

Regionale Therapieverfahren bei Patienten mit nicht resektablem
hepatozellulärem Karzinom (HCC): Sind die
Behandlungsergebnisse bei einer nicht für Studien selektierten
Patientengruppe mit publizierten Studienresultaten vergleichbar?

Eine retrospektive Kohorten-Analyse

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von
Dr. jur. Ute Adele Heinemann, LL.M.
2018

Aus dem Fach der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie,
entstanden unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Jens-Albrecht Koch.

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jens-Albrecht Koch

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, die nicht mehr mit kurativer Intention operiert oder lokal destruierenden Therapieverfahren behandelt werden können, haben eine ungünstige Prognose. In Abhängigkeit von der intrahepatischen sowie extrahepatischen Tumorausbreitung ist ihre Prognose auch mit sogenannten etablierten Therapieverfahren wie medikamentösen oder regionalen Therapien (z.B. Chemoembolisation) ungünstig.

Intraarterielle Therapieverfahren wie TACE (Transarterielle Chemoembolisation), TAE (Transarterielle Embolisation) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bieten palliative Therapieansätze für Patienten mit multifokalem oder weit fortgeschrittenem HCC und solche, die nicht für eine chirurgische Resektion oder perkutane Ablationsverfahren geeignet sind. Die Effektivität dieser Behandlungen im Bereich des HCC ist international jedoch noch nicht zufriedenstellend definiert und bedarf weiterer Evaluation.

Typischerweise basiert die Prognoseeinschätzung mit bestimmten Behandlungsmodalitäten auf Studienergebnissen, die einer besonderen Patientenselektion unterliegen. Diese Patienten stellen häufig eine Positivselektion dar und entsprechen in ihren Patientencharakteristika (Alter, Allgemeinzustand, Risikofaktoren etc.) häufig nicht dem Gros der Patienten, die in typischen Versorgungs-/ Behandlungsstrukturen medizinisch betreut werden. Um aber die Ergebnismöglichkeiten solcher Therapieverfahren auch in der klinischen Alltagsrealität einschätzen zu können, sind sogenannte Beobachtungsstudien in einer klassischen Versorgungsstruktur notwendig. Dies kann dazu beitragen, regionale Therapieverfahren rationaler und unter definierten und kontrollierten Bedingungen einzusetzen.

Insbesondere bei der Behandlung des HCC sind noch nicht alle derzeit angewendeten Regionaltherapien durch größere randomisierte Studien miteinander verglichen oder gar abgesichert worden. Daher ist es wichtig zu untersuchen, ob auch im Rahmen einer Regelversorgung Behandlungsergebnisse erreicht werden können, die mit Studienergebnissen vergleichbar sind.

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Behandlungsergebnisse von Patienten mit nicht mehr kurativ behandelbarem HCC, die von 01/2008 bis 12/2012 konsekutiv mit regionalen Behandlungsverfahren therapiert worden sind, dokumentiert und mit

Ergebnissen der Studienliteratur verglichen. Diese Ergebnisse wurden auch anhand von Subgruppenanalysen in einen entsprechenden Kontext gestellt und diskutiert.

Bei dem Kollektiv handelt es sich um 63 erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom, dessen Tumorausbreitung auf die Leber begrenzt ist oder bei dem der Leberbefall prognostisch führend ist. Sie wurden/ werden unizentrisch an den Kliniken Essen-Mitte, im Krankenhaus Huysenstift behandelt. Sowohl die diagnostischen als auch therapeutischen Verfahren sind etablierte Standardverfahren (CT, MRT, PET; Chemoembolisation, SIRT, im Einzelfall auch RFA unter palliativen Aspekten).

Die statistische Auswertung der Ergebnisse und Berechnung der Kurven für das Gesamt- oder progressionsfreie Überleben sowie entsprechende Subgruppenanalysen und multivariate Analysen wurden mittels statistischer Standardverfahren bestimmt.

Abstract

Patients with advanced HCC, for whom surgery with curative intent or locally destructive treatment methods are no longer an option, have an unfavourable prognosis. Depending on intrahepatic and extrahepatic metastases, the prognosis is also unfavourable when applying so-called established treatment methods such as drug or regional treatments (e.g. chemo-embolisation).

Intra-arterial therapeutic methods such as TACE (trans-arterial chemo-embolisation) or TAE (trans-arterial embolisation) provide palliative therapeutic approaches for multifocal or highly advanced HCC and patients who are not suited for surgical resection or percutaneous ablation procedures. Internationally, however, the effectiveness of these treatments in HCC has not yet been satisfactorily defined and needs further evaluation.

The prognostic prediction for specific treatment procedures is typically based on trial results that are subject to a particular patient selection. These patients often constitute a positive selection, and their characteristics (age, general condition, risk factors, etc.) frequently do not correspond to those of the majority of patients who receive medical care in typical care/treatment centres. However, so-called observational studies in a traditional care environment are required to assess the potential outcome of such treatment procedures in daily clinical reality. This can help to apply regional therapeutic methods more rationally and under defined and controlled conditions.

All currently applied regional therapies, in particular in HCC treatment, have not yet been compared with each other – let alone, validated – through larger randomised trials. For this reason, it is important to examine in trials whether standard care might also achieve comparable results.

In this retrospective analysis, the treatment outcomes of HCC patients who were no longer susceptible to treatment with curative intent and who were treated consecutively by means of regional treatment procedures between 01/2008 and 12/2012 were documented and compared with trial literature results. Using subgroup analyses, these results were put into context and discussed.

The universe consists of 63 adult patients with advanced hepatocellular carcinoma, where the spread of the tumour is limited to the liver or where the involvement of the liver is the leading prognostic factor. They were/are being treated at a single centre, the Huyssestift hospital, which is part of the city centre hospitals in Essen. Both the diagnostic and therapeutic procedures used are established standard procedures (CT,

MRT, PET, chemo-embolisation, SIRT, in isolated cases also RFA, applied for palliative reasons).

Standard statistical methods were used for the statistical analysis of the results and the calculation of the curves for overall survival and progression-free survival, and for relevant subgroup and multivariate analyses.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5 Fluoruracil
A.	Arteria
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha-Fetoprotein
AZ	Allgemeinzustand
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BSC	Best Supportive Care
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CLIP-Score	Cancer of the Liver Italian Program Score
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
cTACE	Konventionelle TACE (mit Lipiodol)
debTACE	Drug-eluting beads TACE
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
Doxo-Beads	Doxorubicin-Beads
e.g.	For example
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
et al.	Und andere
FLC	Fibrolamelläres Karzinom
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
Gy	Gray
HBeAG	Hepatitis B e-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom/ hepatozelluläre Karzinome
HCV	Hepatitis C Virus
HIFU	High Intensity Focussed Ultrasound
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
IFN	Interferon
JIS-Score	Japan Integrated Staging Score
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall

KM	Kontrastmittel
L	Liter
LAE	Lungenarterienembolie
LoE	Level of Evidence
MDR	Multi Drug Resistance
Med. PFÜ	Medianes progressionsfreies Überleben
Med. ÜZ	Mediane Überlebenszeit
mg	Milligramm
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat Laser
ng	Nanogramm
NW	Nebenwirkung
OS	Overall Survival
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PD	Progressive disease
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PES	Postembolisationssyndrom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PNP	Polyneuropathie
PR	Partiale Remission
PS	Performance Status
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
pTNM	Pathologische Klassifikation von Tumor, Lymphknoten und Metastasen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomised Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Stable disease
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TNM	Tumor, Lymphknoten und Metastasen

TTP	Time to Progression
U	Unit
UICC	Union for International Cancer Control
US	Ultraschall
ÜZ	Überlebenszeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	V
Abstract	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Inhaltsverzeichnis	XII
1 Einleitung	2
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Ätiologie	4
1.2.1 Risikofaktoren	4
1.2.2 Pathogenese	5
1.2.2.1 Klinische Pathogenese	6
1.2.2.2 Molekulare und zellbiologische Pathogenese	7
1.3 Histologische Klassifikation	8
1.3.1 HCC	8
1.3.2 FLC	8
1.3.3 CCC	9
1.3.4 Sarkom	9
1.3.5 Histologische Differenzierung nach WHO-Kriterien	9
1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	10
1.4.1 Okuda Klassifikation	11
1.4.2 BCLC-Klassifikation	11
1.4.3 TNM Stadieneinteilung	13
1.4.4 Grading	13
1.5 Diagnostik	14
1.5.1 Klinische Symptome	14
1.5.2 Laborparameter	14
1.5.3 Krankheitsverlauf	15

