle: (Reig et al., 2022)

Um in einer zirrhotischen Leber die Funktion objektiv beurteilen und in Stadien einteilen zu können, wird der Child-Pugh-Score (siehe Abbildung 12) herangezogen. Das spielt insofern eine Rolle, als dass damit eine gezielte Therapieanpassung sowie Prognoseabschätzung erfolgt. In dem Child-Pugh-Klassifikationssystem werden das Bilirubin, das Albumin, die Prothrombinzeit sowie das Vorhandensein und der Schweregrad von Aszites und Enzephalopathie untersucht und je nach Höhe und Ausprägung 1 bis 3 Punkte pro Parameter vergeben. Insgesamt können 5-15 Punkte erreicht werden, wobei 5 bis 6 Punkte dem Child-Pugh-A Stadium entsprechen und eine gute Leberfunktion beschreiben (Greten and Manns, 2008).

Das Child Pugh-Stadium korreliert stark mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Je höher die erreichte Gesamtpunktzahl, desto schlechter die Leberfunktion mit ihrer einhergehenden Prognose. So wird die durchschnittliche 3 Jahres Überlebensrate auf 70 % bei einem Child-Pugh A, auf 36 % bei Child-Pugh B und auf 17 % bei einem Child-Pugh C geschätzt. Die 5 Jahres Überlebensraten betragen jeweils 50 %, 26 %, 15 % bei einem Child-Pugh-Score von A, B und C (Lee et al., 2014).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dl)	1–2	2–3	> 3
Albumin im Serum (mg/dl) [μ mol/l]	> 3,5 [< 34]	2,8–3,5 [34–51]	< 2,8 [> 51]
Prothrombinzeit (s)	1–4	4–6	> 6
Aszites (klinisch nachweisbar)	fehlend	leicht	deutlich
Enzephalopathie (Grad)	keine	Grad 1 bis 2	Grad 3 bis 4

Abbildung 12: Einteilung und Beschreibung der Leberfunktion mittels Child-Pugh-Score.
 Child-Pugh A: 5–6 Punkte; Child-Pugh B: 7–9 Punkte; Child-Pugh C: 10–15 Punkte.
 Quelle: (Greten and Manns, 2008)

Als Alternative zum bisher etablierten Child-Pugh-Score wurde der sogenannte ALBI-Grade (Albumin-Bilirubin-Grade) entwickelt. Zu dessen Bestimmung werden im Vergleich zum Child-Pugh-Score lediglich zwei Laborparameter, nämlich das Albumin und das Bilirubin, benötigt. (Durand and Valla, 2008).

Durch den Wegfall der zwei sehr stark Untersucher-abhängigen Variablen Aszites und Hepatische Enzephalopathie erhofft man sich eine objektivere Beurteilung der Leberfunktion (Johnson et al., 2015).

Die Einteilung erfolgt in ALBI-Grad 1-3:

Grad 1: $x \leq -2,60$

Grad 2: $-2,60 < x \leq -1,39$

Grad 3: $x > -1,39$ (Johnson et al., 2015).

Die Einheiten von Bilirubin und Albumin werden jeweils in mol/l und g/l angegeben (Johnson et al., 2015).

Es gibt zunehmend wissenschaftlich überprüfte Nachweise, dass sich mittels ALBI-Grade gute prognostische Aussagen bezüglich der Überlebenszeit von Patienten/innen mit einem HCC treffen lassen. Im Rahmen von multi-institutionellen Kohortenstudien wurde dies bei HCC-Patienten/innen sowohl nach Resektion als auch bei Patienten/innen im Rahmen einer Therapie mittels Chemoembolisation oder Sorafenib überprüft. Die Prognoseabschätzung mittels ALBI-Grade war unabhängig vom BCLC-Stadium möglich (Pinato et al., 2017).

Der Performance Status als weiterer wesentlicher Prognosefaktor beschreibt den körperlichen Zustand der Betroffenen und ermöglicht zudem die objektive Zuordnung des allgemeinen Wohlbefindens, der Alltagseinschränkungen und des durch die Erkrankung gegebenenfalls benötigten Pflegebedarfs. So kann der Progress der Erkrankung besser eingeschätzt und dadurch eine für den/die Patienten/in geeignete Therapieform (Chemotherapie, Operation, etc...) gewählt werden. Patienten/innen können je nach körperlicher Verfassung, von einer Therapie, z.B. Chemotherapie, ausgeschlossen und /oder die Therapiemodalität angepasst werden. Die Graduierung der ECOG-Scala erfolgt in Grad 0 (vollständige Beschwerdefreiheit) bis Grad 5 (Tod) (Sok et al., 2019).

Grade	ECOG performance status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

Abbildung 13: ECOG Performance Status zur Zuordnung des körperlichen Leistungszustandes von Krebspatienten/innen.
Quelle: (Sok et al., 2019)

Das BCLC Staging System unterscheidet zwischen fünf Stadien (0, A–D), wobei Stadium BCLC 0 einem sehr frühen Stadium, BCLC A einem frühen Stadium, BCLC B einem Zwischenstadium, BCLC C einem fortgeschrittenen Stadium und BCLC D der terminalen Phase entspricht. Die Einteilung in die jeweiligen BCLC-Stadien korreliert des Weiteren auch mit der Überlebensrate. So wird beispielsweise die mittlere 5-Jahresüberlebensrate in frühen BCLC-Stadien auf 50-70 % geschätzt. Im Endstadium hingegen, beträgt die 1-Jahresüberlebensrate nur mehr etwa 11 % (EASL, 2018).

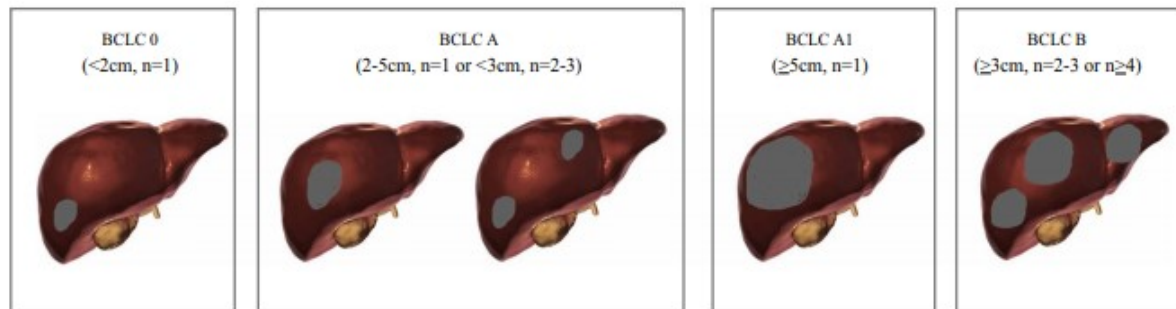
Schematische Darstellung einzelner Stadien nach BCLC:

Abbildung 14: BCLC-Stadien 0, A, A1 und B. Quelle: (Tsilimigras et al., 2019)

Die einzelnen Stadien orientieren sich grob an der Tumorgroße, Anzahl der Herde, der Leberfunktion und dem Allgemeinzustand. Als Referenz gilt jener Tumor mit dem größten Durchmesser. Hinzu kommen etwaige Gefäßinfiltrationen und/oder Metastasen, welche mit der Einordnung in ein jeweils schlechteres Stadium einhergehen. Auch die Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei stabilem Krankheitsprozess führt zu einer Einreihung in ein fortgeschritteneres Stadium. Jedes Stadium geht mit einem individuellen Outcome einher, welches im Rahmen einer geeigneten Therapiemodalität optimiert werden kann (Reig et al., 2022).

In ein sehr frühes Stadium BCLC 0 werden Patienten/innen mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-A) und Allgemeinzustand (ECOG 0) eingeordnet, welche lediglich eine solitäre Läsion unter 2 cm aufweisen. Eine makrovaskuläre Infiltration und extrahepatische Manifestation muss ausgeschlossen werden (Forner et al., 2018). In diesem frühen Stadium ist eine mediane Überlebenszeit von über 5 Jahren zu erwarten und eine kurative Therapie durch z.B. eine Transplantation, Resektion oder Radiofrequenzablation (RFA), als lokal ablatives Verfahren, möglich. Sofern der körperliche Zustand der Patienten/innen als reduziert eingestuft werden muss, erfolgt eine Zuordnung in das terminale Stadium D (Reig et al., 2022).

Dem BCLC Stadium A werden Patienten/innen in gutem Allgemeinzustand und mit gut erhaltener Leberfunktion zugeordnet, welche bis zu 3 Herden mit max. 3 cm Durchmesser pro

Läsion aufweisen. Für die Einordnung in dieses Stadium ist ebenso der Ausschluss einer makrovaskulären Infiltration ebenso Voraussetzung (Reig et al., 2022)

Teilweise kann die Zuordnung eines solitären Tumors von > 5 cm Durchmesser in ein BCLC Stadium A1 erfolgen (Tsilimigras et al., 2019). Die mediane Überlebensrate der Patienten/innen in diesem Stadium nach 5 Jahren liegt bei 50 %-70 % (Forner et al., 2010). Für Betroffene stehen ebenso als kurativ zu betrachtende Therapiemöglichkeiten die Resektion, die Transplantation als auch die Radiofrequenzablation zur Verfügung (Reig et al., 2022).

Das Zwischenstadium (BCLC B) umfasst ebenso Patienten/innen in gutem Allgemeinzustand und mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A), aber mit multifokalen, nicht resezierbaren HCC-Läsionen. Eine makrovaskuläre Infiltration sowie extrahepatische Manifestationen sollten auch für dieses Stadium ausgeschlossen werden. Diese Patienten/innen sind in der Regel Kandidaten/innen für eine palliative Chemoembolisation und/oder systemische Therapie und überleben unter adäquater Therapie 2-5 Jahre. In Ausnahmefällen kann eine Transplantation, unter Berücksichtigung der Tumorgroße und des AFP-Verlaufs, diskutiert werden. (Reig et al., 2022).

Das fortgeschrittene Stadium (BCLC C) ist charakterisiert durch eine Tumorgefäßinvasion, Metastasen und/oder einen reduzierten Allgemeinzustand (PS 1-2) und wird bei erhaltener Leberfunktion (Child Pugh A, B) systemisch behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt bei diesen Patienten/innen 1-2 Jahre (EASL, 2018).

Das Terminalstadium (BCLC D) wird im Rahmen des Best Supportive Care Konzeptes behandelt, da der schlechte Allgemeinzustand (PS 3-4) bzw. die Leberfunktion (Child-Pugh C) die vorhergenannten Therapien, unabhängig von der Tumorausdehnung, limitieren und die Prognose eher verschlechtern. Die Betroffenen versterben in der Regel nach 3 Monaten. Eine sorgfältige Einteilung in das jeweilige BCLC-Stadium und die Auswahl der daraus resultierenden adäquaten Therapie, haben wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsprogress und die individuelle Prognose (Forner et al., 2018).

Klassifikation der BCLC-Stadien zur Therapieplanung:

BCLC Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	keine portale Hypertension normales Bilirubin
A2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension normales Bilirubin
A3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	portale Hypertension Bilirubin erhöht
A4	ECOG 0	≤ 3 Herde < 3 cm	CP A oder B
B	ECOG 0	groß multilokulär	CP A oder B
C	ECOG 1–2	Gefäßinvasion oder Metastasen	CP A oder B
D	ECOG 3–4	egal	CP C

Abbildung 15: Klassifikation der BCLC-Stadien zur Therapieplanung. Quelle: (Greten and Manns, 2008)

4 Therapie

Die Entscheidung über die für den/die Patienten/in am besten geeignete Therapiemodalität wird, wie bereits erwähnt, auf Grundlage des vorliegenden BCLC-Stadiums im Rahmen eines multidisziplinären Settings getroffen. Sogenannte HCC-Teams, bestehend aus Hepatologen/innen, Chirurgen/innen, Onkologen/innen, Radiologen/innen und Pathologen/innen, ermöglichen unter translationaler Expertise eine für das betreffende Patienten/innenkollektiv optimierte Therapie. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen kurativer und palliativer Therapieintention. Sowohl chirurgische Verfahren als auch die Thermoablation stellen potentiell kurative Ansätze dar. Die Chemoembolisation, systemische Therapie und best supportive care sind Therapieempfehlungen in fortgeschrittenen Stadien und zielen auf ein palliatives Management ab (EASL, 2018).

4.1 Operative Therapie

Sowohl die Tumorresektion als auch die Lebertransplantation sind im Rahmen der operativen Therapie bei Patienten/innen in einem frühen BCLC-Stadium angezeigt und gehen, bei sorgfältiger Patienten/innenevaluation, mit der besten Prognose einher. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit wird mit bis zu 80 % angegeben. (Bruix et al., 2016). Bei Patienten/innen mit einer symptomatischen portalen Hypertension sollte eine Transplantation anstelle einer Resektion empfohlen werden, um das Risiko perioperativer Komplikationen zu reduzieren (Benson et al., 2009).

Eine regelmäßige Nachsorge nach Resektion oder Transplantation sollte sowohl bei Patienten/innen mit Leberzirrhose als auch bei Betroffenen ohne Leberzirrhose erfolgen. Die Empfehlung zum Nachsorgeintervall beinhaltet eine 3-monatige Kontrolle mittels radiologischer Bildgebung im ersten Jahr, gefolgt von einem halbjährlichen Intervall bei unauffälligem Befund. Ab dem dritten Jahr ist eine jährliche Kontrolluntersuchung ausreichend. Ein Nachsorgezeitraum von insgesamt 5 Jahren wird bei Patienten/innen ohne Leberzirrhose empfohlen. Bei Betroffenen mit zirrhotischen Leberveränderungen sollte die Nachsorge den individuellen Gegebenheiten angepasst werden und im Rahmen der regulären Vorsorgeuntersuchungen erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

4.1.1 Lebertransplantation

Patienten/innen mit einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose stellen mit einem Anteil von über 35 % den häufigsten Grund für eine Lebertransplantation dar (Kim et al., 2019)

Die Lebertransplantation stellt die First-Line kurative Therapieoption bei Patienten/innen mit solitärem, inoperablem, kleinem Tumor dar, zumal neben dem HCC auch die Leberzirrhose behandelt wird. Die Entscheidung über eine Lebertransplantation erfolgt meist unter Hinzunahme der Milan-Kriterien, welche eine gute Prognose bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit und Rezidivrate ermöglichen. Vereinzelt werden aber auch die UCSF-Kriterien, eine Erweiterung der Milan-Kriterien, herangezogen. Bei Patienten/innen mit einem HCC und einer Zirrhose kann so eine Abschätzung der Erfolgsaussichten hinsichtlich einer Lebertransplantation erfolgen. Patienten/innen, die diese Kriterien erfüllen, weisen eine bessere Prognose hinsichtlich des Langzeit-Überlebens auf und sollten deshalb bevorzugt einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Die 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (siehe Abbildung 16) wird, bei sorgfältiger Patienten/innenauswahl, mit ca. 75 % und die 4-Jahres-Rezidivfreiheit (siehe Abbildung 17) mit über 80 % angenommen (Mazzaferro et al., 1996). Bei Transplantierten, die diese Kriterien nicht erfüllen, sind zum Teil schlechtere Werte, wie z.B. eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit unter 40 % sowie eine Lokalrezidivrate von bis zu 54 % innerhalb von 5 Jahren, erhoben worden. Die perioperative 5-Jahresmortalität wird bei Patienten/innen, die die Milan-Kriterien erfüllen, mit ca. 3% als sehr gering notiert (EASL,2018).

Die Definition der Milan-Kriterien lautet wie folgt:

- 1 Herd < 5 cm
- maximal 3 Läsionen < 3 cm
- Fehlen von makrovaskulärer Infiltration in der Bildgebung (Bruix et al., 2016).

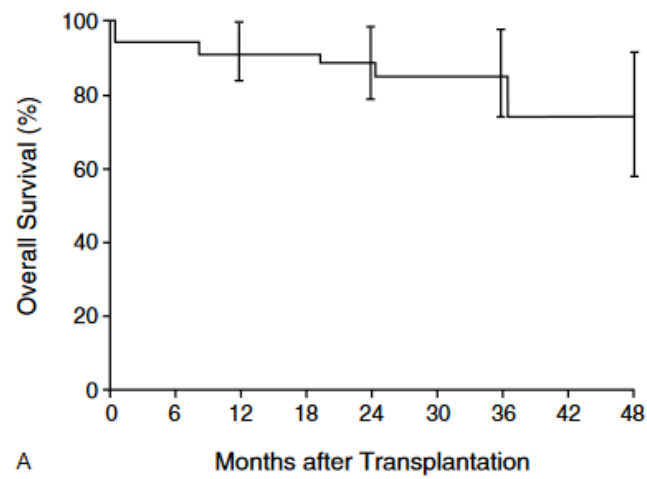


Abbildung 16: 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation. Quelle: (Mazzaferro et al., 1996)

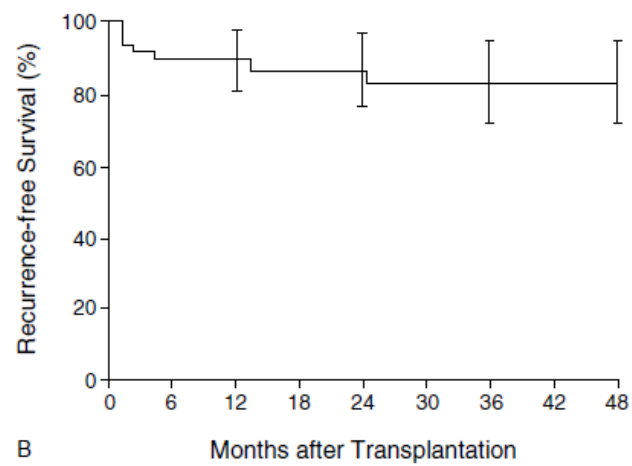


Abbildung 17: Rezidivfreie 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation. Quelle: (Mazzaferro et al., 1996)

Begriff	Definition
Neoadjuvante Therapie	Behandlung, die vor einer operativen Maßnahme (z.B. Resektion oder Lebertransplantation) erfolgt, mit dem Ziel einer Verkleinerung der Tumormasse.
Bridging	Lokoregionäre Therapie oder Resektion eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf der Warteliste
Downstaging	Vorbehandlung eines HCC außerhalb der Mailand-Kriterien mit dem Ziel der Tumorverkleinerung bis zu definierten Selektionskriterien (in der Regel: bis die Mailand-Kriterien erreicht sind).

Abbildung 18: Übersicht Begriffserklärungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

Um die Wartezeit von oftmals über 6 Monaten zu überbrücken, werden neoadjuvante Therapiekonzepte empfohlen. Diese zielen zum einen auf eine Tumorreduktion (Downstaging) und zum anderen auf eine Verhinderung der Tumorprogression (=Bridging) ab. Patienten/innen, die ursprünglich außerhalb der Transplantationskriterien lagen, können so wieder gelistet werden. Als mögliche neoadjuvante Therapieoptionen kommen die Thermoablation, eine Resektion einzelner Tumorherde, die systemische Therapie mit Sorafenib sowie eine transarterielle Chemoembolisation in Betracht. Eine Kombination mehrerer Verfahren ist möglich (Samuel and Coilly, 2018). Im Falle einer extrahepatischen Tumormanifestation und/oder makroskopischer Gefäßinvasion in der Bildgebung sollte aufgrund des hohen Rezidivrisikos von einer Lebertransplantation abgesehen werden (Pavel and Fuster, 2018).

In individuellen Fällen kann eine Lebertransplantation außerhalb der Milan-Kriterien erfolgen. Im Rahmen der UCSF-Kriterien, welche eine Erweiterung der Milan-Kriterien darstellen, kann eine erweiterte Patienten/innenselektion mit vergleichbarer Überlebenszeit erfolgen, ohne dabei eine erhöhte Mortalität oder Rezidivrate in Kauf nehmen zu müssen. Die UCSF-Kriterien beinhalten folgende Parameter:

- 1 Herd $\leq 6,5$ cm
- 2-3 Herde je $\leq 4,5$ cm
- Gesamtdurchmesser aller Läsionen ≤ 8 cm (Yao et al., 2007).

Maligne lebereigene Tumore stellen eine häufige Indikation für eine Transplantation dar. Aufgrund der Tatsache, dass der Bedarf größer als das Angebot ist, werden Spenderorgane nach Dringlichkeit und Prognose zugeteilt. Der sogenannte MELD-Score (MELD = Model of End Stage Liver Disease) wird zur objektiven Ermittlung des Schweregrades einer Lebererkrankung herangezogen. Je eingeschränkter die Leberfunktion, desto notwendiger das Spenderorgan. Als Grundlage für diese Bewertung dienen die Laborwerte Bilirubin, Kreatinin und INR, welche zuverlässige Prädiktoren zur Einschätzung der Leber- und Nierenfunktion darstellen. Ein hoher Score geht mit einer höheren Dringlichkeit einher. Die Dringlichkeit für eine Spenderleber lässt sich bei HCC Erkrankten allerdings nicht durch den MELD-Score abbilden, da deren Laborwerte oftmals noch im Normbereich liegen. Deshalb gelten für Betroffene gesonderte Regeln, um durch den MELD-Score keinen Nachteil zu erhalten (Samuel and Coilly, 2018).

Der sogenannte HCC-MELD-Score berücksichtigt neben dem ursprünglichen MELD-Score auch die Tumorgröße und den AFP-Wert, da diese Parameter einen Rückschluss auf die Aggressivität der Tumorerkrankung zulassen (Guerrini et al., 2018).

Es ist bekannt, dass ein hoher bzw. ein rasch ansteigender AFP-Wert zu einem höheren postoperativen Rezidivrisiko führt (Berry et al., 2013). Ein AFP-Wert > 1000 ng/ml stellt einen starken präoperativen Surrogatmarker für eine Gefäßinvasion, bei HCCs innerhalb der Milan-Kriterien, dar (Hameed et al., 2014). Die Indikation für eine Transplantation sollte bei einem hohen bzw. rasch steigenden AFP-Wertes deshalb nur in Kombination und mit Ansprechen auf neoadjuvanter Therapie, unabhängig der Milan-Kriterien, empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

4.1.2 Resektion

Die Tumoresektion ist die Therapie der Wahl sowohl bei Patienten/innen mit solitären Tumoren und guter Leberfunktion als auch bei Patienten/innen ohne Leberzirrhose. In Abhängigkeit von der Leberfunktion und des Allgemeinzustandes kann bei Betroffenen mit 2-3 Läsionen, innerhalb der Milan-Kriterien, eine Resektion erwogen werden. Das Vorliegen einer portalen Hypertension schließt je nach Bilirubin, Portalvenendruck und Thrombozytenzahl eine Resektion aber nicht automatisch aus. Im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Analyse der geplanten Resektion kann unter Umständen durchaus ein kurativer

Ansatz verfolgt werden. Entscheidend ist die postoperativ verbleibende Leberfunktion, welche im Rahmen der Indikationsstellung zu berücksichtigen ist (EASL, 2018).

Verglichen mit Patienten/innen ohne klinisch manifeste portale Hypertension führt eine Leberresektion bei Betroffenen mit symptomatischem Pfortaderhochdruck zu einer deutlichen Zunahme der Mortalität sowie des perioperativen Risikos. Bei normaler Leberfunktion kann von einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von bis zu 70 % ausgegangen werden. Das Vorhandensein eines oder mehrerer der genannten Risikofaktoren geht mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einher (Forner et al., 2018). Kurative Resektionen sind in bis zu 60 % der Fälle bei Patienten/innen mit einem HCC ohne Leberzirrhose möglich (Faber et al., 2013).

Sollte der Allgemeinzustand des/der Betroffenen einen chirurgischen Eingriff nicht zulassen, oder eine ungünstige Lokalisation eine Resektion erschweren, kann eine Thermoablation als gleichwertig anzusehende Alternative in Betracht gezogen werden (Bruix et al., 2016). Bei Läsionen < 3 cm sind sowohl die Resektion als auch die Ablation als gleichwertige Therapieoptionen anzusehen (Nishikawa et al., 2011).

Ein multifokales HCC sollte aufgrund des hohen Rezidivrisikos nur in Ausnahmefällen reseziert und anderen Therapieoptionen, wie der Transplantation, Ablation oder Chemoembolisation vorbehalten bleiben (Forner et al., 2018).

Postoperativ muss ein ausreichend funktionelles Restparenchym gewährleistet werden, was präoperativ mittels Computertomographie volumetrisch abgeschätzt werden sollte. In einer zirrhotischen Leber werden postoperativ 40 % funktionelles Restlebergewebe gefordert. Im Vergleich dazu sind bei einer gesunden, nicht zirrhotisch umgebauten Leber bereits 20 % residuelles sowie funktionell intaktes Lebergewebe ausreichend (Benson et al., 2009).

Sowohl neoadjuvante als auch adjuvante Therapien werden wegen einer hohen Rezidivrate von über 70 % innerhalb von 5 Jahren nicht generell empfohlen (EASL, 2018).

4.2 Lokal thermisch-ablative Verfahren

Sowohl bei der Radiofrequenzablation (RFA) als auch bei der Mikrowellenablation (MWA) handelt es sich um Ablationsmethoden, welche durch fokale Hitzeerzeugung zu einer Zerstörung der Gewebestrukturen im behandelten Areal führen. Im Gegensatz zu gesundem Gewebe ist Tumorgewebe dadurch gekennzeichnet, dass es thermosensibler ist und somit schneller auf Hitzeeinwirkung reagiert. Dadurch kann Tumorgewebe unter weitestgehender Schonung und Erhaltung der Regenerationsfähigkeit gesunder Gewebsstrukturen suffizient zerstört werden (Nikfarjam et al., 2005).

Beide Verfahren stehen als Alternative zu den chirurgischen Therapiemöglichkeiten bei Läsionen bis max. 5 cm Durchmesser zur Verfügung und verfolgen einen potentiell kurativen Therapieansatz. In einem sehr frühen Stadium (BCLC 0) kann die Thermoablation sogar als Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden. (EASL, 2018 und Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Eine Kombination einer Thermoablation mit der Chemoembolisation erweist sich als sehr effektiv und kann das Gesamtüberleben (siehe Abbildung 19) sowie die progressionsfreie Zeit deutlich verlängern. Es wurden bereits 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70 % dokumentiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Durch die Kombination beider Verfahren wird die thermale Dispersion durch die vorgeschaltete Gefäßokklusion verhindert und so das Nekroseareal vergrößert. Somit kann der Effekt der Gewebehypoxie nach Chemoembolisation den thermalen Effekt auf das Tumorgewebe verbessern und ein größerer Sicherheitsabstand erzielt werden, um das Risiko einer periläsionalen Tumorzellaussaat zu reduzieren (Vogl et al., 2007).

TACE plus Thermoablation bis ca. 5 cm und > 5cm bis <7cm								
Autor		Design	Patienten [n]	Tumor D [cm]	Overall Survival			
					1J [%]	3J [%]	5J [%]	
Tashiro 2011 [733]	Rx	Retrospektiv	199	2,1±0,63	95,6	90,9	76	
	RFA +TACE		87 (69 TACE)	1,8±0,52	97,6	81,4	71	
Kim 2013 [734]	Rx	Prospektiv	47	3,66±0,76	95,7	84,3		
	TACE + RFA		37	3,46±0,75	97,3	78,4		
Tang 2016 [735]	RFA	Retrospektiv	49	5,54±1,41		20,9		
	TACE		43	5,78±1,35		22,5		
	TACE + RFA		40	5,35±1,10		42,5		
Liu 2016 [277]	Rx	RCT	100	3 (0,6-5)	97,0	83,7	61,9	
	RFA + TACE		100	2,8 (0,6-5)	96,0	67,2	45,7	
Bholee 2017 [736]	Rx	Retrospektiv	782	3±1,1	94,6	75,1	55,3	
	RFA & TACE		74	2,9±1,1	91,2	64,4	47,7	
Pan 2017 [737]	Rx	Retrospektiv	214	Up-to-7 Kriterien	96,1	86,4	46,2	
	TACE + RFA		206		96,1	76,7	41,3	
Zhang 2018 [738]	TACE	Retrospektiv	100	≤ 5 Herde ≤7 cm	77,5	42,1	21	
	TACE+ MWA		50		93,1	79	67,7	
Endo 2018 [278]	TACE	Propensity Score	103	≤ 7 Herde ≤ 5 cm	92,7	55,7	33,3	
	TACE+ RFA				97,4	70,4	60,4	

Abbildung 19: Gesamtüberlebensrate bei Chemoembolisation und Thermoablation. (Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation (RFA) ist ein lokal-ablatives Verfahren, welches bei HCC-Patienten/innen in einem frühen Stadium zur Anwendung kommt. Ziel der RFA ist es den Tumor durch Zufuhr von hoher thermaler Energie mittels Wechselstroms zu zerstören. Durch die Erhitzung des Tumors auf bis zu 100 Grad Celsius wird das Tumorgewebe zerstört und sogenannte Koagulationsnekrosen erzeugt. Ein geschlossener Schaltkreis zwischen dem/der Patienten/in und dem Wechselstromgenerator ermöglicht eine konzentrierte Erhitzung des Fokus über sogenannte Ablationssonden, welche durch Ionenbewegung und entsprechende Reibung Hitze entwickeln und das Gewebe dementsprechend zerstören. Die Zerstörung des Tumorgewebes wird mittels ständiger Impedanz- oder Temperaturmessung kontrolliert. Durch dieses Verfahren kann vitales Tumorgewebe schnittbildgesteuert zerstört und ein adäquater tumorfreier Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe geschaffen werden, um das Risiko einer mikroskopischen Tumorzellinfiltration zu minimieren (Lencioni, 2010). Da die Radiofrequenzablation ein sehr sicheres und minimalinvasives Verfahren darstellt, kommt es nur in maximal 4 % der Fälle zu schweren Komplikationen (Lencioni, 2010).

Die Radiofrequenzablation stellt eine gute Alternative zur chirurgischen Tumoresektion bei Patienten/innen mit kleinen Herden bis 3 cm Durchmesser und einem erhöhten Operationsrisiko dar (siehe Abbildung 20). Trotz eines höheren Langzeitüberlebens durch die Resektion können durch den minimalinvasiven Charakter der RFA und der mit ihr einhergehenden niedrigeren Komplikationsraten gute Ergebnisse erzielt werden (Li et al., 2012).

Bei Läsionen < 2 cm liefert die RFA hinsichtlich des Gesamtüberlebens sogar gleichwertige Ergebnisse wie chirurgische Interventionen (EASL, 2018). Insgesamt ist die Lokalrezidivrate mit 15 % etwas höher als bei chirurgischen Resektionen (Lee et al., 2014). Da die Rezidive aber keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit zeigen, kann die RFA als gleichwertige Alternative zur chirurgischen Resektion angesehen werden (Wang et al., 2014).

Bei Tumoren über 3 cm oder multiplen Läsionen < 3 cm sollte eine Kombination mit einem weiteren lokal-ablativen Verfahren, wie z.B. einer Chemoembolisation, erfolgen (Benson et al., 2009). Die Kombination mit einer transarteriellen Chemoembolisation erweist sich als sehr effektiv und geht mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und rezidivfreien Intervalls einher (EASL, 2018).

Variables	No. studies furnishing data	Results		OR (95% CI)
		RFA	RES	
Overall survival				
1-year	6 (22,25,30–33)	90.93%	94.95%	0.50 (0.29–0.86)
3-year	5 (22,25,30,31,33)	72.24%	81.09%	0.51 (0.28–0.94)
5-year	5 (22,30–33)	50.54%	60.41%	0.62 (0.45–0.84)
Recurrence-free survival				
1-year	5 (22,25,30–32)	79.02%	83.80%	0.65 (0.44–0.97)
3-year	4 (22,25,30,31)	50.75%	58.95%	0.65 (0.47–0.89)
5-year	4 (22,30–32)	22.30%	33.58%	0.52 (0.35–0.77)
Overall survival in HCCs ≤ 3 cm				
1-year	2 (22,31)	93.83%	99.04%	0.21 (0.04–1.15)
3-year	2 (22,31)	83.95%	93.27%	0.38 (0.16–0.89)
5-year	2 (22,31)	59.88%	69.23%	0.69 (0.41–1.16)
Local recurrence	3 (22,32,33)	17.04%	4.85%	4.08 (2.03–8.20)
Complication	4 (22,25,30–32)	6.58%	28.21%	0.29 (0.08–1.10)

Abbildung 20: Übersicht RFA vs. Resektion. OR= Odds Ratio; CI= Confidenzintervall. Quelle: (Li et al., 2012)

Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation (MWA) ist ein lokales Verfahren bei dem Tumorgewebe ebenso mittels thermaler Energie zerstört wird. Im Gegensatz zur RFA entsteht hier die Hitze aber nicht durch einen Stromfluss, sondern durch ein elektromagnetisches Spektrum, welches im Bereich zwischen dem der Infrarotstrahlung (900 MHz) und dem der Radiowellen (2450 MHz) liegt (Simon et al., 2005). Wie bei der Radiofrequenzablation wird auch bei diesem Eingriff eine als Antenne konfigurierte Nadel im Tumor platziert, welche über eine aktive Zone an der Nadelspitze Energie in das umliegende Gewebe abgibt (Hoffmann et al., 2013). Sowohl die Art der Sonde, Watt-Leistung, Ablationsdauer als auch die Anzahl der benötigten Ablationen, müssen an die Tumormorphologie angepasst werden (Lloyd et al., 2011).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate liefern beide Ablationsverfahren vergleichbare Ergebnisse (siehe Abbildung 21), wobei neuere Studien eine mögliche Überlegenheit der MWA bei großen Läsionen feststellen konnten, da mittels MWA ein größeres Ablationsareal behandelt werden kann. Insgesamt kann mit der MWA eine höhere lokale Temperatur im Zielgebiet erzeugt werden. Auch eine kürzere Interventionsdauer und ein geringer ausgeprägter heat-sink-effect sind als Vorteil der MWA gegenüber der RFA anzusehen. Des Weiteren kann mit der MWA ein gleichmäßigeres und besser vorhersehbares Ablationsareal erzielt und insgesamt mehrere Läsionen behandelt werden. Die

Komplikationsrate ist bei beiden Verfahren mit ca. 2 % als sehr gering anzusehen. Zu den häufigsten Komplikationen zählen die Blutung/Nachblutung, der Pneumothorax, eine Infektion/Abszessbildung, eine Verletzung benachbarter Organe und das Leberversagen. Ein weiterer Nachteil der RFA gegenüber der MWA sind mögliche Hautverbrennungen im Bereich der Haftstellen der Hautelektroden. Im direkten Vergleich mit der Mikrowellenablation ist die Behandlung mittels Radiofrequenzablation schmerzhafter (Poulou et al., 2015). Eine Kombination des jeweiligen Verfahrens mit einer Chemoembolisation erweist sich als sehr effektiv (siehe Abbildung 22) und sollte dem/der entsprechenden Patienten/innenkollektiv dementsprechend angeboten werden (Xu et al., 2019).

Ref.	Method	Guidance	Patients	Lesions	Mean age	Time	Size in cm	Complete ablation (%)	Local recurrence (%)	Overall survival					
										1 yr (%)	2 yr (%)	3 yr (%)	4 yr (%)	5 yr (%)	Median (mo)
Shibata et al. ^[40]	MWA	Percutaneous	36	46	62.5	-	< 4	89	17.4	-	-	-	-	-	-
	RFA	Percutaneous	36	48	63.6	-	< 4	96	8.3	-	-	-	-	-	-
Xu et al. ^[41]	MWA	Percutaneous	54	112	53.4	-	2.5 ± 1.1	94.6	7.1	-	-	-	-	-	-
	RFA	Percutaneous	43	78	53.4	-	2.6 ± 1.4	89.7	12.8	-	-	-	-	-	-
Simo et al. ^[42]	MWA	Laparoscopic, US	13	15	59	8-10 min	2.31	-	-	-	-	-	-	-	7
	RFA	Laparoscopic, US	22	27	59	10-12 min	2.53	-	-	-	-	-	-	-	19
Lu et al. ^[43]	MWA	Percutaneous, US	49	98	50.1	5 min	3 (25/49)	94.9	11.8	81.6	61.2	50.5	36.8	-	32.5
	RFA	Percutaneous, US	53	72	54.5	10 min	3 (32/53)	93.1	20.9	71.7	47.2	37.6	24.2	-	27.1
Qian et al. ^[44]	MWA	Percutaneous, US	22	22	52	-	4.8	95.5	18	-	-	-	-	-	-
	RFA	Percutaneous, US	20	20	56	-	3.5	95	15	-	-	-	-	-	-
Zhang et al. ^[45]	MWA	Percutaneous, US	77	105	54	8 min	< 3 (36), 3.1 to 5 (41)	86.7	10.5	92.2	-	51.7	-	38.5	-
	RFA	Percutaneous, US	78	97	54	6-20 min	< 3 (47), 3.1 to 5 (31)	83.4	11.8	91	-	64.1	-	41.3	-
Abdelaziz et al. ^[46]	MWA	Percutaneous	66	-	53.5	-	2.9 ± 0.97	96.1	3.9	96.4	62	-	-	-	-
	RFA	Percutaneous	45	-	56.8	-	2.95 ± 1.03	94.2	13.5	67.6	47.4	-	-	-	-
Ding et al. ^[47]	MWA	Percutaneous	85	98	59	10	< 3	98.5	10.9	98.7	92.3	82.7	77.8	-	45.34
	RFA	Percutaneous	113	131	58.6	12	< 3	99	5.2	98	90.7	77.6	77.6	-	52.99
Ohmoto et al. ^[48]	MWA	Percutaneous	49	56	64	-	< 2	-	19	89	70	49	39	-	-
	RFA	Percutaneous	34	37	67	-	< 2	-	9	100	83	70	70	-	-

Abbildung 21: Vergleich von klinischen Ergebnissen. Quelle: (Poulou et. Al., 2015)

References	Methods	Patients	Age (years)	Size (cm)	Response rates (%)	Overall survival (OS) rates (%)				OS P value
						0.5 yr	1 yr	1.5 yr	2 yr	
Liu et al. [44]	TACE	43	44-78	5-14	67.4	—	—	—	—	0.081
	TACE-RFA	45	45-75	4-15	91.1	—	—	—	—	
Peng et al. [46]	RFA	95	55.3 ± 13.3	3.39 ± 1.35	96.8	—	66.6	—	—	0.002
	TACE-RFA	94	53.3 ± 11.0	3.47 ± 1.44	96.8	—	92.6	—	—	
Liu et al. [50]	TACE	18	51.9 ± 13.6	6.7 ± 1.5	38.9	50	11.1	0	0	0.003
	TACE-MWA	16	52.1 ± 14.5	6.8 ± 1.5	87.5	75	33.3	18.7	6.25	
Chen et al. [51]	TACE	96	59.7 ± 10.5	2.88 ± 1.25	46.3	96.9	87.2	81.1	77	0.317
	TACE-MWA	48	58.8 ± 9.6	2.74 ± 1.09	92.1	100	91.7	88.5	88.5	
Zheng et al. [52]	TACE	166	54.6 ± 10.5	8.5 ± 2.5	55.4	—	59	—	40.4	<0.001
	TACE-MWA	92	53.3 ± 8.2	9.1 ± 2.8	81.5	—	85.9	—	59.8	

Abbildung 22: Kombination lokal ablativer Verfahren mit Chemoembolisation vs. Monotherapie. Quelle: (Xu et al., 2019)

RFA und MWA im Vergleich:

RFA	MWA
Electric current	Electromagnetic energy
Grounding pads (risk of burns due to ground pads)	No grounding pads (no risk of burns)
Tissue charring and boiling cause increase of impedance that reduce electrical and thermal conductivity	Rapid and homogeneous heating + ionic polarization
Lower intratumoral temperatures	Higher intratumoral temperatures
More peri-procedural pain	Less peri-procedural pain
Unpredictable ablation zone	More predictable ablation zone
Heat-sink effect	Less susceptible to heat-sink effect
Single lesion can be treated	Simultaneous treatment of multiple lesions
More procedural time	Shorter procedural time
Less ablation volume	Larger ablation volume
Similar complications and complication rate	
Surgical clips or pacemaker are contraindications	Surgical clips or a pacemaker not a contraindication

Abbildung 23: RFA vs. MWA. Quelle: (Poulou et. al., 2015)

4.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein endovaskuläres, minimalinvasives radiologisches Verfahren und stellt die Erstlinientherapie bei Patienten/innen mit nicht-resektablen HCC-Herden ab BCLC Stadium B dar, bei denen keine kurative Therapieintention mehr besteht (EASL, 2018). Transarterielle Verfahren machen sich den Umstand zu Nutze, dass gesundes Leberparenchym zu 80 % durch die Pfortader versorgt wird, wohingegen die Versorgung von Tumorgewebe hauptsächlich über die Leberarterie erfolgt (Mahnken, 2014). Die Detektion des tumorversorgenden Gefäßes nimmt somit eine Schlüsselrolle in der Behandlung des HCCs mittels Chemoembolisation ein, um eine vollständige Nekrose des gewünschten Tumorareals zu erzielen. Die Wirksamkeit der transarteriellen Chemoembolisation ist umso effektiver und nebenwirkungsärmer, je selektiver die TACE erfolgt und je stärker der devaskularisierende Effekt der Embolisation ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Eine selektive Darstellung arterieller Versorgungsterritorien gelingt, neben prä-interventioneller Schnittbildgebung, auch intraprozedural mittels sogenannter Cone-Beam Computertomographie (CBCT) im Rahmen der Intervention (EASL, 2018). Während der Intervention ermöglichen sogenannte C-Arm CT-Systeme Aufnahmen mit erhöhtem Weichteilkontrast. Die Möglichkeit einer 3D-Rekonstruktion liefert zusätzliche Informationen über den Tumor und seine Gefäßversorgung. Neben der Maximumintensitätsprojektion (MIP) kann durch den Einsatz der Volume Rendering Technik (VRT) eine 3D-Darstellung der Lebergefäße und des Tumors erfolgen. Im direkten Vergleich mit der herkömmlichen DSA, ermöglicht die interventionelle Schnittbildgebung mittels CBCT sowohl eine höhere Rate an korrekter Identifizierung des Zielgefäßes als auch eine schnellere Sondierung. Somit kann eine Verbesserung der Behandlungsqualität erzielt werden (Wang et al., 2015). Die Bestimmung des technischen Endpunktes der Embolisation ermöglicht eine für den/die Patient/in abgestimmte Intervention, was zu einer erhöhten Tumorresponse und im weiteren Verlauf zu einem verbesserten Gesamtüberleben führen kann (Tacher et al., 2015).

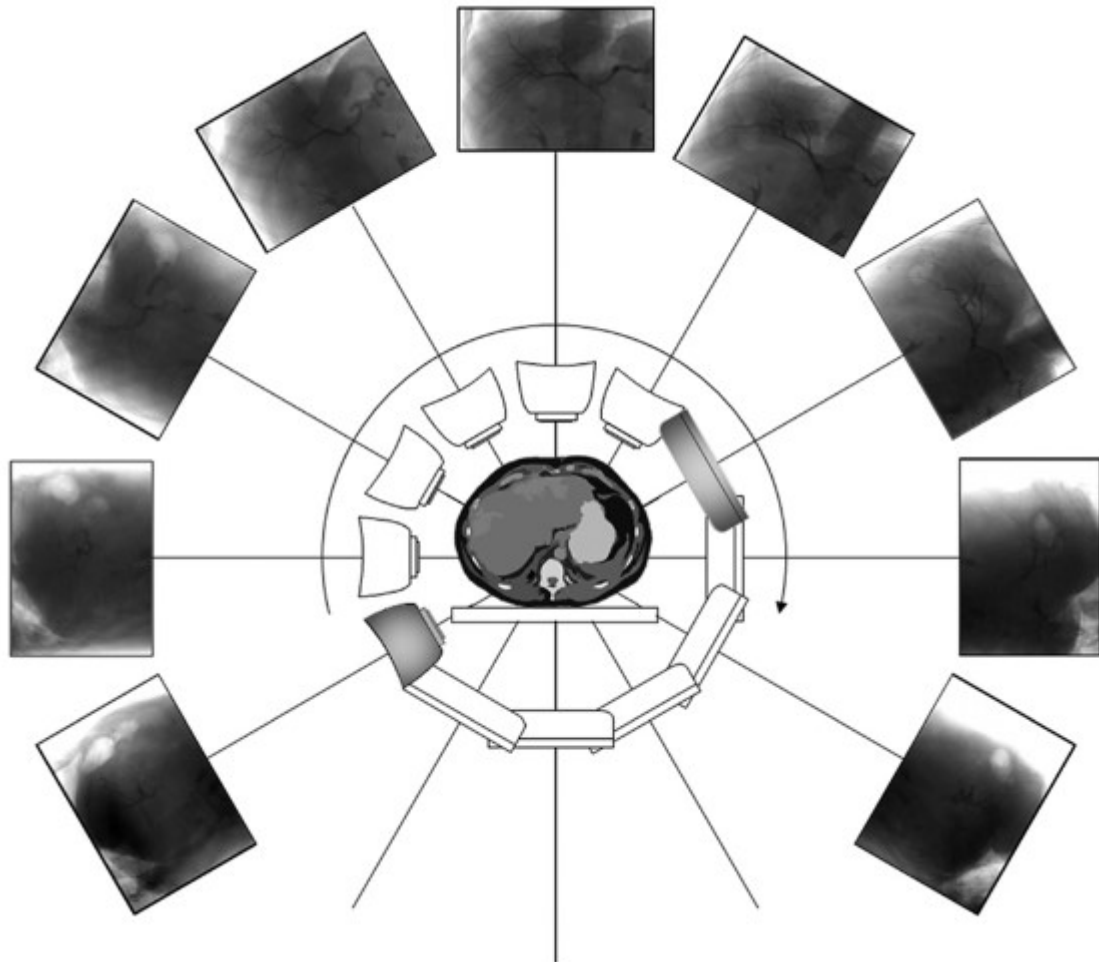
Funktionsweise einer CBCT:

Abbildung 24: Funktionsweise CBCT. Ein mit einem Flachdetektor ausgestatteter C-Bogen rotiert um den/die Patienten/in. Dabei werden zweidimensionale Bilder akquiriert und zu einem 3D Volumendatensatz rekonstruiert. Quelle: (Tacher et al., 2015)

Mittels eines perkutanen Katheters wird bei der Chemoembolisation ein Chemotherapeutikum über die den Tumor versorgenden Gefäße der Leberarterie appliziert und damit eine zytotoxische Wirkung erzielt (siehe Abbildung 25). Anschließend wird/werden das/die zuführende/n Gefäß/e mittels kleinen Beads embolisiert und durch temporäre oder permanente Embolisation ischämische Effekte im Sinne einer Tumornekrose induziert. So kann intratumoral eine hohe Konzentration des Chemotherapeutikums bei geringer systemischer Wirkung erreicht und effizient Tumorgewebe zerstört werden (EASL,2018).

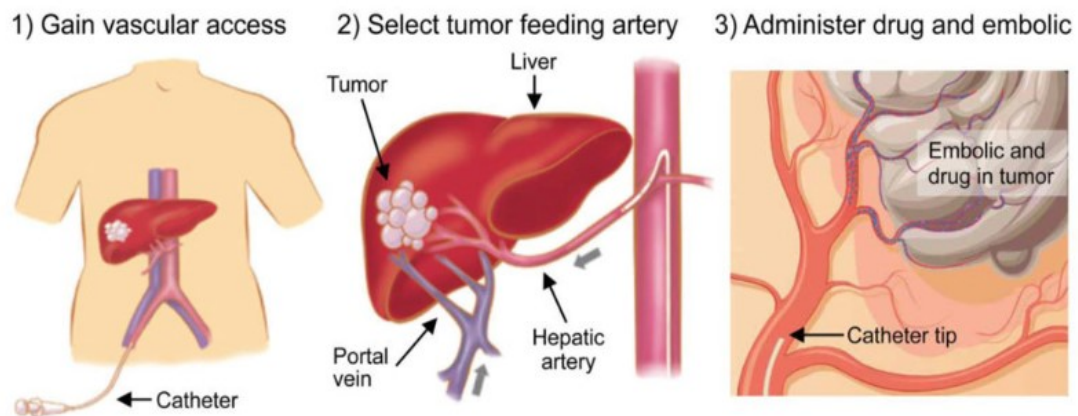


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Funktionsweise der transarteriellen Chemoembolisation.
Quelle: (Lewis and Dreher, 2012)

Bei der konventionellen TACE kommt Lipidol™ als Trägersubstanz für das Chemotherapeutikum, meist Doxorubicin, zum Einsatz, da es neben seiner Viskosität und selektiven Anreicherung im Tumorgebiet eine gute Trägereigenschaft für das Zytostatikum aufweist und als natürliches Kontrastmittel und Embolisat fungiert. Zur nachfolgenden Embolisation können verschiedenste Teilchen, wie z.B. Gelatinschwämmchen verwendet werden. Eine Weiterentwicklung der konventionellen TACE stellt die transarterielle Chemoembolisation mit sogenannten Drug-eluting Beads (DEB-TACE) dar (Woo and Heo, 2015).