1.5.4 Apparative Diagnostik	15
1.5.5 Staging	16
1.6 Therapie.....	16
1.6.1 Operative Verfahren	17
1.6.2 Perkutane Interventionen	18
1.6.2.1 Radiofrequenzablation.....	18
1.6.2.2 Laserablation	19
1.6.2.3 Mikrowellenablation	20
1.6.2.4 High Intensity Focussed Ultrasound.....	20
1.6.2.5 Perkutane Ethanolinjektion	21
1.6.3 Transarterielle Interventionen	22
1.6.3.1 TACE	23
1.6.3.2 Transarterielle Embolisation	24
1.6.3.3 SIRT	24
1.6.4 Medikamentöse Behandlung.....	26
1.6.4.1 Sorafenib	27
1.6.4.2 Alternative medikamentöse Therapien	27
1.7 Prognose	28
1.8 Prävention.....	29
2 Ziele der Arbeit	31
3 Material und Methoden.....	32
3.1 Verwendete klinische Methoden	32
3.1.1 Aufklärung	32
3.1.2 Vorbereitung des Patienten.....	32
3.1.3 Prätherapeutische Angiographie	33
3.1.4 Technik der Chemoperfusion und Chemoembolisation	34
3.1.5 Behandlung nach Chemoperfusion und Chemoembolisation	35
3.1.6 Kontrolle der Intervention	36

3.1.7	Komplikationen/ Toxizität	36
3.2	Radiologische Erfolgskontrolle	38
3.3	Patientenkollektiv	41
3.3.1	Patientenauswahl	41
3.3.2	Einschlusskriterien	41
3.3.3	Ausschlusskriterien	42
3.3.4	Clinical Data Follow-Up	42
3.4	Statistische Methoden	42
4	Ergebnisse	44
4.1	Basisdaten des Patientenguts	44
4.2	Gesamtüberleben aller Patienten	47
4.2.1	Mediane Überlebenszeit, Jahresüberlebensrate	47
4.2.2	Progressionsfreies Überleben aller Patienten	48
4.3	Subgruppenanalyse aller Patienten	50
4.3.1	Alter der Patienten	54
4.3.2	Geschlecht der Patienten	55
4.3.3	Allgemeinzustand nach ECOG	56
4.3.4	Lokalisation intrahepatisch/ extrahepatisch	57
4.3.5	CHILD-Pugh-Klassifikation	58
4.3.6	Barcelona-Kriterien	59
4.3.7	Nebenwirkungen	62
4.3.8	Zeitpunkt des Therapiebeginns ab ED der Erkrankung	64
4.4	Multivariate Cox-Regression	65
4.4.1	Multivariate Analyse aller Patienten	65
4.4.2	Multivariate Analyse von Patienten im Stadium Barcelona B	66
5	Diskussion	68
5.1	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf internationale Studien	68
5.2	Schlussfolgerung	72

6 Zusammenfassung	74
7 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	76

1 Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste maligne Tumor. Es gilt jedoch, zahlreiche epidemiologische sowie ätiologische Besonderheiten des HCC zu beachten, die unter anderem geographische, ethnische, geschlechtsspezifische und umweltspezifische Unterschiede betreffen. Daher werden im Folgenden die Epidemiologie sowie Ätiologie des Tumors, seine Klassifikation sowie die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie näher beschrieben.

1.1 Epidemiologie

Weltweit werden ca. 523.000 Neuerkrankungen an einem HCC pro Jahr bei Männern (ca. 8% aller Krebsfälle) und ca. 226.000 neue Fälle bei Frauen (6,5% aller Krebsfälle) gezählt. Eine weltweit zunehmende Inzidenz gilt auch für westliche Länder (1–3). Das HCC stellt mit etwa 700.000 bis 1 Million Todesfällen pro Jahr die weltweit dritthäufigste tumorassoziierte Todesursache dar (1,4–7).

Das HCC weist weltweit deutlich unterschiedliche Inzidenzen in den verschiedenen Erdteilen auf und unterliegt teilweise starken regionalen Schwankungen, weshalb im Folgenden zwischen der Inzidenz des HCC weltweit sowie in Europa bzw. Deutschland unterschieden werden muss. Die Inzidenz ist in Afrika und Asien etwa 8-mal so hoch wie in Europa und den USA. Die HCC-Rate in diesen Regionen ist durch die hohe Prävalenz der chronischen Hepatitis B mit bis zu 8% Infizierten bei der Bevölkerung zu erklären. Eine Hepatitis B Infektion findet sich in 60% der HCC in Entwicklungsländern als Ursache im Vergleich zu 23% in Industrieländern (6). In den USA, Kanada und Europa kommt das HCC deutlich seltener vor; in Westeuropa liegt die Inzidenz niedriger als in Südeuropa. Deutschland, Österreich und die Schweiz liegen im europäischen Mittelfeld. In diesen drei Ländern ist das HCC bei Männern der elfthäufigste Tumor und bezüglich der Anzahl der Tumortodesfälle auf Platz 6; bei Frauen finden sich dafür die Plätze 17 und 10, Tendenz steigend (8,9). In Deutschland hat sich die Mortalitätsrate für das HCC in den letzten 30 Jahren fast verdreifacht und gehört damit hierzulande mittlerweile zu den 10 häufigsten Todesursachen aufgrund von Karzinomen (10). Das ist vor allem auf die Zunahme der Patienten mit Leberzirrhose und chronischer viraler Hepatitis B und C zurückzuführen. So wird die kontinuierliche Zunahme der HCC-Erkrankungen in den USA und Europa in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich auf die Hepatitis-C-Epidemie in den 1970er- und 1980er-

Jahren zurückgeführt. Die Spätfolgen der chronischen Hepatitis C mit Leberzirrhose und HCC werden voraussichtlich bis zum Jahr 2020 weiter ansteigen.

Jährlich erkranken laut Angaben des Robert-Koch-Instituts in Deutschland ca. 8.300 Patienten an HCC – mit annähernd gleicher Anzahl von Todesfällen (11). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern 70 Jahre und bei Frauen 74 Jahre. Nur etwa vier Prozent der Betroffenen erkranken vor dem 50. Lebensjahr. Männer sind im Durchschnitt 4–10mal häufiger betroffen als Frauen, wobei auch hier wiederum zwischen den einzelnen Populationen unterschieden werden muss, da das relative Risiko für Männer bei Asiaten etwa bei 2:1 liegt, das der Europäer bei 5:1 (11). Die Ursachen für diese Unterschiede werden teilweise in den geschlechtsspezifischen Expositionen gegenüber Risikofaktoren wie HBV bzw. HCV, Alkohol und Nikotin gesehen sowie einer differentiellen Beteiligung von Hormonen wie Androgenen bzw. Östrogenen am Tumorwachstum (4).

In der westlichen Welt tritt das HCC selten vor dem 50. Lebensjahr auf und erreicht seinen Peak erst nach dem 70. Lebensjahr. In Gebieten mit hoher Inzidenz (Entwicklungsländer mit hoher Hepatitis B- und C-Prävalenz) treten HCC Fälle schon ab dem 20. Lebensjahr auf (6).

Auch der Anteil der nicht-Hepatitis-assoziierten Erkrankungen steigt weltweit (12). Zudem hat sich das Überleben von Personen mit Leberzirrhose verbessert (z.B. durch Verhinderung von gastrointestinalen Blutungen durch endoskopisches Varizen-Screening und prophylaktische Behandlung, durch effizientere Therapie von Zirrhosekomplikationen wie spontan-bakterieller Peritonitis oder eines hepatorenenalen Syndroms). Diese Patienten leben dadurch länger und haben infolgedessen mehr Zeit, ein HCC zu entwickeln (6). Auch die weltweit zunehmende Inzidenz von Adipositas und metabolischem Syndrom mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NASH) wird wahrscheinlich – trotz absehbaren Rückgangs der Hepatitis C-bedingten HCC – zu einem weiteren Anstieg der Inzidenz für Leberzirrhose und somit auch für das HCC führen.

Die hohe Todesrate von HCC kann dadurch erklärt werden, dass sich lediglich 20-30% (teilweise bis zu 50%) der Patienten in einem frühen Stadium von HCC vorstellen, in dem eine kurative Behandlung mit beispielsweise chirurgischer Resektion oder eine Lebertransplantation überhaupt noch möglich wäre (13). Viele Patienten kommen daher nur noch für eine Regionaltherapie oder palliative Versorgung in Frage. In diesen mittleren oder fortgeschrittenen Stadien des HCC, insbesondere auf dem Boden einer Leberzirrhose mit problematischer Restfunktion der Leber, sind die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen begrenzt und in den meisten Fällen auf eine

palliative Therapie beschränkt. Diese Ausgangssituation hat damit eine erhebliche Auswirkung auf die mediane Überlebenszeit (14). Allerdings sterben mehr als 2/3 der Patienten mit fortgeschrittenem HCC eher an Leberversagen oder intrahepatischer Tumorprogression als an dem Progress von Metastasen (15–17).