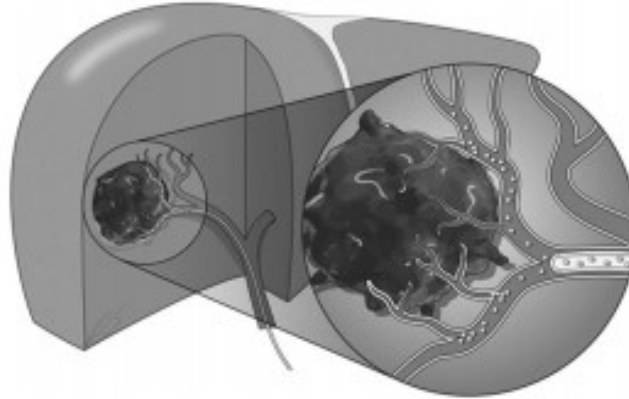
Funktionsweise der DEB-TACE:

Abbildung 26: Funktionsmechanismus von Drug-eluting Beads. Nach und nach wird das Chemotherapeutikum durch die Beads freigesetzt und durch systemimmanente Embolisierung dergleichen lokal konzentriert. Quelle: (Song and Kim, 2017)

Medikamentenfreisetzende Beads/Mikrosphären ermöglichen eine selektive Freisetzung des Chemotherapeutikums, meist Doxorubicin, sowie eine permanente inhärente Gefäßokklusion und können somit eine maximale lokale Dosis, bei fehlender systemischer Wirkung, erzielen (Woo and Heo, 2015). Abbildung 27 zeigt die unterschiedlichen Doxorubicinlevel im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten beider Verfahren im Vergleich, mit einer signifikant geringeren Serumkonzentration nach einer Behandlung mit Drug-eluting Beads (Varela et al., 2007). Insgesamt können neben Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin) auch Platinderivate oder Mitomycin C eingesetzt werden (Yamada et al., 2019).

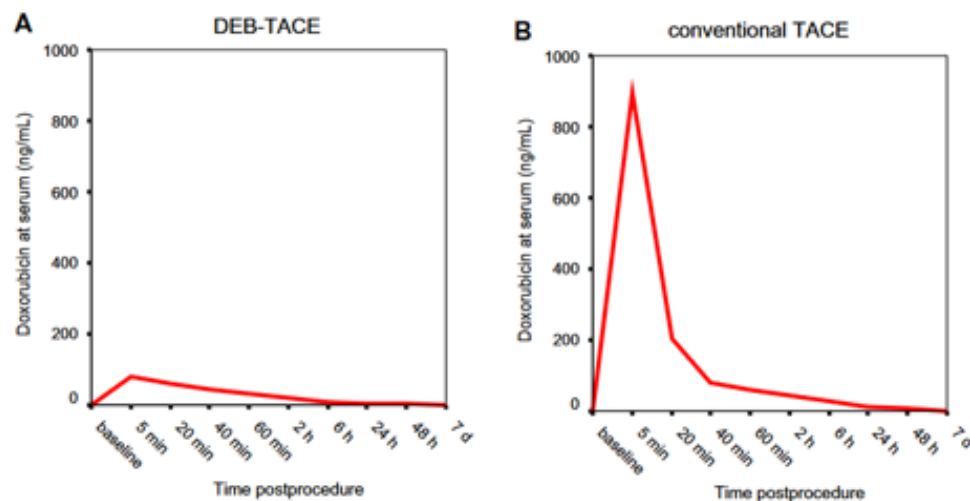


Abbildung 27: Zeitabhängige Doxorubicinlevel im Serum DEB-TACE vs. c-TACE. Quelle: (Varela et al., 2007)

In einer prospektiven, randomisierten Studie (Lammer et al., 2010) konnte für die Behandlung mit Drug-eluting Beads eine bessere Tumorwirksamkeit (siehe Abbildung 28), bei einer signifikant geringeren Komplikationsrate, verglichen mit der lipidlasierten TACE, nachgewiesen werden. Ein medianes Überleben von über 43 Monaten nach DEB-TACE wurde dokumentiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert mit dem Grad der Leberfunktionseinschränkung. Verglichen mit Patienten/innen mit einem höheren Child Pugh Score weisen Behandelte mit einem Child Pugh Score A eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf (95 %, 88.2 %, 61.7 %, 45 %, 29.4 % vs. 91.5 %, 75 %, 50.7 %, 35.2 %, 12.8 % 1,2,3,4 5 JÜW Child Pugh Score A vs. B) (Malagari et al., 2012).

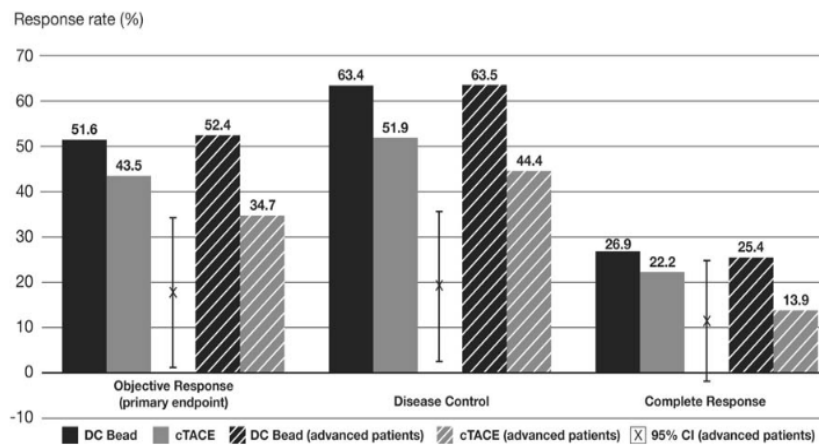


Abbildung 28: Behandlungserfolg DEB-TACE vs. Konventionelle TACE. Quelle: (Lammer et al., 2010)

Für die transarterielle Chemoembolisation mit Drug-eluting Beads können Beads unterschiedlicher Größe eingesetzt werden. Entsprechend dem Vaskularisationsmuster des Tumors kann zwischen einer kleinen Beadgröße (70 μm -150 μm bzw. 100 μm -300 μm) und großen Beads (300 μm -500 μm bzw. 500 μm -700 μm) gewählt werden. Retrospektive Studienauswertungen zeigen eine geringere Toxizität und mit ihr einhergehenden Komplikationen durch den Einsatz von kleineren Beads verglichen mit einer großen Beadgröße (6,8 % vs. 20 % Komplikationsrate). Auch hinsichtlich der 30- Tagesmortalität kann der Einsatz von kleineren Beads einen klaren Vorteil verzeichnen (0% vs. 14,3 % Mortalitätsrate). Einzelne, kleinere, retrospektive Arbeiten konnten beim Einsatz kleinerer Drug-eluting Beads durchaus einen Trend zum verlängerten Überleben nachweisen (siehe Abbildung 29) (Prajapati et al., 2014).

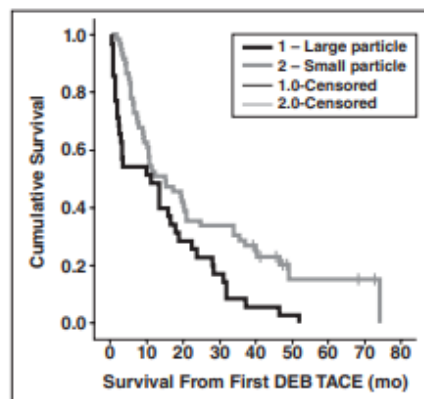


Abbildung 29: Kaplan Meier Überlebenskurve. Quelle: (Prajapati et al., 2014)

Als etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung des intermediären HCCs kann die TACE auch als adjuvante Therapiemodalität nach einer Leberresektion empfohlen werden. In einer Metaanalyse (Liao et al., 2017) kann von einem höherem Gesamtüberleben sowie einer längeren Rezidiv-freien-Zeit, bei Patienten/innen nach kurativer HCC-Resektion, berichtet werden. Ein weiterer Review Artikel (Qi et al., 2015) kann den Nutzen einer postoperativen TACE hinsichtlich eines höheren Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens bei HCC Patienten/innen bestätigen. In individuellen Fällen kann eine adjuvante TACE sogar bei Patienten/innen mit mikrovaskulärer Infiltration das Gesamtüberleben als auch die progressionsfreie Zeit verbessern und somit empfohlen werden (Chen et al., 2019).

Die Tumorresponse transarterieller Verfahren korreliert mit der Anzahl der Sitzungen. Es existieren keine pauschalen Vorabempfehlungen über die Anzahl der notwendigen Behandlungen (Marelli et al., 2007).

Alles in allem stellt die transarterielle Chemoembolisation ein sehr sicheres Verfahren dar. Da sich mittels DEB-TACE eine homogenere Verteilung des Chemotherapeutikums im Zielgewebe sowie eine höhere lokale Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerer Komplikationsrate erzielen lässt, sollte dieses Verfahren der konventionellen TACE vorgezogen werden (Song and Kim, 2017). Eine retrospektive Arbeit aus dem Jahr 2013 (Song et al., 2013) konnte sogar belegen, dass eine im Anschluss an eine konventionelle Chemoembolisation durchgeführte DEB-TACE noch zu einer Tumorresponse führte. Obwohl die Therapie mittels DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE viele Vorteile bietet, entscheiden sich nach wie vor viele behandelnde

Ärzte für den Einsatz der konventionellen Technik, da die Lipidol™-Emulsion, im Gegensatz zu den Drug-eluting Beads, selbst als Kontrastmittel fungiert und somit intra- und postoperativ eine durchgehende Visualisierung ermöglicht. Im Gegensatz dazu können Drug-eluting Beads nicht genau lokalisiert und ihre genaue Platzierung nicht exakt festgehalten werden (Reicher et al., 2019).

Um diesem Nachteil entgegenzuwirken wurden sogenannte röntgendichte Drug-eluting Beads (DC Bead LUMI™) entwickelt, welche die Vorteile der DEB-TACE mit der Sichtbarkeit der lipidolbasierten TACE vereinen. Diese DC Bead LUMI™ können unter radiologischer Kontrolle genauestens platziert und unterbehandelte Bereiche detektiert werden (Lakhoo et al., 2020)(Abbildung 30).

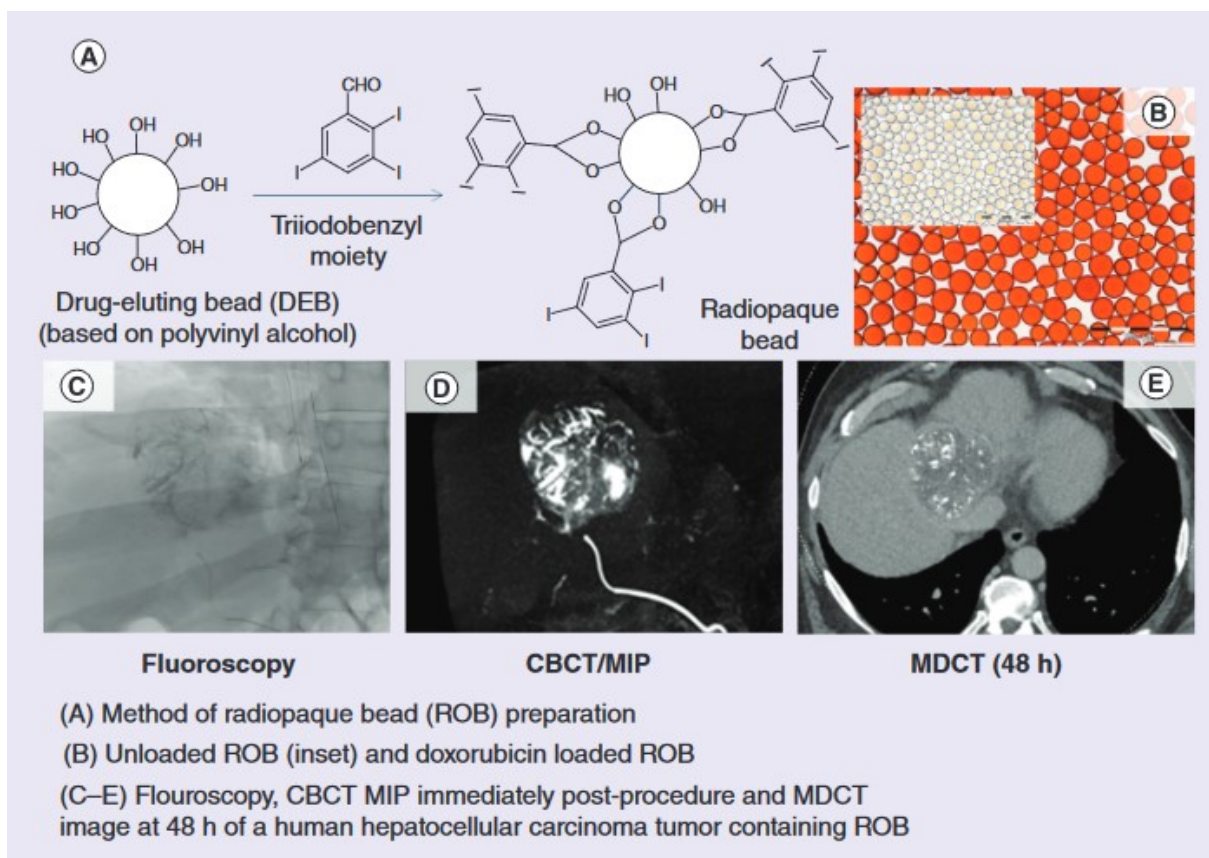


Abbildung 30: Übersicht DEB-TACE mit röntgendichten Beads. Quelle: (Lewis et al., 2018)

Dadurch können sogenannte „Versorgungslücken“ zeitnah aufgedeckt und eine vollständige Tumor-Chemoembolisation erfolgen bzw. unmittelbar postinterventionell eine weitere TACE für den nächstmöglichen Zeitraum geplant werden. Eine Differenzierung zwischen dem

applizierten Kontrastmittel und den röntgendichten Drug-eluting Beads ist außerdem jederzeit möglich (Aliberti et al., 2017) (siehe Abbildung 31).

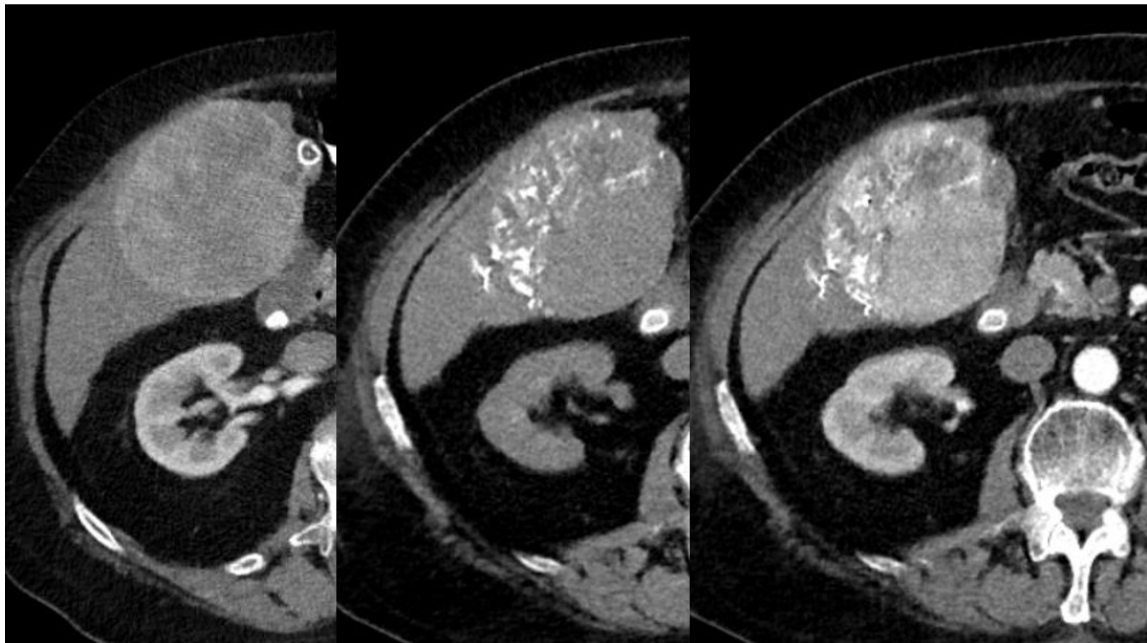


Abbildung 31: Chemoembolisation mit DC Bead LUMI™. Bilder von links nach rechts: CT-Abdomen eines Patienten mit einem HCC vor Chemoembolisation. Sichtbarkeit der DC Bead LUMI™ sowie untertherapierter Tumor im Nativ CT und mit KM.
Quelle: (Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Barmherzige Brüder, München)

Die Klassifizierung der Drug-eluting Bead-Distribution (siehe Abbildung 32) bedient sich einer Einteilung in drei Grade:

- G1: 75 %-100 %,
- G2: 50 % +/- 25 %,
- G3: < 25 % der Zielläsion (Aliberti et al., 2017).

Eine unzureichende Drug-eluting Bead-Distribution kann zum einen durch die Tumorgefäßversorgung und zum anderen durch die Selektion des falschen Gefäßes herbeigeführt werden. So ermöglichen gut vaskularisierte HCC-Herde eher eine G1-G2 Verteilung, da sie eine höhere Konzentration der Drug-eluting Beads und damit eine bessere

Darstellbarkeit der versorgten Areale ermöglichen (Aliberti et al., 2017).

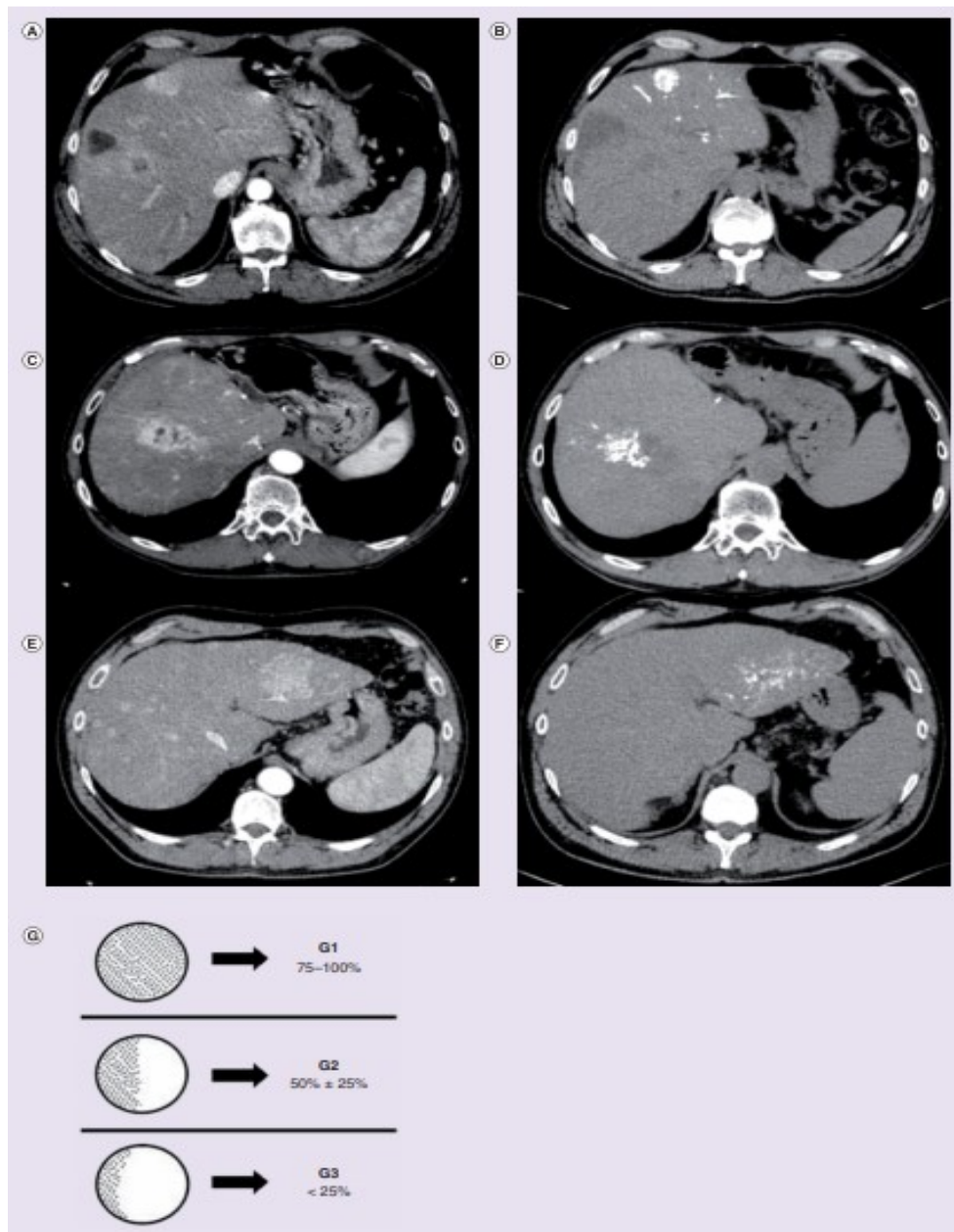


Abbildung 32: Klassifizierung der Bead-Distribution. Quelle: (Aliberti et al., 2017)

Aufgrund der Möglichkeit der Applikationskontrolle in Echtzeit kann außerdem auch einer Fehlplatzierung entgegengewirkt und somit das Risiko von Komplikationen niedrig gehalten werden. Die unmittelbare postinterventionelle Lagekontrolle der röntgendichten Drug-eluting Beads ermöglicht unter anderem eine prophylaktische Therapie, der durch fehlplatzierte Teilchen hervorgerufene Beschwerden vor klinischer Manifestation (Aliberti et al., 2017).

Im Zuge der noch spärlichen Datenlage wurde eine retrospektive Erhebung von HCC-Patienten/innen, welche im Krankenhaus Barmherzige Brüder München mit röntgendichten Drug-eluting Beads behandelt wurden, durchgeführt und Daten bezüglich der Sicherheit und des diagnostischen Nutzens erhoben. Die Ergebnisse der Auswertung sowie Interpretation der Daten folgen im Kapitel *Methodik* und *Ergebnisse* dieser Arbeit.

Erfolgskontrolle transarterieller Therapie

Grundsätzlich kann eine TACE mehrfach durchgeführt werden. Verschiedene Studien berichten über ein verbessertes Tumoransprechen nach wiederholter Behandlung. Limitierende Faktoren sind zum einen Verträglichkeit und zum anderen die verbleibende Leberfunktion (Marelli et al., 2007). Die Empfehlungen von strikten Interventionsintervallen wurden mittlerweile revidiert, da kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und/oder Tumoransprechens nachgewiesen werden konnte. Kurze Intervalle (z.B. alle 2 Monate) werden sogar mit einem erhöhten Risiko für Leberversagen in Verbindung gebracht (EASL, 2018). Des Weiteren führt ein längeres Intervall, zumindest zwischen den ersten beiden Sitzungen, zu einem verbesserten Gesamtüberleben (siehe Abbildung 33) verglichen mit einem kurzen Intervall (Yang et al., 2018). Angesichts modernster radiologischer Schnittbildgebung werden weitere Sitzungen, abhängig von der dynamischen Bildgebung, nur mehr dann empfohlen, wenn vitales Tumor(rest)gewebe nachgewiesen werden kann. Wenn nach der 2. TACE keine ausreichende Nekrose erzielt werden konnte, oder nach Tumorprogress in bereits embolisierten Arealen, wird eine weitere Sitzung nicht mehr empfohlen (Forner et al., 2014).

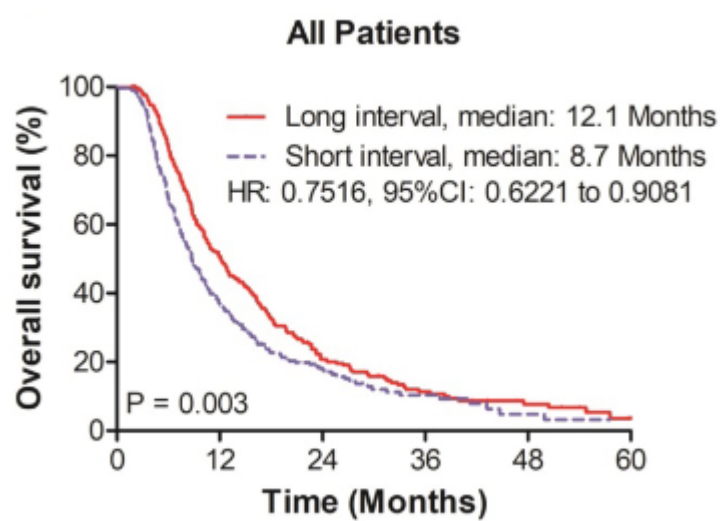


Abbildung 33: Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Interventionsintervalle. Quelle (Yang et al., 2018)

Die Wirksamkeit der TACE sollte mittels Bildgebung und AFP-Level kontrolliert werden. In der Schnittbildgebung werden, wie bereits erwähnt, der Grad der Tumornekrose sowie eine extrahepatische Manifestation nachgewiesen (Marelli et al., 2007).

Eine Kontrolle des lokalen Therapieerfolges sollte etwa 4-12 Wochen postinterventionell mittels MRT als Schnittbildgebung der Wahl oder der Computertomographie und im weiteren Verlauf des ersten postinterventionellen Jahres alle 3 Monate anhand der mRECIST-Kriterien erfolgen. Nach einem Jahr lokaler Tumorfreiheit kann auf ein halbjährliches Intervall erweitert werden. Insgesamt empfiehlt sich ein Nachsorgezeitraum von 5 Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Es wird angeraten die einmal gewählte Untersuchungsmodalität beizubehalten. Im Falle einer CT-Untersuchung sollte eine native Phase vor Kontrastmittelapplikation erfolgen. Umgekehrt ist im Rahmen des MRT-Imaging die Bestimmung der T1-Intensität der Tumorläsion zu Beginn der Untersuchung empfohlen, um eine nachfolgende Kontrastzunahme zu differenzieren oder eine Subtraktion durchführen zu können. Die Applikation von Kontrastmittel ist bei beiden Verfahren sinnvoll und sollte nur bei absoluten Kontraindikationen vermieden werden. Der Einsatz von optimierten und konsistenten Untersuchungsprotokollen ist ausschlaggebend für die Anwendung der mRECIST-Kriterien und die exakte Beurteilung des

Kontrastmittelverhaltens. Die Bildinterpretation sollte nur von erfahrenen Radiologen/innen durchgeführt werden. Das Therapieansprechen, welches durch eine Rückbildung der Hypervaskularisation (Nekrose) gekennzeichnet ist, wird mittels mRECIST wie folgt eingeteilt:

CR = complete response,

PR = partial response,

SD = stable disease

PD = progressive disease, (Llovet and Lencioni, 2020).

Die Kriterien der radiologischen Beurteilung der Läsion/en lauten wie folgt:

mRECIST for HCC
CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

Abbildung 34: Kriterien des Therapieerfolges. Quelle: (Lencioni and Llovet, 2010)

Eckpunkte der mRECIST-Bewertung:

- **Definition von Target Läsionen (TL):**

Als TL sollen reproduzierbare gut abgrenzbare Läsionen > 1 cm im größten Durchmesser definiert werden. Das typische Kontrastmittelverhalten ist Voraussetzung für die Zuordnung als typische TL. Intrahepatische Läsionen mit nicht für das HCC typischen Kontrastverhalten werden als atypische TL bezeichnet. Die Gesamtanzahl intrahepatischer Zielläsionen sollte 2 bzw. 5 insgesamt nicht überschreiten. Lymphknoten der Pfortader müssen einen Kurzachsendurchmesser von mind. 20 mm aufweisen, um als TL eingeordnet werden zu können, wobei bei Lymphknoten anderer Areale ein Kurzachsendurchmesser von mind. 15 mm als pathologisch zu erachten ist.

- **Non TL:**

Tumorverdächtige Läsionen, welche nicht in das TL definierte Schema passen, können als Non-Target Läsion eingeordnet werden. Das betrifft sowohl intrahepatische Läsionen mit typischen Kontrastmittelmuster < 10 mm, als auch atypische intrahepatische und extrahepatische Läsionen. Lediglich die Angabe der Präsenz oder der Abwesenheit der Läsionen im Zuge der Nachsorge, nicht jedoch die Messung des Durchmessers sollte dokumentiert werden. Das Vorhandensein beispielsweise einer malignen Pfortaderthrombose und/oder infiltrativer Herde, sollten dieser Gruppe zugeordnet werden.

- **Erhebung der Baseline:**

Der Baselinewert ist der Ausgangswert mit dem alle nachfolgenden Untersuchungen verglichen werden. An ihm gemessen wird dokumentiert, ob der perfundierte Tumor an Größe zu- oder abgenommen hat. Zur Messung sollte der längste Durchmesser vitaler Tumoranteile herangezogen werden und die Messung nekrotischer Areale vermieden werden. Im Gegensatz dazu soll bei atypischen und non-nodal-extrahepatischen Läsionen der Gesamtdurchmesser (inkl. nekrotischer Anteile) dokumentiert werden (siehe Abbildung 35). Das Ergebnis des Baselinewertes setzt sich somit aus der Summe der typischen TL (längster Durchmesser vitaler Areale), plus die Summen der atypischen/non nodal extrahepatischen TL (Gesamtdurchmesser), plus die Summe der pathologischen Lymphknoten (Kurzachsendurchmesser) zusammen.

Die Erhebung des Non-TL Status sollte ebenfalls dokumentiert werden (Llovet and Lencioni, 2020).

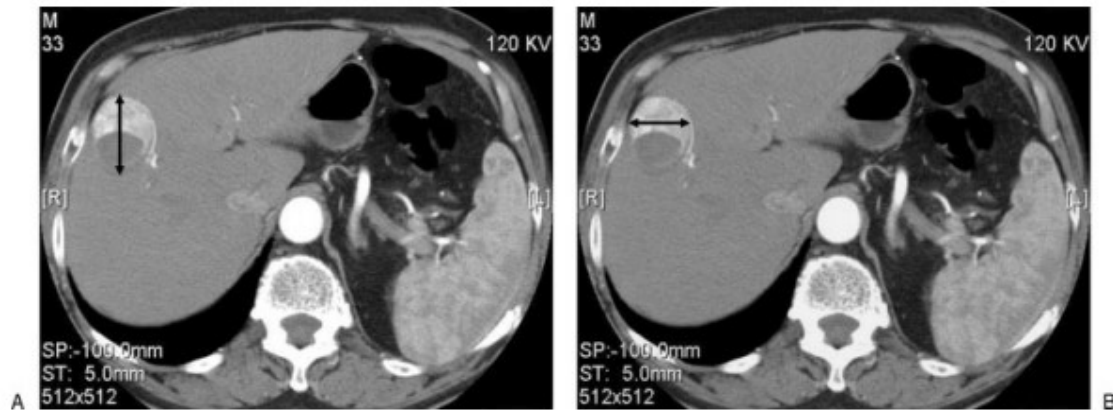


Abbildung 35: Messung des Gesamtdurchmessers vs. Messung der vitalen Tumoreareale bei typischen TL. Quelle: (Lencioni and Llovet, 2010)

Eine neue Läsion kann als HCC definiert werden, sofern ihr ein HCC typisches Kontrastmittelmuster zugesprochen und ein Durchmesser > 1cm gemessen werden kann (EASL-EORTC, 2012). Das Auftreten einer neuen Läsion muss unabhängig des Baselinewertes als PD gewertet werden (Llovet and Lencioni, 2020).

Bewertung des Gesamtansprechens nach mRECIST:

Der gesamte Therapieerfolg lässt sich postinterventionell, nach Beurteilung der durchgeführten Nachsorge, durch die Bewertung des Ansprechens von TL und non TL, feststellen:

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	NN	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes/no	PD
Any	PD	Yes/no	PD
Any	Any	Yes	PD

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NN, non CR, non PD.

Abbildung 36: Therapieerfolg nach mRECIST. Quelle: (Llovet and Lencioni, 2020).

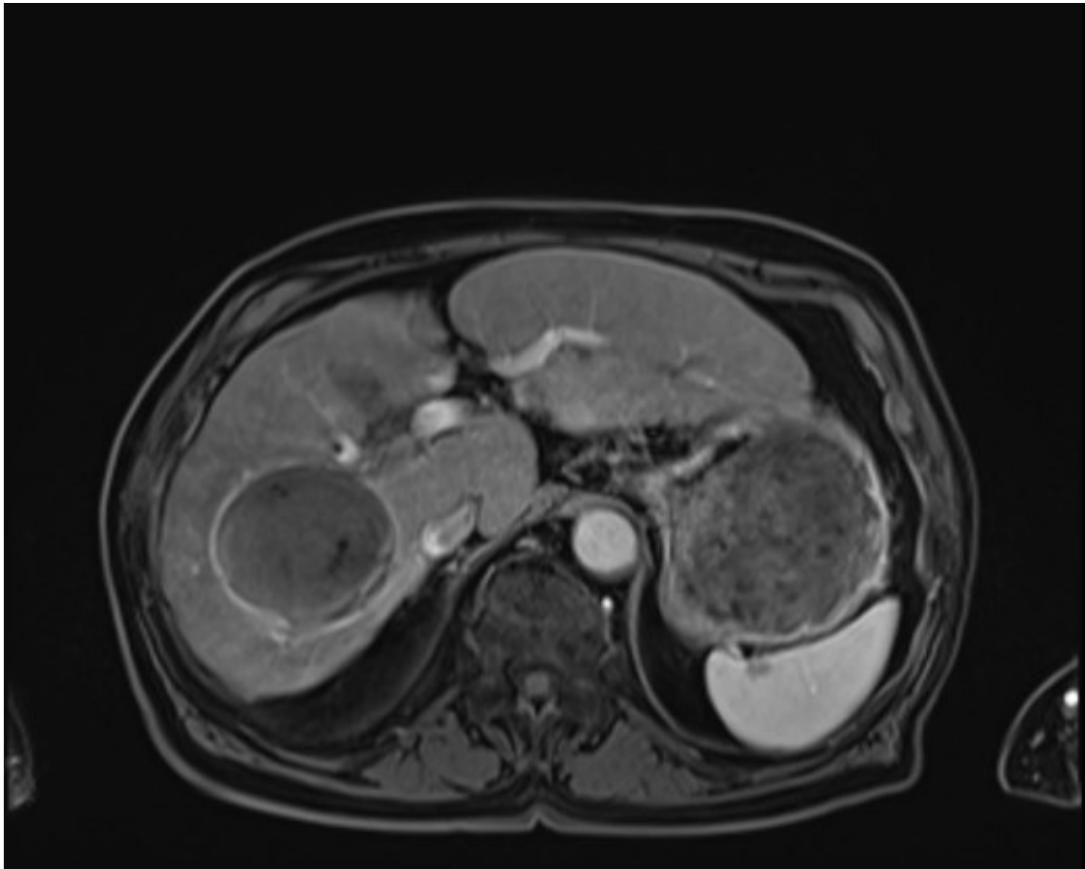
Beispiel für eine CR nach Chemoembolisation:

Abbildung 37: CR nach Chemoembolisation. Quelle: (Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Barmherzige Brüder, München)

Das postembolische Syndrom

Unter dem Postembolisationssyndrom (PES) versteht man ein relativ häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis nach Chemoembolisation, welches sich als Fieber ohne begleitende Sepsis, Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit und/oder Erbrechen präsentieren kann. Als zugrundeliegende Ursachen werden die Gewebeischämie und der mit ihr einhergehende inflammatorische Effekt aufgrund vermehrter Zytokinfreisetzung vermutet. Obwohl es sich beim PES um ein prinzipiell innerhalb von 24 Stunden selbstlimitierendes Ereignis handelt, kann es in seltenen Fällen auch länger anhalten. Einige Studien berichten sogar von Symptomen, die bis zu zwei Wochen anhielten (Blackburn and West, 2016).

Zur Klassifizierung therapieassoziierter Toxizität kann jene des National Cancer Institute (NCI) „Terminology Criteria of Adverse Events“ (CTCAE) herangezogen werden (siehe Abbildung 38). Hierbei erfolgt eine Einstufung der jeweiligen Symptome von Grad 1 bis 5, wobei Grad 1 Symptome einer milden Klinik ohne Interventionsbedarf darstellen und Grad 5 einem tödlichen Verlauf entspricht (CTCAE v5.0, 2017):

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

Abbildung 38: Einteilung therapieassoziierter Symptome in Grad 1-5. Quelle: (CTCAE v5.0, 2017)

Beispiel für die Protokollierung unerwünschter Ereignisse im Rahmen des PES anhand der

CTCAE:

Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Fever (in the absence of neutropenia, where neutropenia is defined as ANC $<1.0 \times 10^9/L$)	Fever	38.0°C–39.0°C (100.4°F–102.2°F)	$>39.0^\circ\text{C}$ – 40.0°C (102.3°F–104.0°F)	$>40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for ≤ 24 h	$>40.0^\circ\text{C}$ ($>104.0^\circ\text{F}$) for >24 h	Death
Nausea	Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration, or malnutrition; IV fluids indicated <24 h	Inadequate oral caloric or fluid intake; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥ 24 h	Life-threatening consequences	Death
Vomiting	Vomiting	1 Episode in 24 h	2–5 Episodes in 24 h; IV fluids indicated <24 h	≥ 6 Episodes in 24 h; IV fluids, or TPN indicated ≥ 24 h	Life-threatening consequences	Death
Pain	Pain	Mild pain not interfering with function	Moderate pain; pain or analgesics interfering with function, but not interfering with ADL	Severe pain; pain or analgesics severely interfering with ADLs	Disabling	—

Abbildung 39: Protokollierung unerwünschter Ereignisse nach Chemoembolisation. Abk.: ADLs: activities of daily living; ANC: absolute neutrophil count; TPN: total parenteral nutrition. Quelle: (Blackburn and West, 2016)

Im Vergleich der konventionellen Chemoembolisation mit der DEB-TACE treten im Rahmen einer Chemoembolisation mit Drug eluting Beads deutlich weniger Fälle von PES auf (Kang et al., 2020). In einer Studie von Karalli et al. aus dem Jahr 2019 werden ebenfalls die konventionelle Chemoembolisation mit der DEB-TACE hinsichtlich ihrer Verträglichkeit untersucht, mit dem Ergebnis eines deutlich reduzierten Auftretens von postembolischen Symptomen im Rahmen der DEB-TACE. Auch Golfieri et al., 2020 berichten in ihrer Studie von einem geringeren Auftreten von postinterventionellen abdominalen Schmerzen nach einer Chemoembolisation mit Drug-eluting Beads.

4.4 Systemische Therapie

Bei der Behandlung des HCCs in einem fortgeschrittenen Stadium kommen verschiedene systemisch wirkende Substanzen zum Einsatz (siehe Abbildung 40). Eine evidenzbasierte Empfehlung liegt für Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor) und Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) als Erstlinientherapie vor. Diese sollte bei Krankheitsprogression und/oder frustraner lokoregionärer Therapie Patienten/innen mit noch gut erhaltener Leberfunktion angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

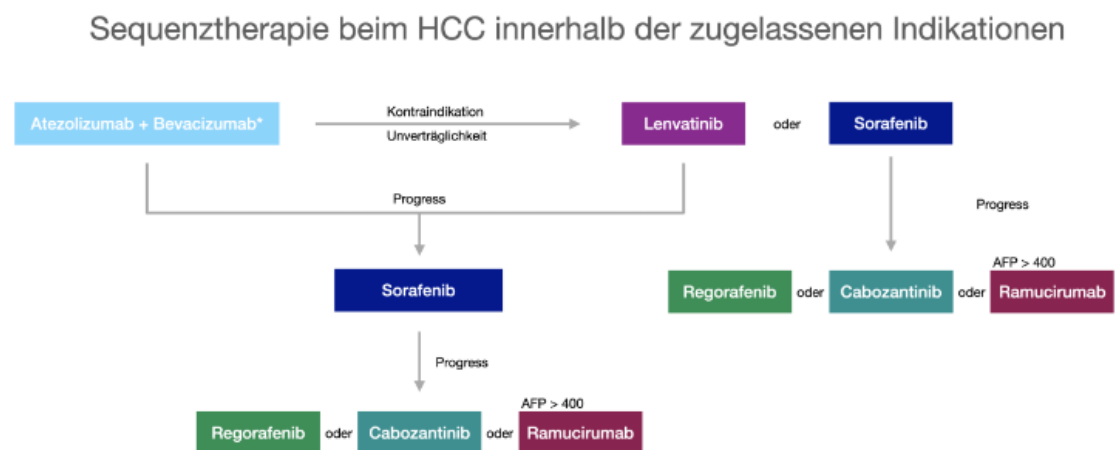


Abbildung 40: Evidenzbasierte Empfehlung zur Erstlinientherapie des HCC. (Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

Im Rahmen dieser Kombinationstherapie wird das Mikromilieu des Tumors durch die Angiogenesehemmung des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab immunmodulatorisch beeinflusst und gleichzeitig der immunmodulatorische Effekt des PD-L1-Inhibitors verstärkt. Somit kann eine hohe Remissionsrate und ein Zuwachs an Lebensqualität erreicht werden (Deutsches Ärzteblatt, 2020). Finn et al. 2020 untersuchten im Rahmen einer Phase III- Studie die Kombinationstherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit und verglichen diese mit der Alternativtherapie Sorafenib (siehe Abbildung 41). Das Tumoransprechen wurde anhand der mRECIST-Kriterien beurteilt.

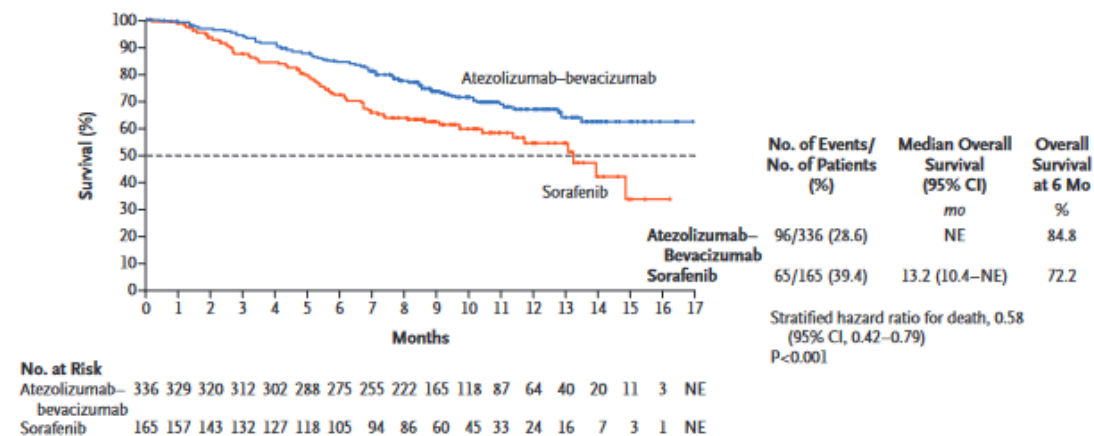
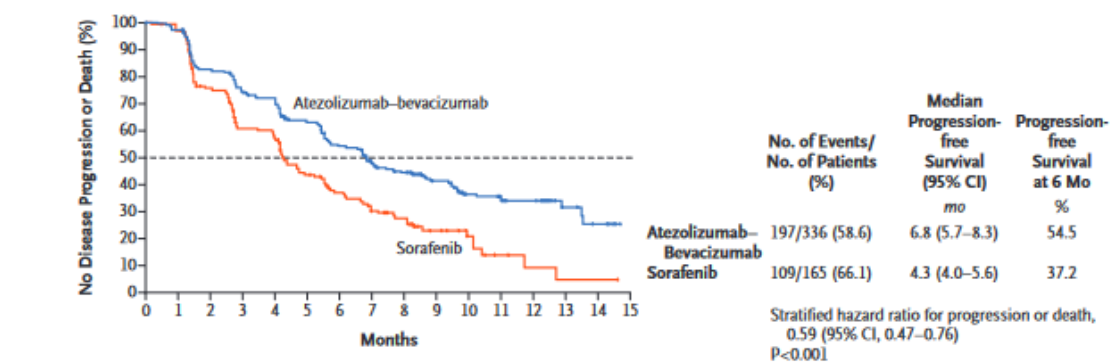
A Overall Survival**B Survival without Disease Progression**

Abbildung 41: Gesamtüberleben (A) und progressionsfreie Zeit: Atezolizumab-Bevacizumab vs. Sorafenib. Quelle: (Finn et al., 2020)

Die Tumorresponse nach mRECIST lag bei nahezu 30 % im Rahmen der Kombinationstherapie verglichen mit 12 % unter der Therapie mit Sorafenib. Eine komplette Remission zeigte sich bei fast 6 % der Patienten/innen, welche die Kombinationstherapie erhielten, wohingegen bei Sorafenib kein entsprechendes Ereignis ermittelt werden konnte. Die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens und der progressionsfreien Zeit zeigten einen klaren Vorteil für die Kombinationstherapie gegenüber der Therapie mit Sorafenib. So betrug das mittlere Gesamtüberleben 13,2 Monate für Sorafenib, wohingegen es für die Kombinationstherapie noch nicht erreicht war. Auch die progressionsfreie Zeit lag mit 4,3 Monaten unter der Therapie mit Sorafenib unter jenen 6,8 Monaten im Rahmen der Kombinationstherapie. Die Ergebnisse für die Messung der Lebensqualität zeigten signifikante Unterschiede in der mittleren Zeit bis zur Verschlechterung zugunsten der Kombinationstherapie (11,2 Monate vs. 3,6 Monate) (Finn et al., 2020). Somit führt die Überlegenheit der Kombinationstherapie aus

Atezolizumab und Bevacizumab im Vergleich zu Sorafenib, zur Empfehlung der Kombinationstherapie als Erstlinientherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Bei Versagen, Unverträglichkeit oder Krankheitsprogress, unter der Erstlinientherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab, soll die Systemtherapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zur Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren zählen als Hauptvertreter Sorafenib und Lenvatinib. Sie stellen eine wirksame Alternative zur Erstlinientherapie für Patienten/innen mit Indikation für eine systemische Therapie dar (EASL, 2018). Tyrosinkinaseinhibitoren hemmen diverse Wachstumsfaktoren und Transmembranproteine und somit die Angiogenese und Tumorzellproliferation (Brunetti et al., 2019).

Der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren setzt eine gut erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh A) voraus. Im Falle einer Krankheitsprogression unter Sorafenib kann Regorafenib als Zweitlinientherapie nachweislich einen Überlebensvorteil bieten (Bruix et al., 2017). Ein weiterer Tyrosinkinaseinhibitor, welcher für den Einsatz als Zweitlinientherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen HCCs zum Einsatz kommt, ist Cabozantinib. Dieser hemmt zusätzlich noch die Aktivität der Rezeptor-Tyrosinkinase (RET) und den VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2) (EASL, 2018). Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper und ein VEGF-Inhibitor. Dieser kann als Alternative zu Cabozantinib im Rahmen der Zweitlinientherapie hinzugezogen werden (EASL, 2018).

Anwendungsgebiete laut aktueller Zulassung:

- Lenvatinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
- Sorafenib ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
- Cabozantinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- Regorafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Abbildung 42: Übersicht und Anwendungsgebiete der systemischen Alternativ- und Zweitlinientherapie. Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)

In einer multizentrischen placebokontrollierten Studie (Llovet et al., 2008) wurde die Wirksamkeit von Sorafenib vgl. mit einem Placebo bei mehr als 600 Patienten/innen mit einem HCC im fortgeschrittenen Stadium untersucht. Die Ergebnisse (siehe Abbildung 43) sprechen aufgrund eines verbesserten medianen Gesamtüberlebens (10,7 Monate vs. 7,9 Monate) und einer verlängerten radiologisch progressionsfreien Zeit (5,5 Monate vs. 2,8 Monate) für den Einsatz von Sorafenib. Neben wesentlichen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Diarrhoe und Hautreaktionen kann der Therapie mit Sorafenib insgesamt eine gute Verträglichkeit zugesprochen werden. Die Behandlung mit Lenvatinib zeigt mit Sorafenib vergleichbare Ergebnisse und kann als gleichwertige Therapieoption zu Sorafenib angeboten werden (Kudo et al., 2018).