1.2 Ätiologie

Die Höhe des HCC-Risikos korreliert mit der Ätiologie, Dauer und Aktivität einer vorausgehenden Lebererkrankung. Hierbei stellt die Leberzirrhose einen dominierenden Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC in der westlichen Welt dar und findet sich bei 60–90% aller Patienten. Die Leberzirrhose gilt deshalb als Präkanzerose (18).

1.2.1 Risikofaktoren

Eine chronische Hepatitis B-Virus Persistenz als Ursache der Leberzirrhose konnte in zahlreichen Studien als wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines HCC bestätigt werden, wobei die Bedeutung einer eventuell gleichzeitigen chronischen Hepatitis C weiterhin unklar ist (18). Neuere epidemiologische Untersuchungen zeigen ferner, dass das Zirrhose- bzw. das HCC-Risiko mit der HBV-DNA-Konzentration unabhängig vom HBeAG-Status und der Transaminasenhöhe im Serum korreliert (19). Es wird vermutet, dass im Rahmen jeglicher chronisch-hepatischer Destruktion Mutationen akkumulieren, die schließlich zur Entwicklung eines HCC führen können.

Ein HCC entwickelt sich bei Patienten mit chronischer Hepatitis B vor allem in asiatischen und afrikanischen Ländern häufig ohne Zeichen einer Zirrhose, wenn eine Hepatitis B-Infektion schon im Kindesalter erfolgte. Neben der chronischen Hepatitis B, C und D sowie hereditären Lebererkrankungen und chemischen Karzinogenen gilt in westlichen Ländern die alkoholinduzierte Lebererkrankung als die häufigste HCC-Ursache (20). Koffein hingegen könnte eine protektive Wirkung haben (21,22). Weitere Risikofaktoren für ein HCC sind unter anderem Diabetes mellitus sowie Übergewicht bei Männern (20). Auch höheres Alter des Patienten, eine Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und eine erniedrigte Thrombozytenzahl definieren eine Untergruppe von Zirrhose-Patienten mit einem besonders hohen HCC-Risiko (23). Daneben gelten bestimmte Stoffwechselerkrankungen wie der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose, hereditäre Tyrosinämie, Morbus Wilson, Porphyria cutanea tarda, Speicherglykogenosen Typ 1 und 3 als zusätzliche Risikofaktoren.

Darüber hinaus sind Aflatoxine (Mykotoxine des *Aspergillus flavus*) die am besten untersuchten chemischen Kanzerogene, die eine Rolle bei der Entstehung eines HCC spielen. Auf molekulargenetischer Ebene konnten Mutationen im Retinoblastom-Gen, im p53-Gen sowie in weiteren sog. Tumor-Suppressorgenen nachgewiesen werden.

Faktor	Relatives Risiko für ein HCC
Hepatitis B Virusinfektion	+++
- hohe Viruslast ($>1 \times 10^6$ Kopien/ml)	+++++
- mittlere Viruslast ($>1 \times 10^4 < 1 \times 10^6$ Kopien/ml)	+++
- niedrige Viruslast ($<1 \times 10^4$ Kopien/ml)	+
- HBeAg-positiv	+++
Hepatitis C Virusinfektion	++
Alkohol	++
Diabetes Mellitus	+
Übergewicht	+
NASH	+
Aflatoxin	+

Tabella 1: Überblick über die häufigsten HCC-Ursachen (10)

1.2.2 Pathogenese

Seit über 30 Jahren ist bekannt, dass den allermeisten HCC eine spezifische Ursache zugrunde liegt (24). Ebenso lang ist die Suche nach den hiermit verbundenen molekularen Mechanismen, da ihr Verständnis die Grundlage für eine sekundäre Tumorprävention bietet.

Die Regenerationsreserve des normalen Lebergewebes, bestehend aus epithelialen und mesenchymalen Zellen, ist die Grundlage für lokal überschießendes Wachstum. Sowohl gut- als auch bösartige herdförmige Leberveränderungen entwickeln sich häufiger durch Proliferation epithelialer Zelltypen, sei es vom Hepatozyten oder Gallengangepithel ausgehend. Durch den inflammatorischen Prozess bei chronischen Hepatopathien (z.B. chronische Hepatitis B oder C, Fettleberhepatitis, durch Alkoholüberkonsum oder im Rahmen des metabolischen Syndroms, durch Eisen- oder Kupferüberladung) kommt es zu wiederholter Schädigung der Hepatozyten mit zunehmender Fibrosierung des Leberparenchyms und möglicher Ausbildung des Endstadiums einer Leberzirrhose. Während dieses Prozesses der Entzündung, Fibrosierung, des Zelluntergangs und der regenerativen Hepatozytenproliferation ist die Mutationsrate der DNA erhöht; es kann infolgedessen zu der Fixierung einer

onkogenen Mutation kommen. Dabei können verschiedene essenzielle Mechanismen der Zellsteuerung verändert werden, die zu einer malignen Transformation der Hepatozyten mit Ausbildung eines HCC führen (6).

Das kumulative Risiko innerhalb von 5 Jahren ein HCC in einer zirrhotischen Leber zu entwickeln, variiert zwischen 5% und 30% und ist abhängig von der Ätiologie (für virale Hepatitis B und C am höchsten), der geografischen Lage oder ethnischen Zugehörigkeit (17% in den USA vs. 30% in Japan) und dem Stadium der Leberzirrhose. (6,25) Das Intervall zwischen einer Infektion der Leber z.B. durch HBV oder HCV und einer HCC-Entstehung hängt vom Geschlecht, dem Infektionsalter sowie weiteren Ko-Faktoren wie Alkoholgenuss oder zusätzlichen Infektionen ab. Für die chronische HBV-Infektion beträgt das Intervall bis zur Entstehung eines HCC ca. 30–60 Jahre, für die chronische HCV-Infektion ca. 20–30 Jahre (11). Das HCC-Risiko von Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer Hämochromatose ist ebenfalls deutlich erhöht, während Erkrankungen wie eine Autoimmunhepatitis, die primär biliäre Zirrhose (PBC), Alpha-1-Antitrypsinmangel oder Morbus Wilson zwar ebenfalls zu einer Zirrhose führen können aber im Vergleich mit Hepatitis B, C oder Alkohol bedingten Zirrhosen ein deutlich geringeres HCC-Risiko aufweisen (6).

1.2.2.1 Klinische Pathogenese

Der wesentliche allgemeine Mechanismus ist der chronische Schädigungsprozess des Lebergewebes, der über eine kontinuierlich erhöhte Zelltodrate, vermehrte Ausschüttung Entzündungs-assoziiertes Zytokine und hierdurch bedingte Regeneration eine erhöhte Zellteilungsrate bewirkt. Hierdurch ist die Mutationsrate statistisch erhöht, was mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auch tumorrelevante Gene betrifft. Die klinische Pathogenese folgt der Sequenz: chronische Entzündung – Fibrose – Zirrhose – HCC. Da ca. 80% der HCC in einer Leberzirrhose entstehen, stellt diese klinisch ein Prämalignom dar (26–28).

Die Entstehung intrahepatischer Metastasen wird durch Pendelblut in der zirrhotischen Leber erklärt. Der häufigste Ort einer Fernmetastasierung des HCC ist mit bis zu 25% die Lunge. Dies wird durch den Einbruch des HCC in die Lebervenen mit dadurch bedingten Tumorembolien und Entwicklung von Lungenmetastasen erklärt (26).

1.2.2.2 Molekulare und zellbiologische Pathogenese

Die molekulare und zellbiologische Pathogenese des HCC ist bisher nur partiell geklärt, wobei analog zu anderen Tumoren eine schrittweise Progression anzunehmen ist. Die direkte oder indirekte Schädigung des Leberparenchyms durch z.B. eine HBV- oder HCV- Infektion führt via Zytokinausschüttung zur Infiltration der Portalfelder durch inflammatorische Zellen. Von Bedeutung sind hierbei die hepatischen Sternzellen, die durch Synthese extrazellulärer Matrixproteine und das sogenannte „liver-remodeling“ zu hyperplastischen bzw. dysplastischen Regeneratorknoten als HCC-Vorstufen führen. (26,27,29) Histopathologisch kommt es im Rahmen dieser zellbiologischen Alterationen zur zunehmenden Leberfibrose mit Progression zur Leberzirrhose und schließlich zum HCC in der Zirrhose (11).

Insbesondere in Hepatitis B-Endemiegebieten mit hoher HCC-Inzidenz konnte in den meisten Fällen eine Integration der HBV-DNA sowohl in das Genom von Tumorzellen als auch in das von benachbarten, nicht-malignen Hepatozyten nachgewiesen werden. Es gibt chromosomale Regionen, die nach HBV-Integration mit einem erhöhten Kanzerogenese-Risiko verbunden sind. Des Weiteren sind in Afrika gehäuft Leberzellkarzinom-assoziierte HBV-Stämme mit spezifischen Promoter-Rekombinationen nachgewiesen worden. In zahlreichen Studien wurden zudem Mutationen im Retinoblastomgen, im p53-Gen sowie in weiteren Tumor-Suppressorgenen gefunden. Ein kumulativer „loss of heterozygosity“ bestimmter Tumor-Suppressorgene wird heute als wesentlicher Mechanismus in der Hepatokanzerogenese angesehen (30).

Neben einer chronischen Entzündung und den konsekutiven genetischen und epigenetischen Alterationen spielen Ätiologie-spezifische Faktoren eine Rolle. So modulieren die HBV- und HCV- Infektionen einerseits intrazelluläre Signalwege. Andererseits kann die Integration der HBV-DNA in das hepatozelluläre Genom zur Modifikation tumorrelevanter Gene führen. Auch HCV und das Mycotoxin Aflatoxin B1 interagieren direkt mit p53. Insbesondere finden sich in der chronisch geschädigten Leber deutlich verkürzte Telomere im Vergleich zu Kontrollgeweben gleichaltriger Personen (31). Darüber hinaus korreliert die Verkürzung der Telomere mit der Entstehung von chromosomaler Instabilität in HCC-Zellen (32).

Der malignen Transformation der dysplastischen Hepatozyten liegen demzufolge sowohl genetische als auch epigenetische Ursachen zugrunde. Diese führen unter anderem zur Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumor-Suppressorgenen sowie zu einer zunehmenden genetischen Instabilität mit Alteration intrazellulärer Signalwege (26,27,29). Derartige Ursachen sind beispielsweise:

- Allelverlust (26)
- Mikrosatelliteninstabilität (26,28,29)
- Telomeraseaktivierung (28,29)
- DNA-Methylierung (27,28)
- Histon-Deacetylierung (27,28)
- Intrazelluläre Signaltransduktion, vermittelt durch inflammatorische Zytokine (29)
- Zellzyklus-Kontroll-Fehler (33)
- Cyclooxygenase-2-Überexpression (34)

1.3 Histologische Klassifikation

Der pathologischen Untersuchung kommt nach wie vor eine zentrale Rolle in der Diagnostik und damit der Prognosebeurteilung und Therapiesteuerung zu. Bildgebende und labordiagnostische Verfahren haben sich in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert und können für die Einordnung von Leberherden richtungsweisend sein. Die erste makroskopische Typisierung des HCC liegt beinahe ein Jahrhundert zurück und hat nach wie vor weitgehend Gültigkeit. Es werden hierbei massive, noduläre und diffuse Wachstumsformen unterschieden. Die Zytologie einschließlich immunzytologischer Färbungen spielt für die Diagnostik des HCC eine untergeordnete Rolle (10).

1.3.1 HCC

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der mit Abstand häufigste histologische Typ mit einem Anteil von ca. 80% an den primären Lebermalignomen, gefolgt von den cholangiozellulären Karzinomen und den Angiosarkomen (11).

1.3.2 FLC

Das fibrolamelläre Karzinom (FLC) ist eine weniger bösartige Variante des HCC. Frauen sind von der Erkrankung häufiger betroffen als Männer, und die Patienten sind jünger als solche mit HCC (35). Die Prognose beim FLC ist deutlich besser als beim HCC; die mittlere Überlebenszeit liegt nach Resektion bei ca. 4 Jahren (36).

1.3.3 CCC

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) entsteht peripher im Leberparenchym oder zentral in der Hepatikusgabel; im letzteren Fall spricht man auch von einem Klatskin-Tumor. Die Ätiologie des CCC ist bisher nicht eindeutig geklärt. Häufig findet man den Tumor nach Thorotrast-Exposition (ein Röntgenkontrastmittel, das in den Jahren 1930 bis 1950 Einsatz fand) und bei chronisch entzündlichen Veränderungen des biliären Systems (z.B. primär biliärer Zirrhose). Am weitesten verbreitet ist der Tumor in Teilen Südost- und Osteuropas, wo eine Assoziation zur Wurminfektion mit *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini* besteht. Auch eine Infektion des Gallengangsystems mit Salmonellen soll mit dem Auftreten des zentralen CCC korrelieren (37).

1.3.4 Sarkom

Im Vergleich zu den Karzinomen sind Sarkome der Leber sehr selten. Nach größeren Autopsie-Studien stellen sie nur 1,8 % aller primären Lebermalignome dar. Seit 1974 ist der kausale Zusammenhang zwischen einer Vinylchlorid-Toxizität und Angiosarkomen bekannt. Als weitere ätiologische Faktoren für diesen hochmalignen Tumor sind außerdem Thorotrast und Arsen nachgewiesen (38,39).

1.3.5 Histologische Differenzierung nach WHO-Kriterien

Die WHO unterscheidet nach mikroskopischen Kriterien vier Differenzierungsgrade der malignen Lebertumoren, wobei der morphologische Zelltyp mit einbezogen wird.

Epitheliale Tumoren	Nicht-epitheliale Tumoren	Sonstige maligne Tumoren	Unklassifizierte Tumoren
Hepatozelluläres Karzinom	Hämangiosarkom	Teratom	
Cholangiokarzinom	Embryonales Sarkom	Karzinom	
Zystadenokarzinom der Gallengänge	Andere	Andere	
Kombiniertes hepatozelluläres			

und Cholangiokarzinom			
Hepatoblastom			
Undifferenziertes Karzinom			

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der primären malignen Lebertumoren

Von den hepatozellulären Karzinomen sind die Cholangio- und Zystadenokarzinome (ca. 5 – 10% der Leberkarzinome) abzugrenzen. Ca. 2% der primären Lebermalignome sind Mischformen. Ebenfalls abzugrenzen sind das Hepatoblastom, das fast nur bei Kindern im Alter unter 5 Jahren vorkommt (ca.90%), sowie nicht-epitheliale maligne Lebertumoren (z.B. Hämangiosarkom, embryonales Sarkom) (30).

Beim HCC werden histologisch ebenfalls verschiedene Varianten unterschieden (30):

- spindelzellig
- klarzellig
- großzellig
- sklerosierend
- fibrolamellär
- Mischformen

Darüber hinaus zeigt das HCC pathologisch – anatomisch unterschiedliche Manifestationen:

Typ	Häufigkeit
nodulär bis multifokal (expansiver Typ)	66%
unifokal, häufig mit kleinen Satellitenknoten	30%
diffuse Anordnung (infiltrativer Typ) mit unscharfer Abgrenzung zum normalen Lebergewebe	5%

Tabelle 3: Pathologische/Anatomische Manifestation des HCC (30)

1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Der klinischen Stadien-Einteilung stehen verschiedene Klassifikationen zur Verfügung. Eine internationale einheitliche Einteilung ist bisher nicht etabliert. Es gibt eine Einteilung des HCC nach der TNM-bzw. UICC-Klassifikation (40). Klinisch verbreitet sind die Okuda-sowie BCLC-Klassifikation (12).

1.4.1 Okuda Klassifikation

Die Okuda-Klassifikation berücksichtigt neben der Tumorausdehnung auch die Leberfunktion.

Tumorausdehnung	< 50% der Leber	≥ 50% der Leber
Aszites	Nein	Ja
Albumin (g/l)	> 3	≤ 3
Bilirubin (mg/dl)	<3	≥ 3
Punkte	0	1

Tabelle4: Okuda HCC-Stadien I-III. Stadium I: 0 Punkte; Stadium II: 1—2 Punkte; Stadium III: 3—4 Punkte

Alternative Stadien-Einteilungen sind der italienische CLIP-Score (41), die spanische BCLC-Klassifikation (42), sowie der japanische JIS-Score (43).