Outcome	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall survival (mo)			0.69 (0.55–0.87)	<0.001
Median	10.7	7.9		
95% CI	9.4–13.3	6.8–9.1		
1-yr survival rate (%)	44	33		0.009
Time to symptomatic progression (mo) [†]			1.08 (0.88–1.31)	0.77
Median	4.1	4.9		
95% CI	3.5–4.8	4.2–6.3		
Time to radiologic progression (mo)			0.58 (0.45–0.74)	<0.001
Median	5.5	2.8		
95% CI	4.1–6.9	2.7–3.9		
Level of response (%) [‡]				
Complete	0	0		NA
Partial	2	1		0.05
Stable disease	71	67		0.17
Disease-control rate (%) [§]	43	32		0.002

* NA denotes not applicable.

[†] Symptomatic progression was defined as a decrease of 4 or more points from the baseline score on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8) questionnaire, deterioration to a score of 4 in Eastern Cooperative Oncology Group performance status, or death, whichever occurred first.¹⁹ The scores were confirmed 3 weeks later at the next scheduled assessment.

[‡] The level of response was measured according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)¹⁸ by independent radiologic review.

[§] The disease-control rate was the percentage of patients who had a best-response rating of complete or partial response or stable disease (according to RECIST) that was maintained for at least 28 days after the first demonstration of that rating on independent radiologic review.

Abbildung 43: Ergebnisse nach systemischer Therapie mit Sorafenib vs. Placebo. Quelle: (Llovet et al., 2008)

Eine systemische Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren sollte Patienten/innen mit noch erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) in fortgeschrittenen Stadien (BCLC C) und/oder bei Tumorprogression unter loko-regionärer Therapie angeboten werden (EASL, 2018). Eine Überwachung des AFP-Serumlevels zur Therapiekontrolle ist empfohlen. Ein Absinken des AFP-Wertes von etwa 20 % 6-8 Wochen nach Therapiebeginn kann als Therapieerfolg gewertet werden, wohingegen ein Anstieg mit einem reduziertem Gesamtüberleben einhergeht und als negativer Prognosefaktor interpretiert wird (Brunetti et al., 2019). Obwohl die systemische Therapie bislang als Monotherapie in fortgeschrittenen Stadien empfohlen wird, kann der adjuvante Einsatz von Sorafenib z.B. nach Leberresektion bei Patienten/innen mit lokal-fortgeschrittenen HCCs und/oder makrovaskulärer Infiltration erwogen werden. In verschiedenen Studien (Xia et al., 2016) konnte durch den postoperativen Einsatz von Sorafenib, bei Risikopatienten/innen eine wesentliche Verlängerung der rezidiv-freien Zeit sowie ein verlängertes kumulatives Gesamtüberleben nachgewiesen werden (siehe Abbildung 44, 45). Im Zuge der Aktualisierung der Leitlinie 2022 wird bei Patienten/innen mit einer

Leberfunktionseinschränkung (Child B) und Krankheitsprogress der Einsatz von PD-1-Antikörper wie Nivolumab empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2022).

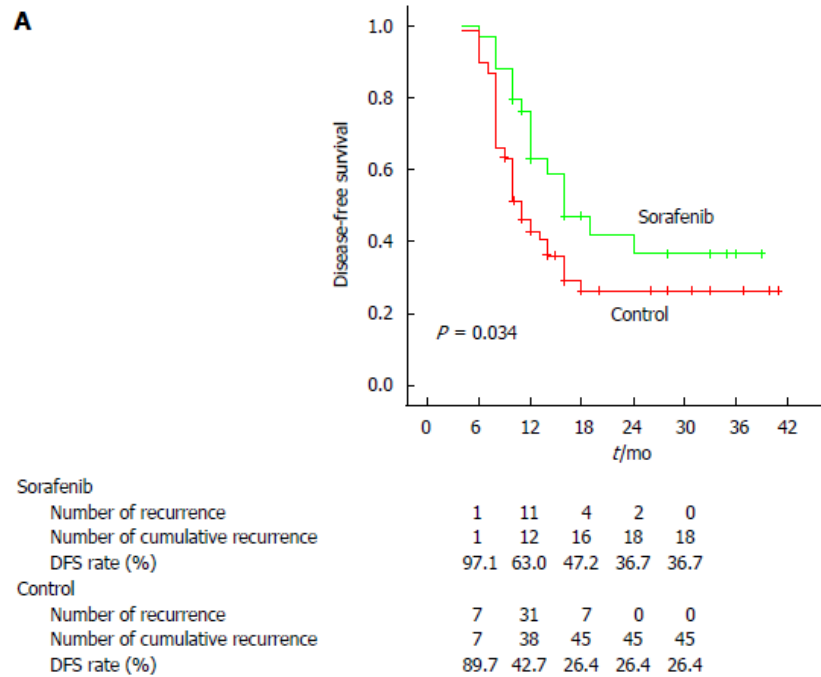


Abbildung 44: Disease free survival unter Sorafenib vs. Kontrollgruppe ohne Sorafenib. Quelle: (Xia et al., 2016)

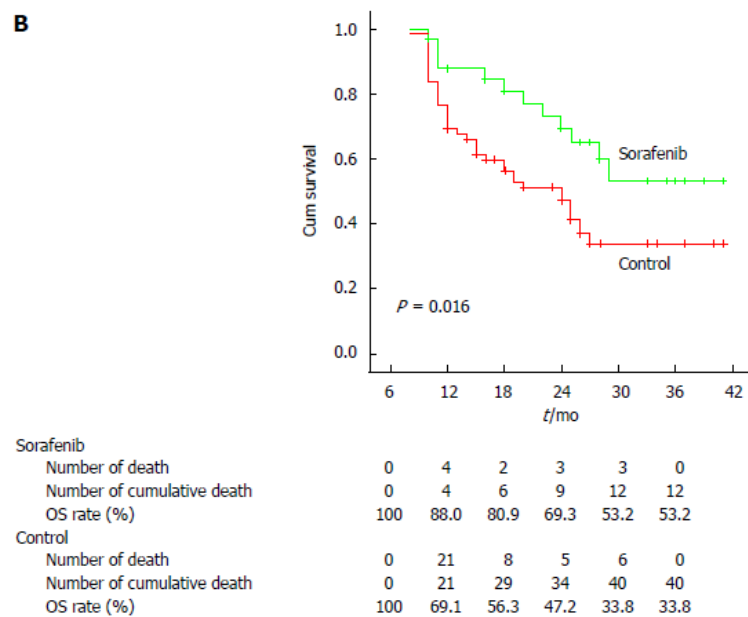


Abbildung 45: Cumulative survival unter Sorafenib vs. Kontrollgruppe ohne Sorafenib. Quelle: (Xia et al., 2016)

Eine regelmäßige Nachsorge zur Detektion potentieller Rezidive bzw. zur Überwachung des Therapieerfolges sollte mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie oder Magnetresonanztomographie alle 6-12 Wochen erfolgen und die Ergebnisse anhand der mRECIST-Kriterien beurteilt werden. Eine laufende Systemtherapie mit einer bestimmten Substanz sollte nicht über einen radiologisch gesicherten Progress hinausgehen, sondern es sollte rechtzeitig eine Therapieänderung vorgenommen werden. Bei Patienten/innen mit einer schlecht erhaltenen Leberfunktion (Child-Pugh C) sollte keine systemische Therapie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

5 Methodik

5.1 Patienten/innenkollektiv

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren Daten von Patienten/innen mit einem HCC, welche sich im Krankenhaus Barmherzige Brüder München einer Therapie mit röntgendichten Drug-eluting Beads unterzogen, retrospektiv erhoben und die Therapie hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit analysiert.

Die Daten stammen aus Patienten/innenakten des Klinikarchives der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie aus dem klinikinternen digitalen Dokumentationssystem.

Insgesamt wurden die Daten von 33 Patienten/innen, welche im Zeitraum von März 2017 bis Mai 2019 behandelt wurden, erhoben und ausgewertet. In einigen Fällen fand die Erstdiagnose inklusive Bildgebung außerhalb des Krankenhaus Barmherzige Brüder statt, wobei in diesen Fällen auch auf diese Daten zurückgegriffen wurde. Obligatorisches Kriterium für die Aufnahme in diese Analyse war die Diagnose eines primären Leberzellkrebses, dem HCC. Metastasen und andere maligne tumoröse Erkrankungen der Leber wurden nicht erfasst.

Epidemiologische Parameter umfassten allgemeine Patienten/innendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Datum der ersten DEB-TACE sowie Alter bei initialer DEB-TACE.

5.2 Klinische Parameter

Folgende klinische Parameter wurden, soweit bekannt, erfasst: Ätiologie der Lebererkrankung (HBV, HCV, Alkohol, Andere), Vorhandensein einer Leberzirrhose, Pfortaderhochdruck- und/oder -Thrombose, Child-Pugh-Stadium (A, B, C), ECOG-Stadium, BCLC-Stadium, Tumorgroße, Anzahl der Tumore und Lokalisation sowie die Tumordistribution (%).

5.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgte grundsätzlich nach den EASL Kriterien (EASL 2018), mittels Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie und umfasst die in Kapitel 2 beschriebenen Parameter. Bei bereits erfolgter externer Bildgebung wurde auf diese zurückgegriffen.

5.4 Therapie

Es erfolgte eine Einteilung der Intervention in Monotherapie, adjuvante sowie neoadjuvante Therapie. Die pro Intervention verabreichte Dosis wurde dokumentiert. Es wurde bei allen Patienten/innen eine Beadgröße von 70-150 µm verwendet. Alle Interventionen wurden an einem Angiographiegerät der Firma Siemens durchgeführt. Es wurden die intrainterventionellen Aufnahmen mittels Cone-Beam CT (DYNA-CT, Siemens) mit den postinterventionellen CT-Aufnahmen (CT LUMI) verglichen und die Übereinstimmung der Bead-Platzierung untersucht. Anschließend wurde der Behandlungserfolg nach mRECIST, sowie die therapieassoziierten Begleiterscheinungen, im Rahmen eines PES, ermittelt.

5.4.1 Durchführung

Nach Applikation eines Lokalanästhetikums erfolgte die sterile Punktion der A. femoralis und die Platzierung einer Schleuse in Seldinger Technik. Über diesen transfemorale Zugang wurde zu Beginn eine Übersichtsangiographie der Aorta mit ihren Abgängen gemacht und die Flussverhältnisse in der Pfortader dargestellt (siehe Abbildung 46). Eine mögliche Zusatzversorgung der Leber über die A. mesenterica superior wurde anschließend durch selektive Intubation des Gefäßes ausgeschlossen. Eine indirekte Mesenterico- oder Splenoportographie ermöglichte die Beurteilung der Flussverhältnisse in der Pfortader.

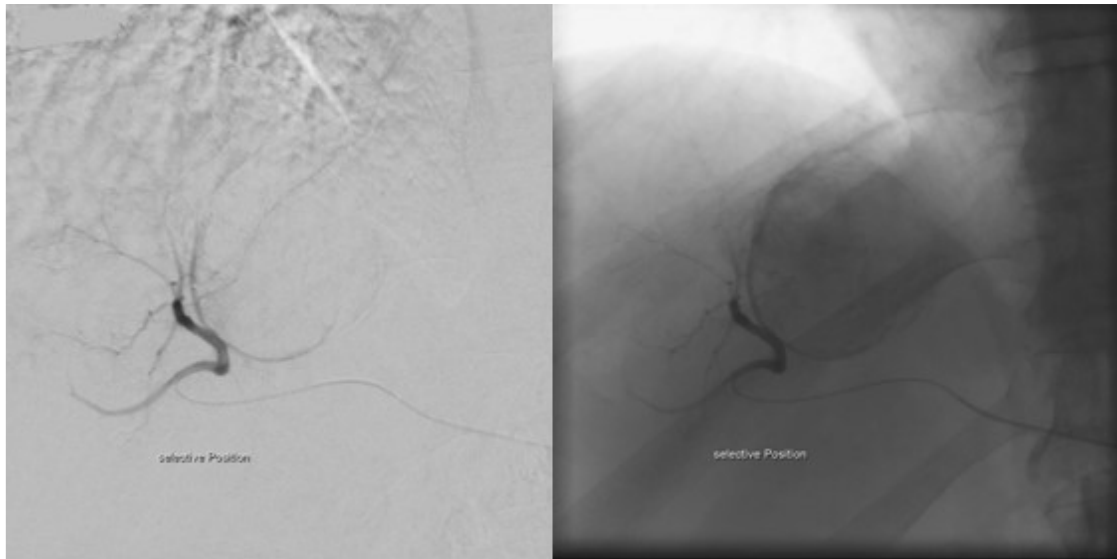


Abbildung 46: Angiographie mit Darstellung der Tumor versorgenden Gefäße (links:DSA). Superselektive Position des Mikrokatheters in unmittelbarer Nähe zur Therapieposition.

Es erfolgte anschließend eine Übersichtsangiographie der Leber, wobei hyperperfundierte Areale, im Sinne eines Tumorblushes, entsprechend einem HCC betrachtet wurden (siehe Abbildung 47).



Abbildung 47: Übersichtsangiographie aus der A. hepatica communis mit Tumorblush.

Eine genaue Darstellung der Gefäßterritorien bzw. der tumorversorgenden Gefäße erfolgte außerdem mit der Volume Rendering Technik (VRT) (siehe Abbildung 48) und der Maximum Intensity Projection (MIP) (siehe Abbildung 49) der CBCT.

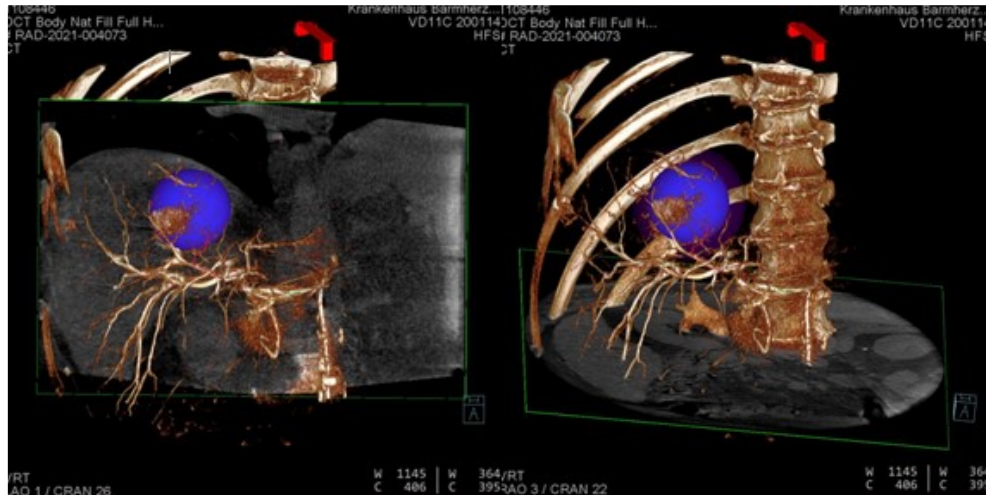


Abbildung 48: VRT

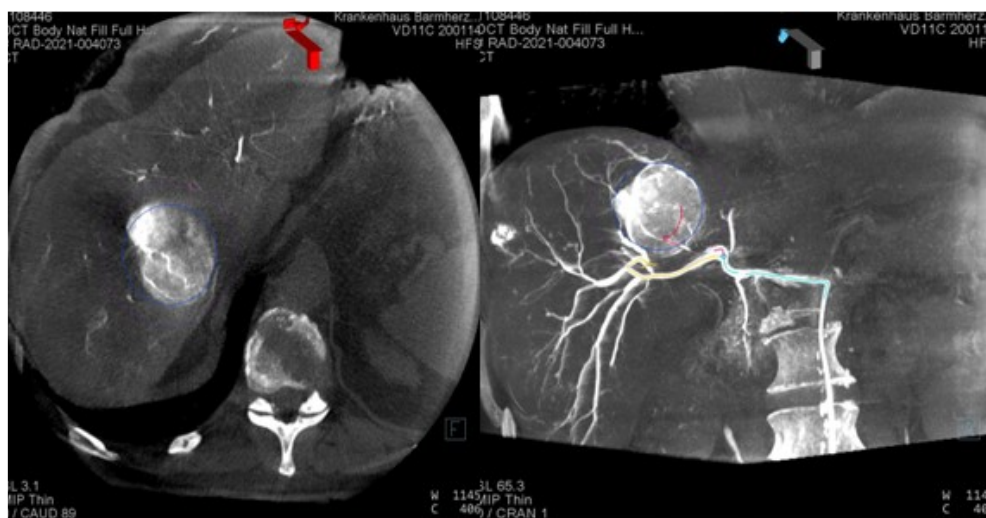


Abbildung 49: MIP DYNA-CT

Für die Chemoembolisation kam ein Mikrokatheter zum Einsatz. Nach Darstellung der tumorversorgenden Arterie wurde diese superselektiv sondiert, um eine möglichst ausschließliche Tumorerfassung sicherzustellen und eine ektope Embolisation in nicht tumortragendes Leberparenchym zu vermeiden (siehe Abbildung 50).

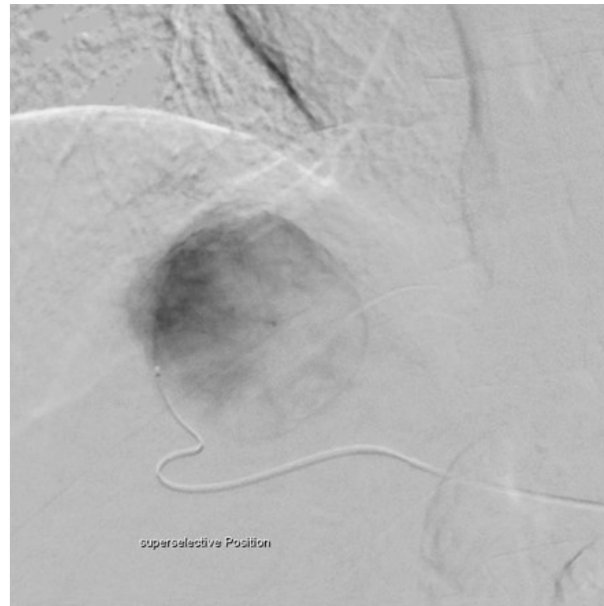


Abbildung 50: Superselektive Katheterplatzierung

Im nächsten Schritt wurde die HCC-Läsion mit Doxorubicin beladenen röntgendichten Beads (DC Bead LUMI™) embolisiert und abschließend eine Cone-Beam Computertomographie durchgeführt (siehe Abbildung 51).

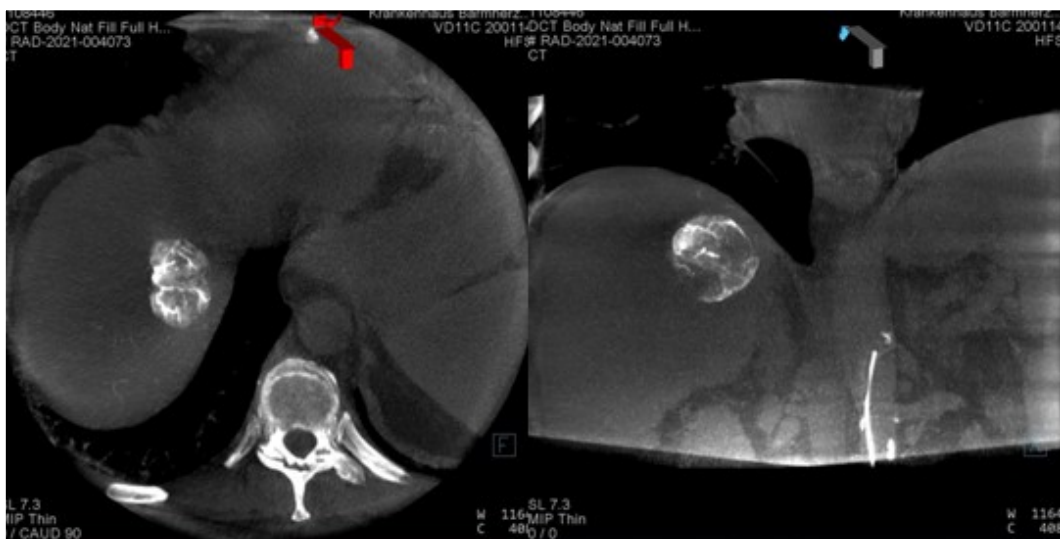


Abbildung 51: CBCT nach Chemoembolisation mit Darstellung der röntgendichten Beads im Tumor ohne Nachweis einer signifikanten ektopen Embolisation.

Zum Schluss erfolgte der Katheterrückzug, die Entfernung des Katheter- und Schleusensystems, sowie die Kompression der Punktionsstelle bzw. Verwendung eines Verschlusssystems. Periinterventionell erhielten die Patienten/innen 2500 – 5000 I.E. Heparin zur Gerinnungsprophylaxe, 8 mg Ondasetron als Antiemetikum, sowie 7,5 mg Piritramid zur Prävention von Schmerzspitzen.

Circa 24 Stunden nach dem Eingriff erfolgte eine native CT zur Nachkontrolle (siehe Abbildung 52).

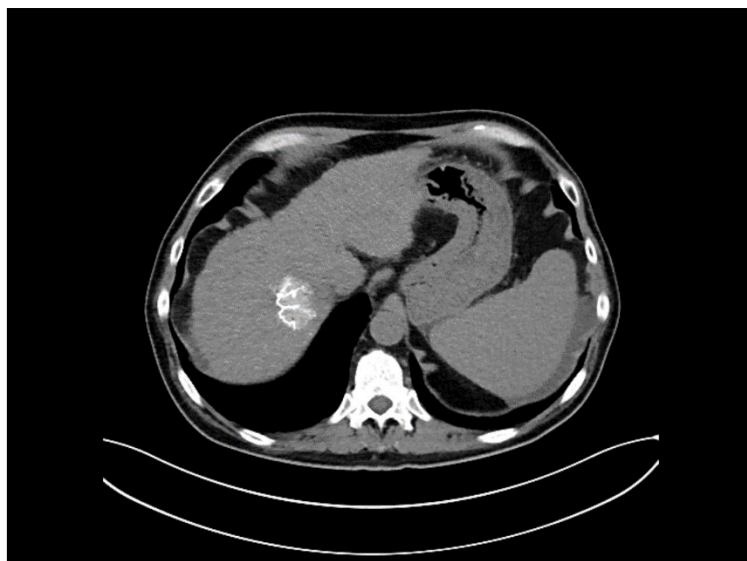


Abbildung 52: CT post DEB-TACE mit röntgendichten Beads.

5.4.2 Postinterventionelles Procedere

Eine ambulante Wiedervorstellung des/der Patienten/innen erfolgte ca. 4 Wochen später zur Kontrolluntersuchung mittels CT oder MRT. Regelmäßige Follow-ups mittels Bildgebung wurden in einem Intervall von ca. 3 Monaten bei fehlendem Nachweis eines hypervaskularisierten Tumorrestes empfohlen. Sowohl eine erneute und/oder Resthypervaskularität des Tumors, als auch eine unzureichende Bead-Distribution, stellte eine Indikation zur Reintervention dar.

5.5 Auswertung

Die Daten wurden aus den elektronischen Dokumenten erfasst und in eine Microsoft Excel-Datenbank eingepflegt. Die Auswertung erfolgte ebenso über Excel unter Anwendung der mRECIST 1.1. Formel:

$$=((\text{Follow up-Baseline/Nadir}):Baseline/Nadir)*100$$

(Deutsche Röntgengesellschaft, 2021).

Die Daten wurden zur Überprüfung in ein Online Recist-Rechenprogramm (Radiology Tutor www.radiologytutor.com, 2019) eingegeben und die Ergebnisse verglichen.

Als TL wurden im Rahmen dieser Auswertung maximal 2 Tumore pro Organ, welche den Kriterien eines HCCs entsprechen, definiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden nach dem „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE v5) dokumentiert.

6 Ergebnisse

6.1 Patienten/innenspezifische- und demographische Merkmale

6.1.1 Geschlechterverteilung

Insgesamt waren 64 % der untersuchten Personen männlich und 36 % weiblich. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,8:1.

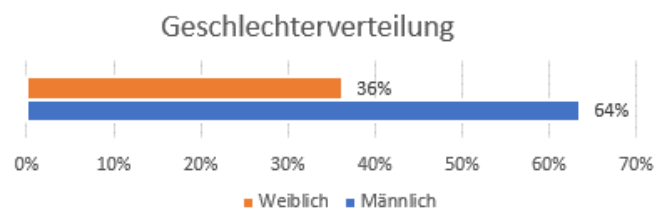


Abbildung 53: Geschlechterverteilung

6.1.2 Alter bei Therapiebeginn

Das durchschnittliche Alter lag zum Zeitpunkt der ersten Intervention bei 72 Jahren. Der Zeitraum zwischen Diagnose des HCC und der ersten DEB-TACE betrug maximal 2 Jahre.