1.4.2 BCLC-Klassifikation

Die Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikation (BCLC-Klassifikation) ist das einzige Staging-System, das Behandlung und Prognose mit dem jeweiligen Tumorstadium, dem Grad an Leber-Dysfunktion gemessen am CHILD-Pugh-Score und dem Allgemeinzustand des Patienten verbindet. Die „Barcelona Clinic Liver Cancer“-Einteilung, die von der „American Association for the Study of Liver Diseases“ (AASLD) und der „European Association for the Study of Liver Diseases“ (EASL) empfohlen wird, ist ein derzeit in vielen Zentren verwendetes Staging-System und findet breite Anwendung im klinischen Alltag zur Tumorstadieneinteilung (42,44). Hauptvorteil der BCLC-Einteilung ist der therapeutische Algorithmus, der sich aus Tumorausbreitung, Leberfunktionsstörung und Allgemeinzustand ergibt.

BCLC-Stadium	ECOG*	Tumor	Leberfunktion
A1	0	1 Herd < 5 cm	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	0	1 Herd < 5 cm	Portale Hypertension, normales Bilirubin

A3		1 Herd < 5 cm	Portale Hypertension, Bilirubin erhöht
A4	0	≤ 3 Herde < 3cm	CP** A oder B
B	0	groß, multilokulär	CP A oder B
C	1–2	Gefäßinvasion oder Metastasen	CP A oder B
D	3–4	alle	CP C

Tabelle 5: BCLC-Stadien-Einteilung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

* ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

** CP: CHILD-Pugh-Stadien

In Bezug auf die derzeitigen Empfehlungen zur Lebertransplantation unterscheidet sich die BCLC-Einteilung jedoch von der üblichen Praxis. Bei der Indikationsstellung zur Lebertransplantation werden die sogenannten Mailand-Kriterien verwendet. Hierbei kommen für eine Lebertransplantation Patienten mit solitärem HCC-Knoten ≤ 5 cm bzw. mit maximal 3 HCC-Knoten mit einem Einzeldurchmesser ≤ 3 cm ohne Pfortaderinfiltration und extrahepatischer Manifestation in Frage (10).

Teil der BCLC-Stadien-Einteilung ist das jeweilige Stadium der Leberzirrhose. Diese wird nach den Kriterien nach CHILD-Pugh bewertet.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	Kein	Gering	Ausgeprägt
Serum-Bilirubin	<2 mg/dl	2—3 mg/dl	>3 mg/dl
Quick-Wert	> 50%	30—50%	< 30%
Serum-Albumin	>3,5 g/dl	2,8—3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Enzephalopathie	Leicht	Deutlich	Ausgeprägt

Tabelle 6: Klassifikation der Leberzirrhose nach CHILD-Pugh. Stadium A: kleiner oder 6 Punkte; Stadium B: 7—9 Punkte; Stadium C: über 9 Punkte

1.4.3 TNM Stadieneinteilung

Die histologische Stadien-Einteilung der Tumoren erfolgt nach dem TNM-System.

T-Primärtumor

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für einen Primärtumor
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Multiple Tumoren ≥ 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumoren mit Befall eines größeren Astes der V. porta oder der Vv. hepaticae
T4	Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen ausgenommen Gallenblase oder Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

N-Regionäre Lymphknoten

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Fernmetastasen

Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 7: TNM-Klassifikation des HCC

1.4.4 Grading

Das Grading erfolgt weltweit nicht absolut einheitlich. Während unter anderem im asiatischen Raum das Grading nach Edmonson u. Steiner angewandt wird, wird im westlichen Raum ein vorwiegend auf zytologische Merkmale basiertes Grading nach Nzeako et al. aus dem Jahr 1996 bevorzugt (45).

G1	Hochdifferenzierter Tumor
G2	mittelgradig differenzierter Tumor
G3	Gering differenzierter Tumor
G4	undifferenzierter/ anaplastischer Tumor

Tabelle 8: Grading-System nach Edmonson u. Steiner

1.5 Diagnostik

Die Diagnose, die Frühdiagnose und das HCC-Screening basieren auf drei diagnostischen Säulen: laborchemische Analysen, bildgebende Verfahren und die Histopathologie (46). Ziel der Diagnostik ist die Stadieneinteilung und Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen. Die primäre Diagnostik umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, Erhebung des CHILD-Pugh-Stadiums, AFP-Bestimmung und Abdomen-Sonographie, inklusive Farb-/Power-Doppler Sonographie sowohl zum Nachweis eines HCC als auch zum Ausschluss einer Pfortader-Thrombose.

1.5.1 Klinische Symptome

Die klinische Präsentation des HCC ist sehr variabel. Die Symptome beim HCC sind oft uncharakteristisch und unterscheiden sich meist nicht von denen einer Leberzirrhose ohne Vorliegen eines HCC. Frühsymptome sind oft sehr unspezifisch. Bei Auftreten klinischer Symptome ist die Erkrankung in den meisten Fällen bereits weit fortgeschritten. Neben allgemeinen tumorbedingten Symptomen wie Leistungsknick und Gewichtsverlust treten auch spezifische Symptome auf; hier sind Oberbauchbeschwerden (häufig hervorgerufen durch einen Leberkapselschmerz bei Hepatomegalie) (91%), Abdomenschwellung/ Völlegefühl (43%), Gewichtsabnahme (35%), Müdigkeit, Abgeschlagenheit (31%), Appetitlosigkeit (27%), ein Hämoperitoneum (12%), Übelkeit (8%) sowie Ikterus (7%) zu nennen (11). Spätsymptome sind meist die einer dekompensierten Leberzirrhose wie beispielsweise Ikterus oder Aszites, was auf die häufigen klinischen Untersuchungsbefunde beim HCC von z.B. Hepatomegalie, Aszites, Splenomegalie, Ikterus, Fieber, Strömungsgeräusch über dem HCC sowie reduzierten Ernährungszustand hindeutet (11).

1.5.2 Laborparameter

Im Rahmen der Früherkennung ist die Bestimmung von Alpha-Fetoprotein (AFP) im Serum weltweit der etablierte Tumormarker bei der Diagnostik des HCC. Das AFP-Gen wird bei der fetalen Leberzellreifung, nach einer Leberzellnekrose im Rahmen der Leberregeneration, aber auch von malignen Hepatozyten exprimiert. Der Nachweis erfolgt durch Immunoassay. Serum AFP-Werte > 20 ng/ ml werden als erhöht

eingestuft und Werte > 100 ng/ml sollten an das Vorliegen eines HCC denken lassen. Der klinische Stellenwert weiterer serologischer Marker, wie z.B. einer Lektin-bindenden AFP-Fraktion (AFP-L3) oder des Des-Gamma-Carboxy-Prothrombins (DCP) bleibt weiterhin unklar. Neben der Messung des Alpha-Fetoproteins (AFP) sind LDH, Cholinesterase, Gerinnungsstatus sowie eine Hepatitis-Serologie A, B, C obligat (47,48).

1.5.3 Krankheitsverlauf

Das hepatozelluläre Karzinom wächst zunächst symptomlos und ist bei Diagnosestellung leider oftmals weit fortgeschritten, speziell, wenn es bereits zu tumorbedingten Symptomen gekommen ist. Klinisch findet sich meist eine Hepatomegalie, häufig kombiniert mit einer Splenomegalie, oft mit Aszites. Ein unklarer Gewichtsverlust bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose ist verdächtig auf ein hepatozelluläres Karzinom. Ein Ikterus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist selten. Aus perforierten, meist zentral nekrotischen Tumoren können lebensgefährliche Blutungen in die Bauchhöhle auftreten. Es sind verschiedene paraneoplastische Symptome beschrieben worden. Die wichtigsten sind Hypoglykämie, Hyperkalziämie, Polyglobulie (infolge einer erhöhten Erythropoetin-Produktion), Hypercholesterinämie (durch eine Cholesterinproduktion der Tumorzellen), demyelinisierende Neuropathien sowie die kutane Porphyrie. Auch sexuelle Störungen oder Gynächromastie können infolge einer Gonadotropinproduktion auftreten (30).

1.5.4 Apparative Diagnostik

Bildgebende Untersuchungen sind für die HCC-Diagnostik von zentraler Bedeutung; dies gilt umso mehr, als Frühstadien des HCC mit potenziell kurativem Ansatz behandelt werden können.

Der generell verfügbaren, kostengünstigen und wenig belastenden Abdomen-Sonographie kommt hierbei besondere Bedeutung zu. Die Sonographie kann z.B. durch eine „Tissue Harmonic Imaging“ Farbdoppler- sowie eine Powerdoppler-Sonographie und Kontrastmittel-verstärkte Farbdoppler-Sonographie ergänzt werden. Dadurch können wichtige Aussagen über die Tumervaskularisation oder eine Thrombose bzw. Tumordinfiltration der Pfortader gewonnen werden. Bei Patienten mit Zirrhose kann die sonographische Differenzierung eines HCC von Regenerat-Knoten schwierig sein. Die Spezifität der Ultraschalluntersuchung kann jedoch durch

intravenöse Gabe eines Kontrastverstärkers mit Darstellung einer typischen fröharteriellen Hypervaskularisierung eines HCC-Knotens verbessert werden (49).

In der Vergangenheit beruhte die Diagnose des HCC weitestgehend auf den histologischen Ergebnissen einer Biopsie; durch die Zusammenschau von Laborwerten und verschiedenen bildgebenden Verfahren können derzeit auch sehr frühe HCC-Stadien detektiert werden.

Ergeben die nichtinvasiven bildgebenden Verfahren und/ oder die Höhe des AFP-Wertes den Verdacht auf ein HCC, sind vor allem im Hinblick auf die Indikation und Wahl der therapeutischen Strategie weiterführende bildgebende Untersuchungen angezeigt: dynamische Spiral-Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Angiographie, wobei das MRT (insbesondere das Diffusions-MRT) kleine, 1–2 cm im Durchmesser große HCC-Herde besser nachweisen kann als das CT (50,51,52). Andererseits hat sich das CT von der Spiral- bis hin zur Mehrzeilen-CT-Technik weiterentwickelt und bietet eine hohe räumliche Auflösung, die der des MRT überlegen sein kann. Die hohe zeitliche Auflösung ermöglicht die Datenaufnahme in selektiven Perfusionsphasen der Leber (52).

1.5.5 Staging

Bei einer gesicherten Diagnose sind als präoperative Untersuchungsmethoden des Weiteren ein Thorax CT, eine Skelettszintigraphie sowie bei klinischer Symptomatik ein Schädel MRT angezeigt. Fakultativ kann auch noch eine Positronen-Emissionstomographie (PET) durchgeführt werden (30).

1.6 Therapie

Zur Therapie des HCC stehen sowohl chirurgische als auch nicht-chirurgische Verfahren zu Verfügung. Die Resektion, und in ausgewählten Fällen die Lebertransplantation, stellen potenziell kurative Verfahren dar (53,54). Nicht-chirurgische Therapiemöglichkeiten sind vor allem perkutane, lokal-interventionelle, sowie transarterielle Verfahren, sowie systemisch wirksame Medikamente und sogenannte Immuntherapeutika, die allerdings noch in der klinischen Entwicklung sind.

1.6.1 Operative Verfahren

In der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms stellt die chirurgische Therapie eine wesentliche Komponente dar, da die Leberteilresektion oder orthotope Lebertransplantation bei einigen Patienten die einzige potenziell kurative Behandlungsoption des HCC bedeutet (30). Dabei erklärt sich der beobachtete Vorteil einer Lebertransplantation gegenüber einer einfachen Resektion im Langzeitverlauf dadurch, dass das tumortragende zirrhotische Organ ersetzt wird. Leider kommen aufgrund einer häufig mit der Erkrankung einhergehenden schlechten Leberfunktion nur wenige Patienten für diese Form der Operation in Frage (10).

Gemäß den aktuellen S3-Leitlinien zum HCC stellt die Leberteilresektion lediglich das Verfahren der Wahl für HCC-Patienten ohne Leberzirrhose dar. Diese Patienten tolerieren größere Resektionen mit geringeren Raten an lebensbedrohlichen Komplikationen. Bei Patienten, welche bereits eine Leberzirrhose haben, muss eine sehr sorgfältige Auswahl der Kandidaten getroffen werden, um behandlungsassoziierte Komplikationen, wie z.B. Leberversagen oder andere letale Komplikationen zu vermeiden (55). Als leitliniengerechte first-line Therapie ist für Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium CHILD-Pugh A und nur einer singulären Tumorkläsion die (Teil-) Resektion vorgesehen und sollte auf Patienten im Stadium der kompensierten Zirrhose limitiert werden: d.h. Bilirubin <2 mg/dL, kein Vorliegen einer portalen Hypertension und das Vorhandensein von >100.000 Thrombozyten (44,56). Als ein sehr frühes und somit noch kurativ behandelbares Stadium des HCC wird auch ein BCLC Stadium von „0“ definiert; dies bedeutet eine einzelne Tumorkläsion von der Größe von weniger als 2 cm mit normalem funktionellen Status und einer guten Leberfunktion (CHILD-Pugh A).

Bei Tumoren ohne Gefäßinvasion liegen die 3-Jahres-Überlebensraten nach einer Transplantation bei 40–60%, nach einer Resektion bei 20–40% (30). Allerdings sollten Patienten ein langes follow-up nach einer Transplantation erhalten, da auch nach überstandener 5-Jahres-Überlebenszeit ein spätes Wiederauftreten des HCC nach Transplantation möglich ist (57).

Die Wahl der Therapie hängt demzufolge entscheidend von der Tumorkläsion, der Leberfunktion, dem Allgemeinzustand des Patienten sowie weiteren Co-Morbiditäten ab.

Leider ist auch Patienten, welche für eine Lebertransplantation in Frage kommen, nicht unmittelbar nach Diagnosestellung ein geeignetes Spenderorgan zugänglich. Hier entstehen unter Umständen Wartezeiten von mehreren Monaten. Zur Überbrückung dieser Wartezeiten bis zum Zeitpunkt einer Lebertransplantation haben sich zum Teil Lokalthérapien wie beispielsweise TACE oder RFA bewährt (58). Dies gilt nicht nur für

Patienten, welche von einem „Downstaging“ des Tumors profitieren, sondern insbesondere auch für Patienten mit Wartezeiten von über 6 Monaten sowie ab einem Tumorstadium T2 (58–62). In kleineren Studien konnte in diesem Kontext ein leichtgradiger Vorteil der RFA gegenüber dem Einsatz von TACE gesehen werden (63,64).

1.6.2 Perkutane Interventionen

Grundsätzlich stellt die chirurgische Therapie des HCC zwar die Therapie der Wahl dar. Ca. 80% aller Patienten befinden sich allerdings zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entweder aufgrund der Größe, Verteilung oder Lokalisation der HCC-Herde oder aufgrund der häufig durch die begleitende Zirrhose eingeschränkten Leberfunktion in einem inoperablen Zustand (10). Für diese Patienten können lokaltherapeutische Verfahren in Erwägung gezogen werden, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen.

Bei diesen lokal-ablativen Techniken wird unter bildgebender Kontrolle durch Ultraschall, CT oder MRT eine Nadel in den Tumor eingebracht und die jeweilige Therapie durchgeführt. Die einzige Ausnahme bildet die nicht-invasive HIFU-Ablation.

Das Prinzip der perkutanen lokal-ablativen Therapien basiert auf einer lokalen Tumordestruktion durch chemische oder thermische Schädigung. Zu diesen Verfahren gehören basierend auf der Entwicklung von Hitze die Radiofrequenzablation (RFA), die Laser-Ablation, die Mikrowellen-Ablation, hochintensiver fokussierter Ultraschall (High Intensity Focussed Ultrasound; HIFU) sowie basierend auf der Entwicklung von Kälte die Kryo-Ablation (30,65,66). Darüber hinaus existieren noch weitere perkutane Therapieansätze mit Ethanol- bzw. Essigsäureinjektion (30,67).

1.6.2.1 Radiofrequenzablation

Mitte der 90er- Jahre wurden die ersten Untersuchungen zu Radiofrequenz-Tumorablationen durchgeführt, durch die nur kleinere Tumornekrosen (bis zu 1,6 cm) induziert werden konnten. Inzwischen stehen verbesserte Systeme zur Verfügung, welche die Ablation größerer Läsionen ermöglichen. Die RFA erlaubt die gezielte Koagulation von intrahepatischen Tumoren ≤ 5 cm nach Ultraschall- oder CT-gesteuerter, perkutaner Platzierung einer Nadelelektrode (68). Dieses Verfahren ist in der Regel nur einmal durchzuführen, um eine komplette Ablation zu erreichen (11).

Bei der RFA wird eine Nadelelektrode in den Tumor platziert. Durch Aussendung von Radiofrequenzwellen der nicht isolierten Nadelspitze im Frequenzbereich von 480 bis 500 kHz wird durch molekulare Friktion Wärme erzeugt, die zu einer thermischen Tumordestruktion führt (65).

Die RFA hat andere perkutane Verfahren, wie beispielsweise die perkutane Ethanol-Ablation (PEI) aufgrund besserer oder gleicher Überlebensraten bei geringeren Nebenwirkungen weitgehend abgelöst und stellt damit derzeit das perkutan-lokal-ablative Verfahren der Wahl zur Therapie des HCC dar (69–75).