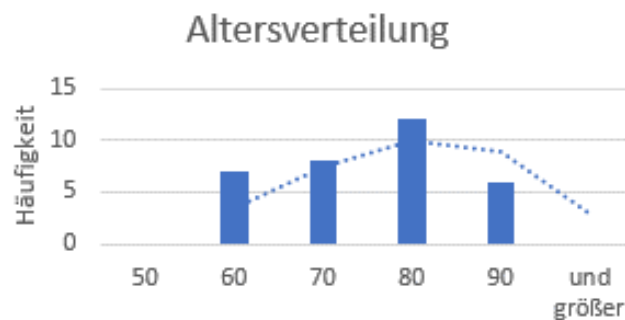


Abbildung 54: Alter zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit DC Bead LUMI™. Häufigkeit in Prozent.

6.1.3 Leberzirrhose bei Diagnose

Bei 72 % der Patienten/innen konnte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Leberzirrhose nachgewiesen werden. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 2:1. Insgesamt wiesen 48 % der Männer und 24 % der Frauen eine Leberzirrhose auf. Bei 28 % lagen keine diesbezüglichen Daten vor.

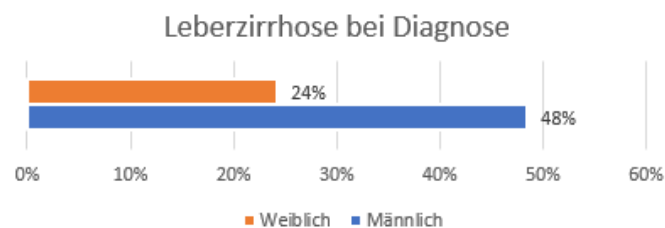


Abbildung 55: Leberzirrhose bei Diagnose

6.2 Tumorbedingte Merkmale

6.2.1 Ätiologie

Als zugrundeliegende Ursache des HCC wurde bei 42 % der Patienten/innen ein chronischer Alkoholabusus als häufigste Ursache dokumentiert. In 30 % der Fälle wurde als zweithäufigste Genese der Lebererkrankung eine chronische Hepatitis C Virusinfektion notiert. Eine chronische Hepatitis B Viruserkrankung konnte bei 6 % der Betroffenen als Ätiologie nachgewiesen werden. Bei 9 % der Betroffenen lagen keine Informationen bezüglich der Ätiologie vor.

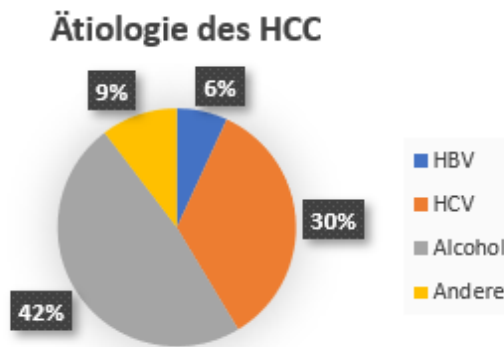


Abbildung 56: Ätiologie des HCC

6.2.2 BCLC-Stadium zu Therapiebeginn

Bei 50 % der Betroffenen lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein BCLC-Stadium B, bei 25 % ein BCLC-Stadium A und in 25 % der Fälle ein BCLC-Stadium C vor.

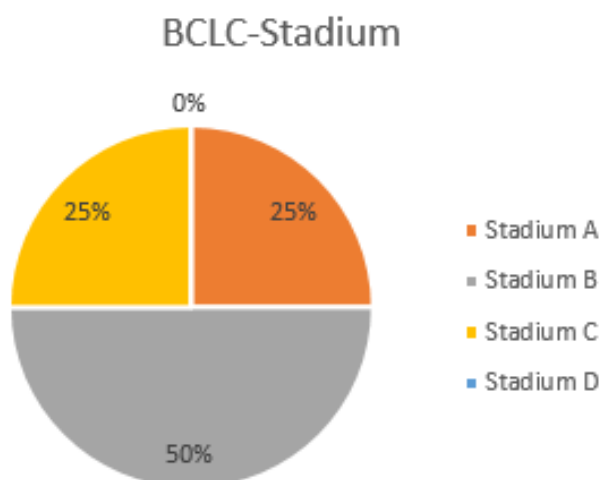


Abbildung 57: BCLC-Stadium

6.2.3 Anzahl der HCC-Herde

Zum Zeitpunkt der ersten Intervention lag bei 58 % der Patienten/innen ein unifokaler Herd vor. In 26 % der Fälle konnten 2 Herde nachgewiesen werden. Bei 16 % der untersuchten Personen lag ein multifokaler Befall der Leber mit mehr als 2 Herden vor.

Tumoranzahl bei 1. DEB

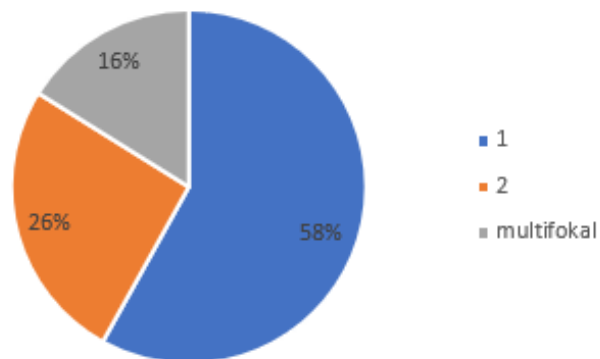


Abbildung 58: Tumoranzahl bei 1. DEB

6.2.4 Leberbeteiligung

Die Leberbeteiligung der HCC Herde betrug in 78 % der Fälle bis zu 25 % und bei 16 % der Betroffenen zwischen 26 % und 50 %. Bei 6 % der Patienten/innen konnte eine Leberbeteiligung von mehr als 50 % nachgewiesen werden.

Liver involvement

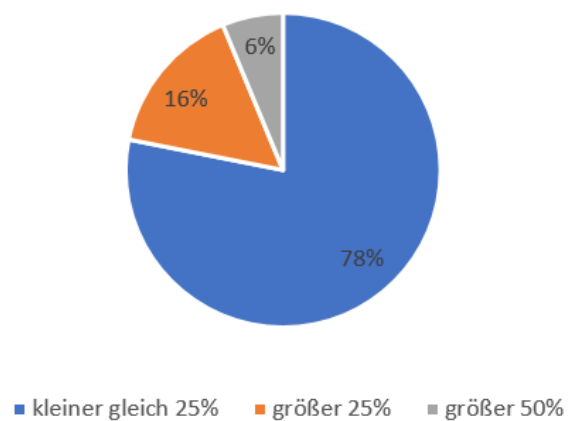


Abbildung 59: Liver involvement

6.2.5 Portale Hypertension

Eine portale Hypertension wurde bei 36 % der Betroffenen dokumentiert.

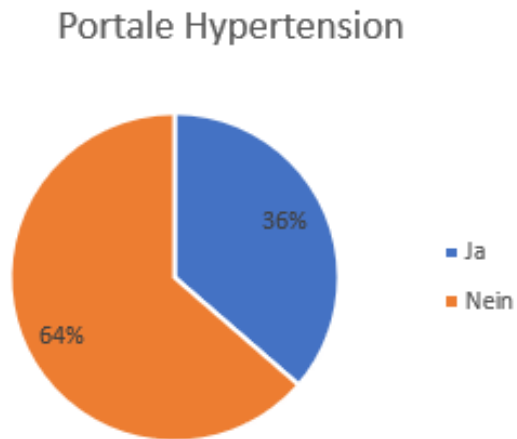


Abbildung 60: Portale Hypertension

6.3 Intervention

75 % der Betroffenen erhielten zum Zeitpunkt der 1. DEB-TACE eine sequentielle Therapie aus Chemoembolisation und systemischer Therapie mit Sorafenib. In 25 % der Fälle erfolgte die Chemoembolisation adjuvant.

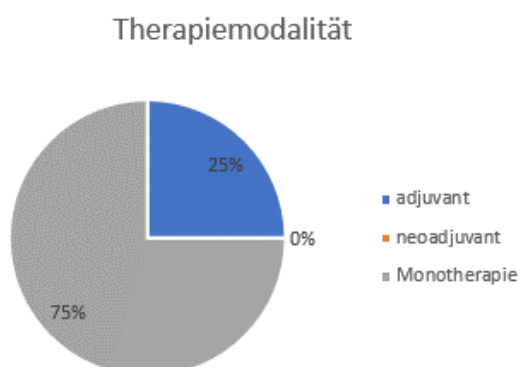


Abbildung 61: Therapiemodalität

6.3.1 Postembolisches Syndrom

In nur 6 % der Fälle traten leichte postembolische Symptome wie Fieber, Bauchschmerzen und Übelkeit entsprechend einem Grad 1 bis Grad 2 nach CTCAE-Klassifikation auf. Höhergradige therapiebedürftige Nebenwirkungen traten nicht auf.

Postembolisches Syndrom

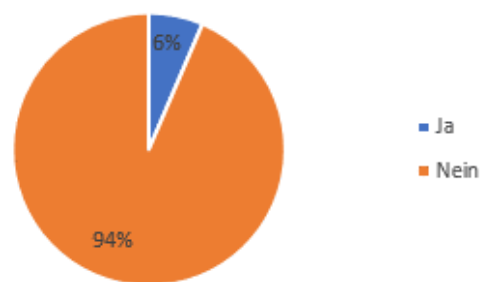


Abbildung 62: Postembolisches Syndrom

6.3.2 Tumoransprechen nach mRECIST

Die Auswertung des postinterventionellen Tumoransprechens nach mRECIST ergab in etwa 61 % der Fälle ein Ansprechen der behandelten Läsion und konnte somit in die Kategorie Overall Response nach mRECIST zugeordnet werden. In etwa 32 % der Fälle blieb die Tumorgröße konstant und konnte als Stable Disease notiert werden. Die Progressrate betrug knapp 7 % im untersuchten Zeitraum und wurde in die Kategorie Progressive Disease nach mRECIST eingeordnet.

Prozentuelle Aufteilung nach mRecist

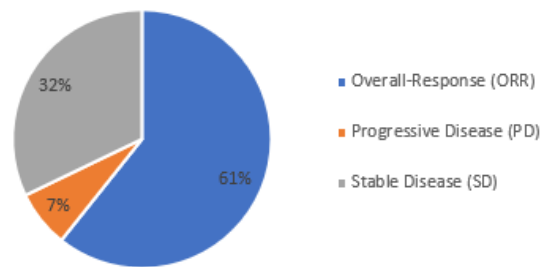


Abbildung 63: Response nach mRECIST 1.1

6.3.3 Übereinstimmung zwischen CBCT und CT mit röntgendichten Beads

In allen Fällen stimmte die intrainterventionelle Bildgebung mittels Cone-Beam CT mit den postinterventionellen Aufnahmen überein. Es wurden sowohl korrekt platzierte DC Bead LUMI™ als auch off-target DC Bead LUMI™ identisch dargestellt.

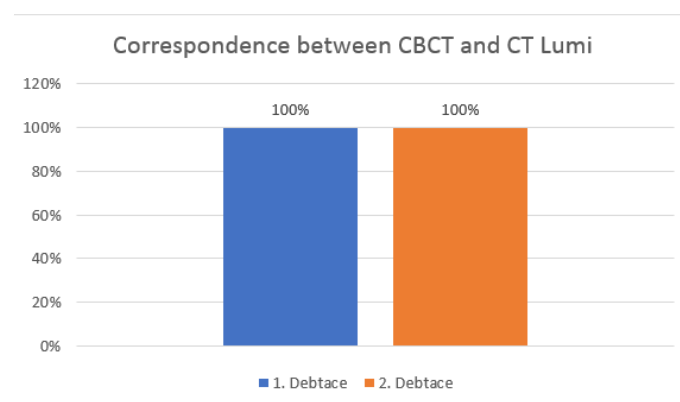


Abbildung 64: Übereinstimmung zwischen Intervention und post interventionem CBCT

6.3.4 Vitales Tumorgewebe in Arealen mit röntgendichten DC Bead LUMI™

Im Rahmen der ersten Intervention konnte in 86 % der Fälle, postinterventionell, kein vitales Tumorgewebe in mit DC Bead LUMI™ behandelten Arealen nachgewiesen werden. Nach der 2. DEB-TACE stieg dieser Wert sogar auf 91% an. Lediglich in 14 % der Fälle konnte nach der 1. DEB-TACE vitales Tumorgewebe in mit DC Bead LUMI™ versorgten Arealen detektiert werden. Nach der 2. DEB-TACE verringerte sich dieser Anteil sogar auf 9 %.

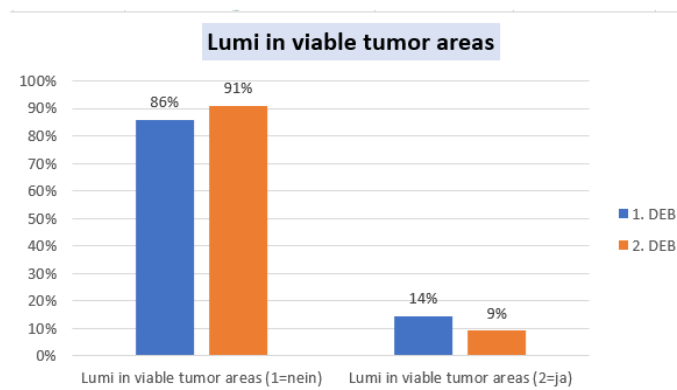


Abbildung 65: DC Bead LUMI™ in vitalem Tumorgewebe

7 Diskussion

Das Hepatozelluläre Karzinom ist eine der häufigsten malignen Neoplasien weltweit und weist eine hohe tumorassoziierte Mortalität auf. In vielen Ländern Europas und Amerikas konnte innerhalb der letzten vier Jahrzehnte eine Inzidenzzunahme verzeichnet werden (Petrick et al., 2020). Für die Behandlung des HCCs kommen sowohl kurative als auch palliative Verfahren zum Einsatz. Da sich der Großteil der Patienten/innen zum Diagnosezeitpunkt bereits in einem palliativen Stadium befindet, liegt der klinische Fokus auf der Etablierung von Therapiestrategien für diese Stadien. Im Mittelpunkt dieser retrospektiven Datenerhebung stand die Transarterielle Chemoembolisation mit röntgendichten Beads, eine Weiterentwicklung der DEB-TACE. Llovet et al. stellten 2002 in einer randomisierten kontrollierten Studie erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil für die Chemoembolisation im Vergleich mit einer systemischen Therapie fest. Diese Daten konnten im Rahmen einer Metaanalyse aus insgesamt 7 randomisierten kontrollierten Studien bestätigt werden (Llovet and Bruix, 2003). In einem aktuelleren Review-Artikel aus dem Jahr 2016 konnten Lencioni et al. vergleichbare Ergebnisse bezüglich des medianen Gesamtüberlebens (ca. 20 Monate) und der 5 JÜR (ca. 33 %) nach Chemoembolisation liefern. Somit gilt die Transarterielle Chemoembolisation insgesamt als der Goldstandard für die Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms im intermediären Stadium (EASL, 2018). Die Selektion der entsprechenden Gefäße, sowie die Bead-Distribution, sind entscheidende Parameter für den individuellen Therapieerfolg und stellen eine Herausforderung sowohl für cTACE als auch für die DEB-TACE dar, da die genaue Verteilung der Beads nicht direkt dargestellt werden kann (Lakhoo et al., 2020). Ziel ist es, den Tumor entsprechend seinem Vaskularisierungsmuster und seiner Lokalisation, möglichst aggressiv unter Schonung des restlichen Leberparenchyms, zu behandeln, da in den meisten Fällen dem HCC eine Leberzirrhose vorausgeht und die nicht Tumor-tragende Leber möglichst geschont werden sollte (Isaac et al., 2022). Bislang ist eine genaue Beurteilung der Bead-Lokalisation nur indirekt über die Retention des Kontrastmittels möglich. Eine genaue Beurteilung des Verteilungsmusters in Echtzeit ermöglicht eine an den/die Patienten/in angepasste individuelle Therapie und eine Optimierung der Embolisation während der Intervention. Dies ist mit den röntgendichten DC Bead LUMI™ nun möglich. Unter Hinzunahme der CBCT in der Praxis, können sich interventionelle Radiologen/innen ein genaues Bild über die Lokalisation

der Beads machen und die Intervention diesbezüglich optimieren. Eine Evaluierung der Tumorabdeckung und eine Aufdeckung von Off-target Embolisationen sind zudem möglich. Des Weiteren können unterversorgte Areale frühzeitig erkannt und der/die Patient/in über eine zeitnahe Reintervention informiert werden. (Ashrafi et al., 2017). In unserer Studie wurde die Therapie des inoperablen HCCs mittels röntgendichten Drug-eluting Beads in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Dabei wurden unter anderem intraprozedurale Aufnahmen mittels CBCT mit den postinterventionellen CT-Scans verglichen und die Verteilung der röntgendichten Beads beurteilt. In allen Fällen konnte eine Übereinstimmung der Scans in Bezug auf die Bead-distribution sowie eine Evaluierung der Tumorabdeckung erfolgen (siehe Abbildung 66 und 67).

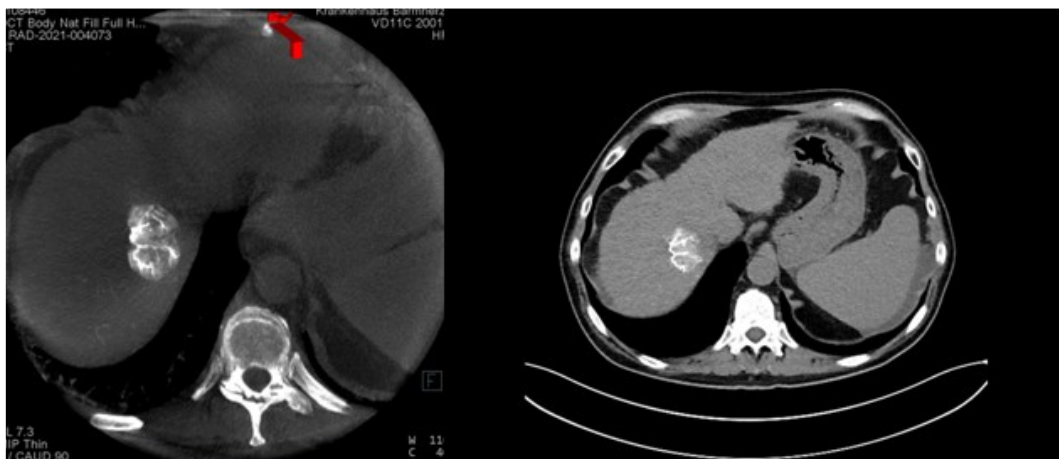


Abbildung 66: CBCT und CT mit röntgendichten Beads

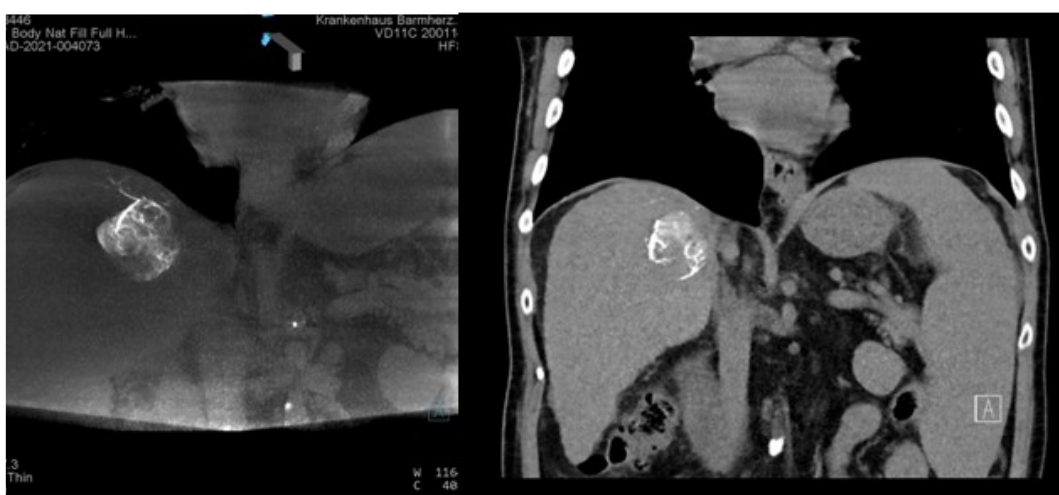


Abbildung 67: CBCT und CT mit röntgendichten Beads

Die Tumorresponse nach mRECIST betrug in unserer Analyse 61 % für die overall response. Dies entspricht im Mittel den Ergebnissen anderer großen Analysen bezüglich den Ansprechraten im Rahmen der DEB-TACE (50,2 %) (Song and Kim, 2017) und liegt zudem weit über der OR, welche im Rahmen der cTACE erzielt wurde.

Lakhoo et al. untersuchten 2020 im Rahmen einer retrospektiven Analyse die Therapie des HCCs mittels röntgendichten DC Bead LUMI™. Im Rahmen ihrer Auswertung konnte aufgezeigt werden, dass diese Weiterentwicklung eine frühzeitige Evaluierung des Behandlungserfolges sowie hohe Ansprechraten mit einem geringen Nebenwirkungsprofil ermöglicht. Dies ermöglicht es die Patienten/innen bald für eine Folgebehandlung zu reevaluieren. Die Tatsache, dass in dem Untersuchungszeitraum der Analyse mehr als 55 % der Patienten/innen nur eine einzige Behandlung benötigten, könnte einen weiteren Vorteil des Einsatzes der röntgendichten DC Bead LUMI™ aufzeigen.

Durch die Sichtbarkeit der Beads, sowohl während der Intervention als auch postinterventionell, kann eine genaue Darstellung unterversorgter Areale erfolgen und die Anwendung z.B. eines weiteren lokal-ablativen Verfahrens in Betracht gezogen werden (Abbildung 68). Levy et al. publizierten 2016 die Ergebnisse ihrer klinischen Studie hinsichtlich der bildgebenden Eigenschaften und dem klinischen Nutzen in der Praxis von röntgendichten Beads. Versorgungslücken konnten bereits während der DEB-TACE mittels CBCT dargestellt und postinterventionell durch eine Computertomographie innerhalb 48 Stunden bestätigt werden. Durch die Darstellung von vitalem Tumorrestgewebe kann dadurch eine zeitnahe Therapie mittels z.B. einem weiteren lokal-ablativen Verfahren eingeleitet werden. Weitere Daten dazu veröffentlichten auch Reicher et al. 2019. In ihrem Review untersuchten sie retrospektiv Daten über Patienten/innen, bei denen im Anschluss an eine DEB-TACE mit röntgendichten Beads ein lokal-ablatives Verfahren zur Behandlung durchgeführt wurde. In knapp 85 % konnten die röntgendichten Beads als Markierung im Rahmen der CT-gesteuerten Ablation genutzt werden. Dazu kommt noch die Tatsache, dass in der gesamten Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren bei keinem einzigen dieser Patienten/innen ein Lokalrezidiv beobachtet werden konnte.

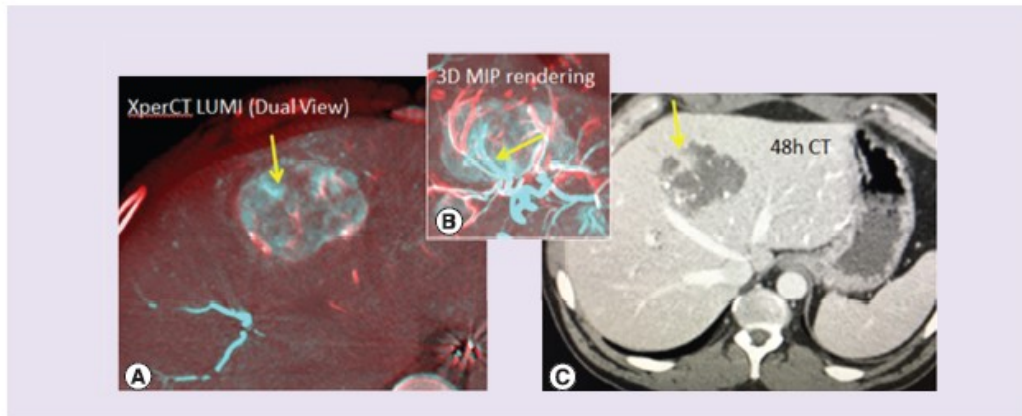


Figure 11. Images from patients treated with radiopaque beads. (A) Dual-phase fusion of cone-beam computed tomography with radiopaque beads (red) overlaid on still perfused vessels + radio-opaque beads on cone-beam computed tomography postcontrast and post-DEB-TACE (blue) showing the still perfused vascular regions without radio-opaque beads (yellow arrow shows section of one untreated artery); (B) 3D maximum intensity projection of the dual view of tumor vasculature (beads red, patent vessel blue) showing one artery untargeted with beads; (C) 48-h CT scan showing nonenhancement of most of the tumor except the undertreated region fed by the open vessel (yellow arrow).