Dieses Verfahren wird auch in den aktuellen S3-Leitlinien als Standardmethode der perkutanen Lokalablation des HCC betrachtet (76). Demzufolge soll bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium CHILD A oder B bei gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension in Abhängigkeit der Größe der Herde eine RFA und ggf. vor einer RFA eine Embolisation durchgeführt werden (77,78).

Lediglich bei Patienten, welche aus verschiedenen Gründen nicht für eine RFA zugänglich sind, wird bei kleineren Tumoren vereinzelt noch eine PEI angewendet (69,70,79).

Auch in der Zukunft sind Weiterentwicklungen der RFA notwendig, um die Rezidivrate unter RFA-Therapie weiter zu verringern. Hier existieren bereits Therapieansätze in Form der Kombination von RFA mit anderen lokalthérapeutischen Verfahren wie insbesondere TACE (80,81). Eine genauere Evaluation solcher Behandlungsformen durch klinische Studien steht derzeit noch aus.

1.6.2.2 Laserablation

Bei der Laser-induzierten Wärmetherapie wird Tumorgewebe durch Laserenergie, z.B. durch einen Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser) mit einer Wellenlänge von 1054 nm, erwärmt. Die Laserelektrode wird perkutan minimal-invasiv mit Hilfe einer Feinnadelpunktion in den Tumor platziert. Ein Quarzmantel um die Elektrode ermöglicht die kugelförmige Emission von Laserenergie, die durch Erhitzung des Gewebes zur Tumornekrose führt. Um größere Nekrosen zu erreichen, werden gelegentlich mehrere Elektroden in eine Läsion eingebracht (82,83).

Auch diese Methode konnte in Studien insbesondere für kleine Läsionen bis 3 cm Durchmesser mit der RFA vergleichbare Ergebnisse liefern (84–88). Bislang sind jedoch nur wenige Kliniken mit derartigen Laser-Systemen ausgestattet und in ihrem

derartigen Umgang ausgebildet; weitere klinische Evaluierung ist auch für diese Methode notwendig.

1.6.2.3 Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation ist eine der RFA sehr ähnliche Methode. Hierbei wird über eine Nadel eine Elektrode eingeführt, die durch Mikrowellen (2.450 MHz) zu einer Erwärmung des Zielgewebes mit anschließender Tumornekrose führt (89,90). Im Gegensatz zur RFA konnte diese Methode in neueren Studien einige Vorteile aufzeigen, wie z.B. eine schnellere Ablation als bei der RFA (89). Mikrowellen gelangen auch leichter durch Gewebe mit höherer Impedanz wie z.B. Knochen oder Lunge und ermöglichen dadurch die angestrebte Erwärmung einer größeren Zielfläche (91,92).

Diese Methode konnte in einigen Studien vergleichbare Ergebnisse zu Therapien mit RFA aufzeigen (89,90,92). Allerdings handelt es sich um eine noch relativ neue Methode, so dass es an ausreichenden klinischen Daten mangelt. Darüber hinaus sind die derzeit verfügbaren Systeme noch unterschiedlich ausgestattet, wenn es beispielsweise um die Form der Antennen-Köpfe, die jeweils benutzte Wellenlänge, die Frequenz sowie die verwendete Energie geht, so dass eine vereinheitlichte Evaluierung der derzeit veröffentlichten Ergebnisse schwierig ist. Weitere klinische Studien werden auch auf diesem Gebiet folgen.

1.6.2.4 High Intensity Focussed Ultrasound

Ein weiteres thermisches Ablationsverfahren ist der unter MRT-Kontrolle angewandte „High Intensity Focussed Ultrasound“ (HIFU). Diese Methode stellt eine nicht-invasive Alternative zu den anderen perkutan lokal-ablativen Verfahren dar, möglicherweise in Kombination mit transarteriellen Interventionen.

Bereits in den 40er- Jahren erstmals beschrieben, gewann diese Methode anhand der fortschreitenden technischen Entwicklung in den 90er- Jahren insbesondere durch MRT-gesteuerte HIFU-Verfahren, sowie der Möglichkeit des „MR-temperature-mappings“ erneut an Aufmerksamkeit, bevor 2006 die ersten klinischen Studien an HCC-Patienten begannen (93,94,95,96).

Bei der HIFU werden fokussierte Ultraschallwellen mit akustischer Energie für wenige Sekunden appliziert, so dass in der Läsion Temperaturen von 60—80° C erreicht

werden, was zu einer lokalen Koagulationsnekrose führt (97). Der Vorteil dieses Verfahrens besteht neben der Nicht-Invasivität darin, dass lediglich das Zielgewebe derart erwärmt wird, während die Haut sowie davorliegendes Gewebe verschont bleiben (97).

Die Schwierigkeiten dieses Verfahrens liegen in der erschwerten exakten Fokussierung des Tumors, da die Leber bei jedem Atemzug des Patienten in Bewegung gerät. Ebenso stellen die Rippen ein physisches Hindernis dar und auch Läsionen im kostodiaphragmalen Winkel sind schwer erreichbar (97).

Daher bestehen bislang lediglich limitierte klinische Erfahrungen mit dieser Methode. Neuere Fortschritte im Bereich der bildgebenden Verfahren, insb. des MRT-gesteuerten Monitorings, welches auch zur Dokumentation der Nekrose-Ausdehnung herangezogen werden kann, werden anhand weiterer klinischer Studien evaluiert werden müssen (98).

1.6.2.5 Perkutane Ethanolinjektion

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) war eine der ersten lokalen Ablationsverfahren. Hierbei erfolgt ultraschall- oder CT-gesteuert eine Injektion von absolutem Ethanol (PEI) oder Essigsäure (PAI) in den Tumor. Dies führt durch Protein-Denaturierung, zelluläre Dehydratation sowie eine Thrombose der tumorversorgenden Gefäße mit konsekutiver Ischämie zur Tumornekrose. In der Regel werden in mehreren Einzelsitzungen je nach Tumorgröße 1–10 ml 96%iges Ethanol injiziert; bei „Single-Shot-PEI“ können in Vollnarkose bis zu 150 ml injiziert werden (99–101).

Diese Methode zeigte insbesondere bei Patienten mit kleinen oder wenigen Herden gute Ergebnisse (99–101). Gelegentliche Komplikationen waren das Auftreten von Aszites, hämorrhagischer Diathese, obstruktiver Cholestase sowie das Verursachen eines Hämoperitoneums, Stichkanalmetastasen, Abszessen sowie eines Pneumothorax (102,103).

Aufgrund der steigenden Zuverlässigkeit der RFA, reproduzierbare und vorhersagbare Koagulationsnekrosen zu erzeugen und der Tatsache, dass die RFA deutlich weniger Interventionen zur kompletten Tumorablation benötigt als die PEI (104), hat die RFA die PEI in den meisten Zentren verdrängt und die PEI wird auch in den S3-Leitlinien nicht mehr empfohlen (76). Dementsprechend spielt die perkutane Ethanolinjektion keine große Rolle mehr in der Therapie von HCC, die für eine Resektion oder RFA geeignet sind.

1.6.3 Transarterielle Interventionen

Das HCC weist im Vergleich zu anderen malignen Tumoren Besonderheiten in der Gefäßversorgung und Tumorbilogie auf. Daher nehmen die transarteriell durchgeführten Behandlungs-Verfahren, unter ihnen die Chemoembolisation, einen wichtigen Platz ein, da hepatozelluläre Karzinome ihren Blutfluss im Gegensatz zum normalen Leberparenchym vorwiegend aus den arteriellen Lebergefäßen beziehen (80 vers. 20%) (105). Diese Besonderheit ermöglicht es, diesen Tumor – wenn eine chirurgische Resektion oder Lebertransplantation nicht in Frage kommen – effektiv lokal-therapeutisch zu behandeln. Auch bei potenziell transplantierbaren Patienten sind transarterielle Interventionen Mittel der Wahl zum Downgrading/Downsizing und derzeit das am häufigsten angewendete neo-adjuvante Therapieverfahren (61,106,107).

Je nach Indikation werden zum Teil verschiedene Verfahren und Materialien verwendet; der interventionelle Ansatz ist aber bei allen Verfahren identisch. Es wird ein diagnostischer Katheter in die hauptversorgende große Arterie gelegt. Durch diesen Führungskatheter wird ein koaxialer „Mikrokatheter“ platziert, dessen Spitze so nah wie möglich an das Tumorgewebe heranreichen sollte. Sobald der Katheter korrekt positioniert wurde, können chemotherapeutische Agentien vorsichtig injiziert werden. Dies bewirkt eine hohe Konzentration des applizierten Chemotherapeutikums im Tumor selbst und eine niedrige Konzentration im peripheren Blut, was zum einen zu hohen Ansprechraten, zum anderen zu geringeren systemischen Nebenwirkungen führt. Zusätzlich können noch Mikropartikel entweder während oder unmittelbar nach der Infusion der Chemotherapie injiziert werden, um einen ischämischen Effekt und/oder ein langsames Auswaschen der applizierten Chemotherapie zu gewährleisten.