CT: Computed tomography; DEB-TACE: Drug-eluting bead-transarterial chemoembolization.

Abbildung 68: Überprüfung der Bead-Distribution in Echtzeit sowie in der postinterventionell durchgeführten Computertomographie. Darstellung der untertherapierten Areale in allen Untersuchungsmodalitäten.

Quelle: (Lewis et al., 2018)

Bei lediglich 6 % unserer Patienten/innen wurden Symptome im Sinne eines postembolischen Syndroms beobachtet. Damit liegen wir im Vergleich etwas unter den erhobenen Daten von Aliberti et al 2017 und Reicher et al 2019 (11 % und 20 %). Eine mögliche Erklärung könnte in der Geschlechterverteilung liegen. So war der Anteil an weiblichen Personen im Rahmen unserer Studie mit 36 % überdurchschnittlich hoch, verglichen mit Aliberti et al 2017 und Reicher et al 2019 (18 % vs 7,5 %). Ein weiterer Aspekt könnte unter anderem die geringere Patienten/innenanzahl unserer Studie sein.

Bezüglich des Patientenguts konnte unsere Erhebung eine Dominanz des männlichen Geschlechts in der Inzidenz des HCCs aufzeigen. Unsere Ratio betrug dabei 1,8:1 und entspricht somit weitestgehend der Ratio von 2,2:1 aus dem globalen Krebsregister der WHO (Bray et al., 2018). Hinzu kommen das gehäufte Auftreten von Adipositas, Diabetes und Alkoholabusus beim männlichen Geschlecht (Yao et al., 2017, Chen et al., 2020). In diesem Zusammenhang konnte bei 42 % unserer Patienten/innen der Alkohol als häufigste Ätiologie der Leberzirrhose nachgewiesen werden. In 72 % der Fälle konnte bei unseren Patienten/innen eine Leberzirrhose nachgewiesen werden, was die Bedeutung der Zirrhose als Präkanzerose unterstreicht. Das durchschnittliche Alter unserer Patienten/innen betrug 72

Jahre, was umfangreichen europäischen und nordamerikanischen Datenanalysen entspricht. In vielen Ländern Afrikas und Asiens wird hingegen ein viel früheres Auftreten der Erkrankung verzeichnet. Im Schnitt erfolgt die Diagnosestellung dort zwischen dem 30. Und 60. Lebensjahr. Als Ursache wird vor allem das gehäufte Auftreten von Virushepatitiden vermutet (Park et al., 2015). Auch in unserer Analyse stellten die Virushepatitiden B und C mit insgesamt 36 % die zweithäufigste Ätiologie dar.

In der Literatur finden sich immer noch unterschiedliche Meinungen dazu, ob das Tumoransprechen nun auf die direkte Medikamentenwirkung oder auf die eigentliche Embolisation zurückzuführen ist. So berichten Brown et al. 2016 im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie, dass sich mittels einer konventionellen Chemoembolsation vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Tumorresponse erreichen lassen.

Gaba et al lieferten 2016 den Gegenbeweis in dem sie eine Korrelation der Tumornekrose mit der Höhe an applizierter Doxorubicin-Dosis im Rahmen der DEB-TACE nachwiesen. Mikhail et al griffen 2018 diese Theorie auf und wiesen in einer Tierversuchs-Studie nach, dass die Doxorubicin-Konzentration im embolisierten Lebergewebe mit der Abschwächung der Röntgenstrahlung im Rahmen der Computertomographie sowie der Größe der Beads korreliert. Diese Tatsache ermöglicht es dem/der Radiologen/in vielleicht schon bald bereits während der Intervention die applizierte Dosis abzuschätzen und die Therapie, wenn nötig, anzupassen.

Schlussfolgerung:

Aufgrund einer fehlenden DEB-TACE-Vergleichsgruppe sowie heterogener Datenstrukturen ist der direkte Nachweis einer Überlegenheit der Chemoembolisation mit röntgendichten Beads in unserer Analyse nicht möglich. Dennoch konnten erfolgsversprechende Ergebnisse im Sinne einer suffizienten Reduktion des perfundierten Tumorgewebes durch die Chemoembolisation mit röntgendichten DC Bead LUMI™ erzielt und der hohe Stellenwert der CBCT im Rahmen der Chemoembolisation unterstrichen werden. Die Response-Erfassung nach den mRecist-Kriterien konnte für unsere Analyse schlüssige Ergebnisse erzielen und entspricht weitestgehend den Resultaten bisherigen Studien zum Thema DEB-TACE. Das geringe Auftreten von PES macht die Chemoembolisation mit DC Bead LUMI™ zudem zu einem sehr sicheren Verfahren. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben, 5 Jahresüberlebensrate, progressionsfreie Zeit und Kombinationstherapien bedarf es umfangreicherer Analysen sowie größerer Patientenzahlen.

8 Zusammenfassung

Das Hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste maligne primäre Tumor der Leber und global die zweithäufigste Krebstodesursache. Aufgrund einer oftmals sehr späten Diagnosestellung geht diese Erkrankung mit einer schlechten Prognose einher. Als kurativer Therapieansatz kommen sowohl chirurgische Verfahren als auch regional-ablative Interventionen zum Einsatz. Da bei den meisten Patienten/innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung allerdings schon ein fortgeschrittenes BCLC-Stadium vorliegt, kann in den meisten Fällen nur mehr auf palliative Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Vor allem lokal-ablative Verfahren, wie die transarterielle Chemoembolisation, haben zunehmend einen hohen Stellenwert in der palliativen Behandlung des HCC eingenommen.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Daten von 33 Patienten/innen mit einem HCC ausgewertet, welche in einem Zeitraum von 2 Jahren im Krankenhaus Barmherzige Brüder München mit einer transarterieller Chemoembolisation mit röntgendichten DC Bead LUMI™ behandelt wurden. Dabei sollten epidemiologische und klinische Merkmale der Betroffenen, sowie Daten der therapeutischen Anwendung der DC Bead LUMI™-TACE erhoben und hinsichtlich ihrer Sicherheit, Wirksamkeit und diagnostischen Nutzen untersucht und interpretiert werden. Insgesamt waren 64 % der untersuchten Personen männlich und 36 % der Patienten/innen weiblich. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,8:1. Dem HCC lag in 72 % der Fälle eine Leberzirrhose zugrunde. Das durchschnittliche Alter lag, zum Zeitpunkt der ersten Intervention, bei 72 Jahren. Die häufigsten Grundkrankheiten waren ein chronischer Alkoholabusus (42 %) und eine chronische Hepatitis C Infektion (30 %). Bei 50 % der Betroffenen lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein BCLC-Stadium B, bei 25 % ein BCLC-Stadium A und in 25 % der Fälle ein BCLC-Stadium C vor. Zum Zeitpunkt der Intervention wiesen mehr als die Hälfte der Patienten/innen eine solitäre HCC-Läsion und eine Leberbeteiligung unter 25 % auf. Die Auswertung des postinterventionellen Tumorsprechens nach mRECIST ergab in etwa 61 % der Fälle ein Ansprechen der behandelten Läsion im Sinne einer Overall Response. Eine Tumorprogression wurde in lediglich 7 % der Fälle dokumentiert. Es traten in wenigen Fällen leichte postembolische Symptome wie Fieber, Übelkeit und Bauchschmerzen auf, die keiner weiteren Behandlung bedurften. In allen Fällen wurden die intrainterventionellen Aufnahmen mittels CBCT in einer postinterventionellen CT-Untersuchung hinsichtlich der Bead-Distribution verglichen. Es

konnte in allen Fällen eine eindeutige Übereinstimmung der Untersuchungsbefunde erfolgen und eine korrekte Lagezuordnung erfolgen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die DEB-TACE als Goldstandard in der palliativen Therapie des HCC gilt. Die Anwendung von DC Bead LUMI™ stellt eine schlüssige Weiterentwicklung dieses Behandlungskonzeptes dar. Endlich kann auch eine adäquate Distribution der Beads bildgebend kontrolliert werden und damit eine flächendeckende Verteilung erreicht und einer Unterverteilung zeitnah entgegengewirkt werden.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Ätiologien der dem HCC zu Grunde liegenden Lebererkrankungen. Quelle: (Ertle et al., 2011)	4
Abbildung 02: Übersicht der Hepatitisvirusinfektionen. Quelle: (Deutsches Ärzteblatt, 2015)	5
Abbildung 03: Zusammenhang zwischen HB-Viruslast und HCC. Quelle: (El-Serag, 2012)	7
Abbildung 04: Odds Ratio für das HCC in Abhängigkeit des täglichen Alkoholkonsums mit/ohne HBV-oder HCV-Infektion. Quelle: (El-Serag, 2012).....	9
Abbildung 05: Risiko ein HCC zu entwickeln in Abhängigkeit von Übergewicht und Diabetes. Quelle: (Margini and Dufour, 2018)	10
Abbildung 06: Diagnosealgorithmus HCC. Quelle: (EASL, 2018).....	13
Abbildung 07: KM- CT bei einem HCC mit typischem Perfusionsmuster. Quelle:(Baek et al., 2012)	16
Abbildung 08: Typisches Perfusionsmuster des HCC im MRT (Baek et al., 2012)	17
Abbildung 09: Typisches Signalverhalten des HCC und Differentialdiagnosen.Quelle:(Kircher et al., 2014).....	18
Abbildung 10: Kontrastmittel MRT mit HCC typischem Perfusionsmuster in den verschiedenen Sequenzen. c=hyperintenses Signal in T2w FS, d= DWI, e= T1w-3D-GRE-FS-Sequenz-post KM, f= Spätphase mit leberspezifischen KM. Quelle:(Kircher et al., 2014)	19
Abbildung 11: BCLC Staging und Behandlungsstrategien 2022. Quelle: (Reig et al.,2022)	21
Abbildung 12: Einteilung und Beschreibung der Leberfunktion mittels Child-Pugh-Score. Child-Pugh A: 5–6 Punkte; Child-Pugh B: 7–9 Punkte; Child-Pugh C: 10–15 Punkte. Quelle: (Greten and Manns, 2008).....	22
Abbildung 13: ECOG Performance Status zur Zuordnung des körperlichen Leistungszustandes von Krebspatienten/innen. Quelle: (Sok et al., 2019).....	23
Abbildung 14: BCLC-Stadien 0, A, A1 und B. Quelle: (Tsilimigras et al., 2019)	24
Abbildung 15: Klassifikation der BCLC-Stadien zur Therapieplanung. Quelle: (Greten and Manns, 2008)	26
Abbildung 16: 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation. Quelle: (Mazzaferro et al., 1996)	29
Abbildung 17: Rezidivfreie 4-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation. Quelle:(Mazzaferro et al., 1996).....	29
Abbildung 18: Übersicht Begriffserklärungen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)	30
Abbildung 19: Gesamtüberlebensrate bei Chemoembolisation und Thermoablation. (Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie,2021).....	34
Abbildung 20: Übersicht RFA vs. Resektion. OR= Odds Ratio; CI= Confidenzintervall. Quelle: (Li et al., 2012).....	36

Abbildung 21: Vergleich von klinischen Ergebnissen. Quelle: (Poulou et. Al., 2015)	37
Abbildung 22: Kombination lokal ablativer Verfahren mit Chemoembolisation vs. Monotherapie. Quelle: (Xu et al., 2019)	37
Abbildung 23: RFA vs. MWA. Quelle: (Poulou et. al., 2015)	38
Abbildung 24: Funktionsweise CBCT. Ein mit einem Flachdetektor ausgestatteter C-Bogen rotiert um den/die Patienten/in. Dabei werden zweidimensionale Bilder akquiriert und zu einem 3D Volumendatensatz rekonstruiert. Quelle: (Tacher et al., 2015)	40
Abbildung 25: Schematische Darstellung der Funktionsweise der transarteriellen Chemoembolisation. Quelle: (Lewis and Dreher, 2012)	41
Abbildung 26: Funktionsmechanismus von Drug-eluting Beads. Nach und nach wird das Chemotherapeutikum durch die Beads freigesetzt und durch systemimmanente Embolisation dergleichen lokal konzentriert. Quelle: (Song and Kim, 2017)	42
Abbildung 27: Zeitabhängige Doxorubicinlevel im Serum DEB-TACE vs. c-TACE. Quelle: (Varela et al., 2007)	43
Abbildung 28: Behandlungserfolg DEB-TACE vs. Konventionelle TACE. Quelle: (Lammer et al., 2010)	44
Abbildung 29: Kaplan Meier Überlebenskurve. Quelle: (Prajapati et al., 2014)	45
Abbildung 30: Übersicht DEB-TACE mit röntgendichten Beads. Quelle: (Lewis et al., 2018)	46
Abbildung 31: Chemoembolisation mit DC Bead LUMI™. Bilder von links nach rechts: CT-Abdomen eines Patienten mit einem HCC vor Chemoembolisation. Sichtbarkeit der DC Bead LUMI™ sowie untertherapierter Tumor im Nativ CT und mit KM. Quelle: (Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Barmherzige Brüder, München)	47
Abbildung 32: Klassifizierung der Bead-Distribution. Quelle: (Aliberti et al., 2017)	48
Abbildung 33: Vergleich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Interventionsintervalle. Quelle (Yang et al., 2018)	50
Abbildung 34: Kriterien des Therapieerfolges. Quelle: (Lencioni and Llovet, 2010)	51
Abbildung 35: Messung des Gesamtdurchmessers vs. Messung der vitalen Tumorareale bei typischen TL. Quelle: (Lencioni and Llovet, 2010)	53
Abbildung 36: Therapieerfolg nach mRECIST. Quelle: (Llovet and Lencioni, 2020).	53
Abbildung 37: CR nach Chemoembolisation. Quelle: (Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Barmherzige Brüder, München)	54
Abbildung 38: Einteilung therapieassoziierter Symptome in Grad 1-5. Quelle: (CTCAE v5.0, 2017)	55
Abbildung 39: Protokollierung unerwünschter Ereignisse nach Chemoembolisation. Abk.: ADLS: activities of daily living; ANC: absolute neutrophil count; TPN: total parenteral nutrition. Quelle: (Blackburn and West, 2016)	

Abbildung 40: Evidenzbasierte Empfehlung zur Erstlinientherapie des HCC. (Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).....	57
Abbildung 41: Gesamtüberleben (A) und progressionsfreie Zeit: Atezolizumab-Bevacizumab vs. Sorafenib. Quelle: (Finn et al., 2020)	58
Abbildung 42: Übersicht und Anwendungsgebiete der systemischen Alternativ- und Zweitlinientherapie. Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021)	60
Abbildung 43: Ergebnisse nach systemischer Therapie mit Sorafenib vs. Placebo. Quelle: (Llovet et al., 2008)	61
Abbildung 44: Disease free survival unter Sorafenib vs. Kontrollgruppe ohne Sorafenib. Quelle: (Xia et al., 2016)	62
Abbildung 45: Cumulative survival unter Sorafenib vs. Kontrollgruppe ohne Sorafenib. Quelle: (Xia et al., 2016)	63
Abbildung 46: Angiographie mit Darstellung der Tumor versorgenden Gefäße (links:DSA). Superselektive Position des Mikrokatheters in unmittelbarer Nähe zur Therapieposition.	66
Abbildung 47: Übersichtsangiographie aus der A. hepatica communis mit Tumorblush.	66
Abbildung 48: VRT	67
Abbildung 49: MIP DYNA-CT	67
Abbildung 50: Superselektive Katheterplatzierung	68
Abbildung 51: CBCT nach Chemoembolisation mit Darstellung der röntgendichten Beads im Tumor ohne Nachweis einer signifikanten ektopen Embolisation.	68
Abbildung 52: CT post DEB-TACE mit röntgendichten Beads.	69
Abbildung 53: Geschlechterverteilung.....	71
Abbildung 54: Alter zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit DC Bead LUMI™. Häufigkeit in Prozent.	71
Abbildung 55: Leberzirrhose bei Diagnose	72
Abbildung 56: Ätiologie des HCC.....	73
Abbildung 57: BCLC-Stadium.....	73
Abbildung 58: Tumoranzahl bei 1. DEB.....	74
Abbildung 59: Liver involvement	74
Abbildung 60: Portale Hypertension	75
Abbildung 61: Therapiemodalität	75
Abbildung 62: Postembolisches Syndrom.....	76
Abbildung 63: Response nach mRECIST 1.1	77
Abbildung 64: Übereinstimmung zwischen Intervention und post interventionem CBCT.....	77
Abbildung 65: DC Bead LUMI™ in vitalem Tumorgewebe	78
Abbildung 66: CBCT und CT mit röntgendichten Beads.....	80

Abbildung 67: CBCT und CT mit röntgendichten Beads.....	80
Abbildung 68: Überprüfung der Bead-Distribution in Echtzeit sowie in der postinterventionell durchgeführten Computertomographie. Darstellung der untertherapierten Areale in allen Untersuchungsmodalitäten. Quelle: (Lewis et al., 2018).....	82

10 Danksagung

Danke

meinem Doktorvater und Chef **PD. Dr. Jakobs Tobias** für die interessante Themenbereitstellung und die Betreuung meiner Dissertation.

Dr. med. Carolus Battistel

Barbara Nachtmann,

Birgit und Dieter Ruppig,

Maximilian und Benjamin Ruppig,

Mario Oberwinkler,

Sarah Schneider,

Kerstin Spendl

Dr. med. Nicole Tribelnig

11 Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
AFP	Alphafetoprotein
ALD	Alcohol related liver disease
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System and Treatment Strategy
CP	Child Pugh
CT	Computertomographie
DGFR	Platelet-derived growth factor receptors
DM	Diabetes Mellitus
DWI	Diffusion-weighted MR Imaging
EASL	European Association for the Study of the liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERK	Extracellular signal–regulated kinase
FGFR1	Fibroblast growth factor receptors
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläre Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HeB	Hepatitis B
HeC	Hepatitis C
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
KM	Kontrastmittel
MEK	Mitogen-activated protein kinase
MDCT	Multidetektor Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Nonalcoholic fat liver disease
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis

RAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma
TE	Time to Echo
TR	Time to Repetition
VEGF-R	Vascular endothelial growth factor receptors

12 Literaturverzeichnis

- ALIBERTI, C., CARANDINA, R., SARTI, D., PIZZIRANI, E., RAMONDO, G., CILLO, U., GUADAGNI, S. & FIORENTINI, G. 2017. Transarterial chemoembolization with DC Bead LUMI radiopaque beads for primary liver cancer treatment: preliminary experience. *Future Oncol*, 13, 2243-2252.
- ANSALDI, F., ORSI, A., STICCHI, L., BRUZZONE, B. & ICARDI, G. 2014. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*, 20, 9633-52.
- ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. & ZEIN, N. N. 2010. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51, 1972-8.
- ASHRAFI K, TANG Y, BRITTON H, DOMENGE O, BLINO D, BUSHBY AJ, SHUTURMINSKA K, DEN HARTOG M, RADAELLI A, NEGUSSIE AH, MIKHAIL AS, WOODS DL, KRISHNASAMY V, LEVY EB, WOOD BJ, WILLIS SL, DREHER MR, LEWIS AL. Characterization of a novel intrinsically radiopaque Drug-eluting Bead for image-guided therapy: DC Bead LUMI™. *J Control Release*, 2017 Mar 28;250:36-47.
- BAEK, C. K., CHOI, J. Y., KIM, K. A., PARK, M. S., LIM, J. S., CHUNG, Y. E., KIM, M. J. & KIM, K. W. 2012. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol*, 67, 148-56.
- BENSON, A. B., 3RD, ABRAMS, T. A., BEN-JOSEF, E., BLOOMSTON, P. M., BOTHAS, J. F., CLARY, B. M., COVEY, A., CURLEY, S. A., D'ANGELICA, M. I., DAVILA, R., ENSMINGER, W. D., GIBBS, J. F., LAHERU, D., MALAFA, M. P., MARRERO, J., MERANZE, S. G., MULVIHILL, S. J., PARK, J. O., POSEY, J. A., SACHDEV, J., SALEM, R., SIGURDSON, E. R., SOFOCLEOUS, C., VAUTHEY, J. N., VENOOK, A. P., GOFF, L. W., YEN, Y. & ZHU, A. X. 2009. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw*, 7, 350-91.
- BERRY, K. & IOANNOU, G. N. 2013. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 19, 634-45.
- BLACKBURN, H. & WEST, S. 2016. Management of Postembolization Syndrome Following Hepatic Transarterial Chemoembolization for Primary or Metastatic Liver Cancer. *Cancer Nursing*, 39, E1-E18.
- BLUM, H. E. 2016. History and Global Burden of Viral Hepatitis. *Dig Dis*, 34, 293-302.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BROWN, K. T., DO, R. K., GONEN, M., COVEY, A. M., GETRAJDMAN, G. I., SOFOCLEOUS, C. T., JARNAGIN, W. R., D'ANGELICA, M. I., ALLEN, P. J., ERINJERI, J. P., BRODY, L. A., O'NEILL, G. P., JOHNSON, K. N., GARCIA, A. R., BEATTIE, C., ZHAO, B., SOLOMON, S. B., SCHWARTZ, L. H., DEMATTEO, R. & ABOU-ALFA, G. K. 2016. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*, 34, 2046-53.
- BRUIX, J., QIN, S., MERLE, P., GRANITO, A., HUANG, Y. H., BODOKY, G., PRACHT, M., YOKOSUKA, O., ROSMORDUC, O., BREDER, V., GEROLAMI, R., MASI, G., ROSS, P. J.,

- SONG, T., BRONOWICKI, J. P., OLLIVIER-HOURMAND, I., KUDO, M., CHENG, A. L., LLOVET, J. M., FINN, R. S., LEBERRE, M. A., BAUMHAUER, A., MEINHARDT, G. & HAN, G. 2017. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 56-66.
- BRUIX, J., REIG, M. & SHERMAN, M. 2016. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 150, 835-53.
- BRUIX, J., SHERMAN, M. & AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53, 1020-2.
- BRUNETTI, O., GNONI, A., LICCHETTA, A., LONGO, V., CALABRESE, A., ARGENTIERO, A., DELCURATOLO, S., SOLIMANDO, A. G., CASADEI-GARDINI, A. & SILVESTRIS, N. 2019. Predictive and Prognostic Factors in HCC Patients Treated with Sorafenib. *Medicina (Kaunas)*, 55.
- CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K. & THUN, M. J. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348, 1625-38.
- CHEN, C. L., KUO, M. J., YEN, A. M., YANG, W. S., KAO, J. H., CHEN, P. J., & CHEN, H. H. 2020. Gender Difference in the Association Between Metabolic Factors and Hepatocellular Carcinoma. *JNCI cancer spectrum*, 4(5).
- CHEN, Z. H., ZHANG, X. P., ZHOU, T. F., WANG, K., WANG, H., CHAI, Z. T., SHI, J., GUO, W. X. & CHENG, S. Q. 2019. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 45, 2188-2196.
- DOERRBECKER, J., FRIESLAND, M., CIESEK, S., ERICHSEN, T. J., MATEU-GELABERT, P., STEINMANN, J., STEINMANN, J., PIETSCHMANN, T. & STEINMANN, E. 2011. Inactivation and survival of hepatitis C virus on inanimate surfaces. *J Infect Dis*, 204, 1830-8.
- DONADON, V., BALBI, M., MAS, M. D., CASARIN, P. & ZANETTE, G. 2010. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int*, 30, 750-8.
- DONATO, F., BOFFETTA, P. & PUOTI, M. 1998. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 75, 347-54.
- DURAND, F. & VALLA, D. 2008. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*, 28, 110-22.
- EASL-EORTC 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56, 908-43.
- EL-SERAG, H. B. 2012. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 142, 1264-1273 e1.
- ERTLE, J., DECHENE, A., SOWA, J. P., PENNDORF, V., HERZER, K., KAISER, G., SCHLAAK, J. F., GERKEN, G., SYN, W. K. & CANBAY, A. 2011. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*, 128, 2436-43.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69, 182-236.
- FABER, W., SHARAFI, S., STOCKMANN, M., DENECKE, T., SINN, B., PUHL, G., BAHRA, M., MALINOWSKI, M. B., NEUHAUS, P. & SEEHOFER, D. 2013. Long-term results of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver. *Surgery*, 153, 510-7.

- FATTOVICH, G., STROFFOLINI, T., ZAGNI, I. & DONATO, F. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127, S35-50.
- FERLAY, J., SHIN, H. R., BRAY, F., FORMAN, D., MATHERS, C. & PARKIN, D. M. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127, 2893-917.
- FINN, R. S., QIN, S., IKEDA, M., GALLE, P. R., DUCREUX, M., KIM, T. Y., KUDO, M., BREDER, V., MERLE, P., KASEB, A. O., LI, D., VERRET, W., XU, D. Z., HERNANDEZ, S., LIU, J., HUANG, C., MULLA, S., WANG, Y., LIM, H. Y., ZHU, A. X. & CHENG, A. L. 2020. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 382, 1894-1905.
- FORNER, A., REIG, M. E., DE LOPE, C. R. & BRUIX, J. 2010. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*, 30, 61-74.
- FORNER, A., GILABERT, M., BRUIX, J. & RAOUL, J. L. 2014. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 11, 525-35.
- FORNER, A., REIG, M. & BRUIX, J. 2018. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 391, 1301-1314.
- FUJIWARA, N., FRIEDMAN, S. L., GOOSSENS, N. & HOSHIDA, Y. 2018. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*, 68, 526-549.
- GABA, R. C., EMMADI, R., PARVINIAN, A. & CASADABAN, L. C. 2016. Correlation of Doxorubicin Delivery and Tumor Necrosis after Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization of Rabbit VX2 Liver Tumors. *Radiology*, 280, 752-61.
- GIOVANNUCCI, E., HARLAN, D. M., ARCHER, M. C., BERGENSTAL, R. M., GAPSTUR, S. M., HABEL, L. A., POLLAK, M., REGENSTEINER, J. G. & YEE, D. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 33, 1674-85.
- GOLFIERI, R., GIAMPALMA, E., RENZULLI, M., CIONI, R., BARGELLINI, I., BARTOLOZZI, C., BREATTA, A. D., GANDINI, G., NANI, R., GASPARINI, D., CUCCHETTI, A., BOLONDI, L. & TREVISANI, F. 2014. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 111, 255-64.
- GONZALEZ-GRANDE, R., JIMENEZ-PEREZ, M., GONZALEZ ARJONA, C. & MOSTAZO TORRES, J. 2016. New approaches in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 22, 1421-32.
- GOWER, E., ESTES, C., BLACH, S., RAZAVI-SHEARER, K. & RAZAVI, H. 2014. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 61, S45-57.
- GRETEN, T. F. & MANNS, M. P. 2008. [Hepatocellular carcinoma - diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 1907-10.
- GUERRINI, G. P., PINELLI, D., MARINI, E., CORNO, V., GUIZZETTI, M., ZAMBELLI, M., ALUFFI, A., LINCINI, L., FAGIUOLI, S., LUCIANETTI, A. & COLLEDAN, M. 2018. Value of HCC-MELD Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Transplantation. *Prog Transplant*, 28, 63-69.
- HADEM, J., WEDEMEYER, H. & MANNS, M. P. 2004. [Hepatitis as a travel disease]. *Internist (Berl)*, 45, 655-68.
- HAMEED, B., MEHTA, N., SAPISOCHIN, G., ROBERTS, J. P. & YAO, F. Y. 2014. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl*, 20, 945-51.

- HASSAN, M. M., HWANG, L. Y., HATTEN, C. J., SWAIM, M., LI, D., ABBRUZZESE, J. L., BEASLEY, P. & PATT, Y. Z. 2002. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 36, 1206-13.
- HEIMBACH, J. K., KULIK, L. M., FINN, R. S., SIRLIN, C. B., ABECASSIS, M. M., ROBERTS, L. R., ZHU, A. X., MURAD, M. H. & MARRERO, J. A. 2018. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 67, 358-380.
- HOAN, N. X., TONG, H. V., HECHT, N., SY, B. T., MARCINEK, P., MEYER, C. G., SONG LE, H., TOAN, N. L., KURRECK, J., KREMSNER, P. G., BOCK, C. T. & VELAVAN, T. P. 2015. Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients. *EBioMedicine*, 2, 2080-6.
- HOFFMANN, R., REMPP, H., ERHARD, L., BLUMENSTOCK, G., PEREIRA, P. L., CLAUSSEN, C. D. & CLASEN, S. 2013. Comparison of four microwave ablation devices: an experimental study in ex vivo bovine liver. *Radiology*, 268, 89-97.
- HUGHES, S. A., WEDEMEYER, H. & HARRISON, P. M. 2011. Hepatitis delta virus. *Lancet*, 378, 73-85.
- ISAAC, E. I., HALL, J., DAULT, J. B., ELBICH, J., MCGHEE, A. & FIELDS, E. C. 2022. Transarterial Chemoembolization with LC Bead LUMI followed by Stereotactic Body Radiation Therapy in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Adv Radiat Oncol*, 7, 100830.
- JEMAL, A., BRAY, F., CENTER, M. M., FERLAY, J., WARD, E. & FORMAN, D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61, 69-90.
- JOHNSON, P. J., BERHANE, S., KAGEBAYASHI, C., SATOMURA, S., TENG, M., REEVES, H. L., O'BEIRNE, J., FOX, R., SKOWRONSKA, A., PALMER, D., YEO, W., MO, F., LAI, P., INARRAIRAEGUI, M., CHAN, S. L., SANGRO, B., MIKSAD, R., TADA, T., KUMADA, T. & TOYODA, H. 2015. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*, 33, 550-8.
- KANG, Y. J., LEE, B. C., KIM, J. K., YIM, N. Y., KIM, H. O., CHO, S. B. & JEONG, Y. Y. 2020. Conventional Versus Small Doxorubicin-eluting Bead Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treating Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 43, 55-64.
- KARALLI, A., TEILER, J., HAJI, M., SETH, E., BRISMAR, T. B., WAHLIN, S., AXELSSON, R. & STÅL, P. 2019. Comparison of lipiodol infusion and drug-eluting beads transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in a real-life setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54, 905-912.
- Comparison of lipiodol infusion and drug-eluting beads transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in a real-life setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 54, 905-912.
- KIM, W. R., LAKE, J. R., SMITH, J. M., SCHLADT, D. P., SKEANS, M. A., NOREEN, S. M., ROBINSON, A. M., MILLER, E., SNYDER, J. J., ISRANI, A. K. & KASISKE, B. L. 2019. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*, 19 Suppl 2, 184-283.
- KIM, S. H., KIM, S. H., LEE, J., KIM, M. J., JEON, Y. H., PARK, Y., CHOI, D., LEE, W. J. & LIM, H. K. 2009. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 192, 1675-81.
- KIRCHER, A., BONGARTZ, G., MERKLE, E. M. & ZECH, C. J. 2014. Rationale Schnittbildgebung des hepatozellulären Karzinoms. *Der Radiologe*, 54, 664-672.
- KUDO, M., FINN, R. S., QIN, S., HAN, K. H., IKEDA, K., PISCAGLIA, F., BARON, A., PARK, J. W., HAN, G., JASSEM, J., BLANC, J. F., VOGEL, A., KOMOV, D., EVANS, T. R. J., LOPEZ, C.,

- DUTCUS, C., GUO, M., SAITO, K., KRALJEVIC, S., TAMAI, T., REN, M. & CHENG, A. L. 2018. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 391, 1163-1173.
- KOH, C., HELLER, T. & GLENN, J. S. 2019. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology*, 156, 461-476 e1.
- KRAUTH, C., ROSSOL, S., ORTSATER, G., KAUTZ, A., KRUGER, K., HERDER, B. & STAHMEYER, J. T. 2019. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis*, 19, 1019.
- LAKHOO, J., ADAMS, R., DAVE, A., LUO, L., VARGO, C. J., ISAACSON, A. J., SHER, A., FISCHMAN, A., YEE, D. C., RYAN, S., PATEL, S., DUCHAC, D. & BROWN, D. B. 2020. Radiopaque beads loaded with doxorubicin in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: A retrospective, multi-center study. *Cancer Treat Res Commun*, 25, 100208.
- LAMMER, J., MALAGARI, K., VOGL, T., PILLEUL, F., DENYS, A., WATKINSON, A., PITTON, M., SERGENT, G., PFAMMATTER, T., TERRAZ, S., BENHAMOU, Y., AVAJON, Y., GRUENBERGER, T., POMONI, M., LANGENBERGER, H., SCHUCHMANN, M., DUMORTIER, J., MUELLER, C., CHEVALLIER, P. & LENCIONI, R. 2010. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33, 41-52.
- LEE, D. H., LEE, J. M., LEE, J. Y., KIM, S. H., YOON, J. H., KIM, Y. J., HAN, J. K. & CHOI, B. I. 2014. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as first-line treatment: long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology*, 270, 900-9.
- LEE, Y. H., HSU, C. Y., CHU, C. W., LIU, P. H., HSIA, C. Y., HUANG, Y. H., SU, C. W., CHIOU, Y. Y., LIN, H. C. & HUO, T. I. 2014. A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems. *PLoS One*, 9, e99115.
- LENCIONI, R. 2010. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 52, 762-73.
- LENCIONI, R., DE BAERE, T., SOULEN, M. C., RILLING, W. S. & GESCHWIND, J. F. 2016. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, 64, 106-16.
- LEWIS, A. L. & DREHER, M. R. 2012. Locoregional drug delivery using image-guided intra-arterial drug eluting bead therapy. *J Control Release*, 161, 338-50.
- LEWIS, A. L., WILLIS, S. L., DREHER, M. R., TANG, Y., ASHRAFI, K., WOOD, B. J., LEVY, E. B., SHARMA, K. V., NEGUSSIE, A. H. & MIKHAIL, A. S. 2018. Bench-to-clinic development of imageable drug-eluting embolization beads: finding the balance. *Future Oncol*, 14, 2741-2760.
- LEVY, E. B., KRISHNASAMY, V. P., LEWIS, A. L., WILLIS, S., MACFARLANE, C., ANDERSON, V., VAN DER BOM, I. M., RADAELLI, A., DREHER, M. R., SHARMA, K. V., NEGUSSIE, A., MIKHAIL, A. S., GESCHWIND, J. F. & WOOD, B. J. 2016. First Human Experience with Directly Image-able Iodinated Embolization Microbeads. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 39, 1177-86.
- LI, L., ZHANG, J., LIU, X., LI, X., JIAO, B. & KANG, T. 2012. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 27, 51-8.

- LIAO, M., ZHU, Z., WANG, H. & HUANG, J. 2017. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients after curative resection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 52, 624-634.
- LOVET, J. M. & BRUIX, J. 2003. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37, 429-42.
- LLOVET, J. M. & LENCIONI, R. 2020. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*, 72, 288-306.
- LLOVET, J. M., REAL, M. I., MONTANA, X., PLANAS, R., COLL, S., APONTE, J., AYUSO, C., SALA, M., MUCHART, J., SOLA, R., RODES, J., BRUIX, J. & BARCELONA LIVER CANCER, G. 2002. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359, 1734-9.
- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J. L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J. F., BORBATH, I., HÄUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D. & BRUIX, J. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378-90.
- LLOYD, D. M., LAU, K. N., WELSH, F., LEE, K. F., SHERLOCK, D. J., CHOTI, M. A., MARTINIE, J. B. & IANNITTI, D. A. 2011. International multicentre prospective study on microwave ablation of liver tumours: preliminary results. *HPB (Oxford)*, 13, 579-85.
- MAHNKEN, A. H. 2014. [Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma]. *Radiologe*, 54, 685-93.
- MALAGARI, K., POMONI, M., MOSCHOURIS, H., BOUMA, E., KOSKINAS, J., STEFANIOTOU, A., MARINIS, A., KELEKIS, A., ALEXOPOULOU, E., CHATZIOANNOU, A., CHATZIMICHAEL, K., DOURAKIS, S., KELEKIS, N., RIZOS, S. & KELEKIS, D. 2012. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 35, 1119-28.
- MALEK, N. P., GRETEN, T. & KUBICKA, S. 2007. [Systemic treatment of liver and biliary tumors]. *Internist (Berl)*, 48, 46-9.
- MARCUCCILLI, M. & CHONCHOL, M. 2016. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, 17, 562.
- MARELLI, L., STIGLIANO, R., TRIANTOS, C., SENZOLO, M., CHOLONGITAS, E., DAVIES, N., TIBBALLS, J., MEYER, T., PATCH, D. W. & BURROUGHS, A. K. 2007. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30, 6-25.
- MARGINI, C. & DUFOUR, J. F. 2016. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int*, 36, 317-24.
- MASSARWEH, N. N. & EL-SERAG, H. B. 2017. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*, 24, 1073274817729245.
- MAZZAFERRO, V., REGALIA, E., DOCI, R., ANDREOLA, S., PULVIRENTI, A., BOZZETTI, F., MONTALTO, F., AMMATUNA, M., MORABITO, A. & GENNARI, L. 1996. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334, 693-9.
- MERONI, M., LONGO, M. & DONGIOVANNI, P. 2019. Alcohol or Gut Microbiota: Who Is the Guilty? *Int J Mol Sci*, 20.
- MIKHAIL, A. S., PRITCHARD, W. F., NEGUSSIE, A. H., KRISHNASAMY, V. P., AMCHIN, D. B., THOMPSON, J. G., WAKIM, P. G., WOODS, D., BAKHUTASHVILI, I., ESPARZA-TRUJILLO,

- J. A., KARANIAN, J. W., WILLIS, S. L., LEWIS, A. L., LEVY, E. B. & WOOD, B. J. 2018. Mapping Drug Dose Distribution on CT Images Following Transarterial Chemoembolization with Radiopaque Drug-Eluting Beads in a Rabbit Tumor Model. *Radiology*, 289, 396-404.
- NIKFARJAM, M., MURALIDHARAN, V. & CHRISTOPHI, C. 2005. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res*, 127, 208-23.
- NISHIKAWA, H., INUZUKA, T., TAKEDA, H., NAKAJIMA, J., MATSUDA, F., SAKAMOTO, A., HENMI, S., HATAMARU, K., ISHIKAWA, T., SAITO, S., NASU, A., KITA, R., KIMURA, T., ARIMOTO, A. & OSAKI, Y. 2011. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol*, 11, 143.
- O'SHEA, R. S., DASARATHY, S., MCCULLOUGH, A. J., PRACTICE GUIDELINE COMMITTEE OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. & PRACTICE PARAMETERS COMMITTEE OF THE AMERICAN COLLEGE OF, G. 2010. Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51, 307-28.
- PARK, J. W., CHEN, M., COLOMBO, M., ROBERTS, L. R., SCHWARTZ, M., CHEN, P. J., KUDO, M., JOHNSON, P., WAGNER, S., ORSINI, L. S. & SHERMAN, M. 2015. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*, 35, 2155-66.
- PAVEL, M. C. & FUSTER, J. 2018. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. *World J Gastroenterol*, 24, 3626-3636.
- PESAPANE, F., NEZAMI, N., PATELLA, F. & GESCHWIND, J. F. 2017. New concepts in embolotherapy of HCC. *Med Oncol*, 34, 58.
- PETRICK, J. L., FLORIO, A. A., ZNAOR, A., RUGGIERI, D., LAVERSANNE, M., ALVAREZ, C. S., & MCGLYNN, K. A. (2020). International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *International journal of cancer*, 147(2), 317-330.
- PINATO, D. J., SHARMA, R., ALLARA, E., YEN, C., ARIZUMI, T., KUBOTA, K., BETTINGER, D., JANG, J. W., SMIRNE, C., KIM, Y. W., KUDO, M., HOWELL, J., RAMASWAMI, R., BURLONE, M. E., GUERRA, V., THIMME, R., ISHIZUKA, M., STEBBING, J., PIRISI, M. & CARR, B. I. 2017. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 66, 338-346.
- POULOU, L. S., BOTSA, E., THANOU, I., ZIAKAS, P. D. & THANOS, L. 2015. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 7, 1054-63.
- PRAJAPATI, H. J. & KIM, H. S. 2017. Treatment algorithm based on the multivariate survival analyses in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *PLoS One*, 12, e0170750.
- PRAJAPATI, H. J., XING, M., SPIVEY, J. R., HANISH, S. I., EL-RAYES, B. F., KAUH, J. S., CHEN, Z. & KIM, H. S. 2014. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol*, 203, W706-14.
- QI, X., LIU, L., WANG, D., LI, H., SU, C. & GUO, X. 2015. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the

- treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 6, 36838-59.
- RATZIU, V., BELLENTANI, S., CORTEZ-PINTO, H., DAY, C. & MARCHESINI, G. 2010. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*, 53, 372-84.
- REICHER, J., MAFELD, S., PRIONA, G., REEVES, H. L., MANAS, D. M., JACKSON, R. & LITTLER, P. 2019. Early Experience of Trans-arterial Chemo-Embolisation for Hepatocellular Carcinoma with a Novel Radiopaque Bead. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42, 1563-1570.
- REIG, M., FORNER, A., RIMOLA, J., FERRER-FABREGA, J., BURREL, M., GARCIA-CRIADO, A., KELLEY, R. K., GALLE, P. R., MAZZAFERRO, V., SALEM, R., SANGRO, B., SINGAL, A. G., VOGEL, A., FUSTER, J., AYUSO, C. & BRUIX, J. 2022. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*, 76, 681-693.
- ROMEO, R., PETRUZZIELLO, A., PECHEUR, E. I., FACCHETTI, F., PERBELLINI, R., GALMOZZI, E., KHAN, N. U., DI CAPUA, L., SABATINO, R., BOTTI, G. & LOQUERCIO, G. 2018. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update. *Epidemiol Infect*, 146, 1612-1618.
- SAMUEL, D. & COILLY, A. 2018. Management of patients with liver diseases on the waiting list for transplantation: a major impact to the success of liver transplantation. *BMC Med*, 16, 113.
- SHEN, A., ZHANG, H., TANG, C., CHEN, Y., WANG, Y., ZHANG, C. & WU, Z. 2013. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol*, 28, 793-800.
- SHIINA, S., TERATANI, T., OBI, S., SATO, S., TATEISHI, R., FUJISHIMA, T., ISHIKAWA, T., KOIKE, Y., YOSHIDA, H., KAWABE, T. & OMATA, M. 2005. A Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Ablation With Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 129, 122-130.
- SIMON, C. J., DUPUY, D. E. & MAYO-SMITH, W. W. 2005. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*, 25 Suppl 1, S69-83.
- SOK, M., ZAVRL, M., GREIF, B. & SRPČIČ, M. 2019. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer*, 27, 3793-3798.
- SONG, J. E. & KIM, D. Y. 2017. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 9, 808-814.
- TACHER, V., RADAELLI, A., LIN, M. & GESCHWIND, J. F. 2015. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology*, 274, 320-34.
- TSILIMIGRAS, D. I., BAGANTE, F., SAHARA, K., MORIS, D., HYER, J. M., WU, L., RATTI, F., MARQUES, H. P., SOUBRANE, O., PAREDES, A. Z., LAM, V., POULTSIDES, G. A., POPESCU, I., ALEXANDRESCU, S., MARTEL, G., WORKNEH, A., GUGLIELMI, A., HUGH, T., ALDRIGHETTI, L., ENDO, I. & PAWLIK, T. M. 2019. Prognosis After Resection of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 0, A, and B Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Assessment of the Current BCLC Classification. *Ann Surg Oncol*, 26, 3693-3700.
- VARELA, M., REAL, M. I., BURREL, M., FORNER, A., SALA, M., BRUNET, M., AYUSO, C., CASTELLS, L., MONTAÑA, X., LLOVET, J. M. & BRUIX, J. 2007. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*, 46, 474-81.
- VOGL, T. J., ZANGOS, S., BALZER, J. O., NABIL, M., RAO, P., EICHLER, K., BECHSTEIN, W. O., ZEUZEM, S. & ABDELKADER, A. 2007. [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *Rofo*, 179, 1113-26.

- WANG, C., WANG, Q., CHEN, W., HE, Z., HUANG, Y., LU, Y. & MIAO, Y. 2015. DYNA CT arteriographic evaluation of hepatocellular carcinoma for treatment by trans-catheter arterial chemoembolization. *Int J Clin Exp Med*, 8, 20548-55.
- WANG, Y., LUO, Q., LI, Y., DENG, S., WEI, S. & LI, X. 2014. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One*, 9, e84484.
- WOO, H. Y. & HEO, J. 2015. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: Now and future. *Clin Mol Hepatol*, 21, 344-8.
- WORTMANN, N., HÖNER ZU SIEDERDISSEN, C. & CORNBERG, M. 2018. [Chronic hepatitis B and D (delta) : Current and future treatments]. *Internist (Berl)*, 59, 519-527.
- XIA, F., WU, L. L., LAU, W. Y., HUAN, H. B., WEN, X. D., MA, K. S., LI, X. W. & BIE, P. 2016. Adjuvant sorafenib after heptectomy for Barcelona Clinic Liver Cancer-stage C hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*, 22, 5384-92.
- XU, Z., XIE, H., ZHOU, L., CHEN, X. & ZHENG, S. 2019. The Combination Strategy of Transarterial Chemoembolization and Radiofrequency Ablation or Microwave Ablation against Hepatocellular Carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 8619096.
- YAMADA, R., BASSACO, B., BRACEWELL, S., GILLEN, K., KOCHER, M., COLLINS, H., ANDERSON, M. B. & GUIMARAES, M. 2019. Long-term follow-up after conventional transarterial chemoembolization (c-TACE) with mitomycin for hepatocellular carcinoma (HCC). *J Gastrointest Oncol*, 10, 348-353.
- YANG, D., HANNA, D. L., USHER, J., LOCOCO, J., CHAUDHARI, P., LENZ, H. J., SETIAWAN, V. W. & EL-KHOUEIRY, A. 2014. Impact of sex on the survival of patients with hepatocellular carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer*, 120, 3707-16.
- YANG, Z. W., HE, W., ZHENG, Y., ZOU, R. H., LIU, W. W., ZHANG, Y. P., WANG, C. W., WANG, Y. J., YUAN, Y. C., LI, B. K. & YUAN, Y. F. 2018. The efficacy and safety of long- versus short-interval transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Cancer*, 9, 4000-4008.
- YAO, K. F., MA, M., DING, G. Y., LI, Z. M., CHEN, H. L., HAN, B., CHEN, Q., JIANG, X. Q. & WANG, L. S. 2017. Meta-analysis reveals gender difference in the association of liver cancer incidence and excess BMI. *Oncotarget*, 8, 72959-72971.
- YAO, F. Y., XIAO, L., BASS, N. M., KERLAN, R., ASCHER, N. L. & ROBERTS, J. P. 2007. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*, 7, 2587-96.
- YEOMAN, A. D., AL-CHALABI, T., KARANI, J. B., QUAGLIA, A., DEVLIN, J., MIELI-VERGANI, G., BOMFORD, A., O'GRADY, J. G., HARRISON, P. M. & HENEGHAN, M. A. 2008. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology*, 48, 863-70.

Internetquellen:

CTCAE v5.0, 2017. Abgerufen am 07.12.2021 unter:
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Deutsches Ärzteblatt, 2015. abgerufen am: 17.11.2020 unter:
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/170780/Hepatitis-A-B-C-D-E-Trotz-gleicher-Namen-viele-Unterschiede>

Deutsches Ärzteblatt, 2015. Abgerufen am: 12.11.2021 unter:
<https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=217005>

Deutsche Röntgengesellschaft, 2021. Abgerufen am 16.03.2021 unter:
<https://www.onkologische-bildgebung.drg.de/de-DE/1631/kitteltaschen-download/>

Healthcare in Europe, 2020. abgerufen am: 25.11.2020 unter:
<https://healthcare-in-europe.com/de/news/neue-s3-leitlinie-zum-hepatozellulaeren-karzinom.html>

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL,
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

(Zugriff am: 30.05.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): 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: 11.11.2021)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion.

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_und_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_3.0.pdf

Zugriff am 11.01.2023

Radiology Tutor, 2019. Abgerufen am 16.03.2021 unter:
<https://www.radiologytutor.com/index.php/cases/oncol/139-recist>

Robert Koch Institiut, 2020. abgerufen am: 30.12.2020 unter: [Epidemiologisches Bulletin 34/2020 \(rki.de\)](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/2020/34/2020_34.html)

Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016. Abgerufen am: 13.11.2020 unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.html