Auf dem Markt werden derzeit verschiedene Mikropartikel als Embolisationsmaterial angeboten. Dies sind nicht-resorbierbare Mikropartikel (Polyvinyl-Alkohol, Tris-Acryl-Gelatine, Polyvinyl-Alkohol-Hydrogel und Polyzene F-Mikropartikel), resorbierbare Mikropartikel und Gelschaum-Partikel, Coiling-Partikel, Drug-eluting Beads und im Rahmen der SIRT Yttrium90-beladene Harz- oder Glaspartikel.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten transarteriellen Verfahren waren die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Transarterielle Embolisation (TAE), die Chemoperfusion, die selektive interne Radiotherapie (SIRT) sowie Kombinationen dieser Therapien untereinander, ggf. auch mit der perkutanen Radiofrequenzablation (RFA) oder einer systemischen Chemotherapie.

1.6.3.1 TACE

Gemäß den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien zur Therapie des HCC soll die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: ein solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung, einen ECOG-Status ≤ 2 sowie maximal eine Leberzirrhose im Stadium CHILD A oder B (108). Die Indikation zur TACE soll in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden, im Einzelfall kann die TACE auch bei nicht führender systemischer Metastasierung oder gar bei Patienten mit segmentaler Pfortaderthrombose erwogen werden (109). Die TACE sollte dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst werden und grundsätzlich so selektiv wie möglich erfolgen. Intraarterielle Applikationen von Cytostatika und Embolisaten sollen kombiniert werden und möglichst zeitgleich erfolgen. Das Tumorgewebe soll dabei möglichst vollständig devaskularisiert werden (110).

Durch die TACE wird der arterielle Blutfluss zum Tumor verringert. Dadurch werden ischämische und zytotoxische Effekte hervorgerufen, welche Teilnekrosen des Tumors bewirken, was wiederum dessen Wachstum verringert. Der Grad der Tumornekrose ist abhängig vom Ausmaß der Devaskularisation und meist bei hypervaskularisierten Herden ausgeprägter (110).

Darüber hinaus kann das Verfahren der TACE weiter differenziert werden: in eine „konventionelle“ TACE (cTACE) und eine mit „drug-eluting beads“ versehene TACE (debTACE).

Die cTACE kombiniert die Applikation einer Emulsion aus Chemotherapie und dem Röntgenkontrastmittel Lipiodol gefolgt von der Embolisation der zuführenden Arterien, was in Studien Überlebensvorteile belegen konnte (111,112). Durchgeführt wird die cTACE zumeist mit Doxorubicin, Cisplatin oder auch Mitomycin C (113).

Bei der debTACE werden Mikrosphären injiziert, die mit Chemotherapeutika, zumeist Doxorubicin, beladen sind (113). Der Vorteil dieser „drug-eluting-beads“ liegt darin, dass das chemotherapeutische Agens nicht so schnell systemisch ausgeschwemmt wird, wie flüssige Chemotherapeutika, sondern eine schrittweise Freisetzung des jeweiligen Agens in den Tumor bewirkt. Hierdurch können neben einer effizienteren Wirkung auch systemische Nebenwirkungen minimiert werden (114). Dennoch konnte eine randomisierte Phase II-Studie bislang keinen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zwischen cTACE und debTACE zeigen (115). Es existiert aktuell für die

Durchführung der TACE des HCC noch kein generalisierter methodischer Standard oder einheitlicher Konsens über die optimale Technik. Auch hier werden weitere klinische Studien folgen.

Da die Induktion einer Tumorphoxie durch arterielle Embolisation die Effektivität der TACE entscheidend bestimmt, ist eine vollständige arterielle Devaskularisation aller Tumorherde anzustreben. In Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Herde ist dies in einer oder in mehreren TACE-Behandlungen erreichbar. Die Überlebenszeit nach TACE wird vom Tumorstadium (Größe, intrahepatische Ausdehnung), dem Tumortyp, einer Tumordinfiltration portaler Venen, der Leberfunktion und dem lokalen Ansprechen auf die TACE bestimmt (116–118). Daher ist die Indikation zur TACE stets eine individuelle Entscheidung, bei der Lebenszeitgewinn, zu erwartende Lebensqualität und therapie-assoziierte Risiken zu berücksichtigen sind (116–118). Die klinische Verträglichkeit wiederum ist abhängig vom Ausmaß der Embolisation und zeigt häufig toxische Begleiteffekte in Form eines Postembolisations-Syndroms wie Fieber, abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Appetitverlust. Begleitend zur TACE erfolgen daher grundsätzlich eine analgetische und antiemetische Therapie sowie entsprechend der Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien zum HCC eine Antibiotika-Prophylaxe zur Vermeidung von Leberabszessen (110).

1.6.3.2 Transarterielle Embolisation

Die Transarterielle Embolisation (TAE) funktioniert auf die gleiche Art, wie die TACE, jedoch ohne chemotherapeutisches Agens. Früher wurde bei einer TAE zumeist ein Gelatin-Schwamm als embolisierendes Material verwendet, dieses Verfahren wird aber heutzutage in dieser Form nicht mehr empfohlen (113). Einzelne neuere Studien führten die TAE mit Embolisaten mit geringeren Partikelgrößen, beispielsweise aus Harz oder Gelatine-Mikrosphären durch. Aufgrund dieser geringeren Partikelgröße (40/100 Mikrometer) soll ein verbesserter embolischer Effekt erfolgen und es konnten bezüglich Effektivität und Nebenwirkungsprofil zum Teil mit TACE vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden (119–121).

1.6.3.3 SIRT

Die ebenfalls transarteriell durchgeführte Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) zur lokal-ablativen Behandlung des HCC gewann in den letzten Jahren neben den oben genannten Verfahren zunehmend an Bedeutung. Das HCC ist grundsätzlich ein strahlenresistenter Tumor, was durch die limitierten Möglichkeiten bedingt wird, letale

Strahlendosen durch äußere Strahlentechniken anzubringen (122). Auch wenn die fokussierte externe Bestrahlung sich in den letzten Jahren stark verbessert hat, verbleiben dennoch die technischen Limitationen (123).

Die SIRT ist eine Form der Brachytherapie, bei der Beta-Strahler, inkorporiert in Mikrosphären, in tumorversorgende Leberarterien appliziert werden. Dieser Mechanismus limitiert die Strahlenbelastung für das umgebende, gesunde Parenchymgewebe und erlaubt hierdurch das Erreichen einer viel höheren Strahlendosis im Tumor als bei einer perkutanen Bestrahlung (124–126).

Bei der SIRT werden verschiedene Radionuklide an Mikrosphären gebunden über die Gefäße in den Tumor eingebracht. Hierbei werden aktuell hauptsächlich zwei verschiedene Arten von Mikrosphären für die SIRT verwendet: Kunstharz-Mikrosphären (Sirtex) oder Glas-Mikrosphären (Nordion). Als Radionuklide werden neben vornehmlich verwendeten Yttrium-90-Mikrosphären, welche aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften sehr gut geeignet sind, in vereinzelt Studien auch transarterielle I-131-Lipiodoltherapien sowie Rhenium-188 für die SIRT verwendet (10,127, 128).

Die Durchführung der SIRT sollte speziell ausgerüsteten Zentren vorbehalten sein, welche eng mit Nuklearmedizinern zusammenarbeiten, um Nebenwirkungen und Strahlenschäden zu minimieren. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittenem HCC und großer vaskulärer Tumorerkrankung besitzen häufig hepatopulmonale Shunts, die eine sichere Applikation von Yttrium-90-Mikrosphären erschweren oder gar ausschließen (129). Eine Verschleppung radioaktiver Mikrosphären über arteriovenöse Shunts in die pulmonale Zirkulation oder ein Auswaschen über arterielle Seitenäste in extrahepatische Organe könnte schwerwiegende Nebenwirkungen oder sogar letale Folgen haben (113). Derartige Nebenwirkungen, die mit der Radioembolisation zusammenhängen können, sind beispielsweise eine durch Strahlung verursachte Pneumonie, lebertoxische Effekte (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose) sowie gastrointestinale Ulcera. Diese Nebenwirkungen treten zwar in der Regel selten auf, doch kann insbesondere die Lunge auf derartige Strahlendosen mit einer Pneumonie reagieren, welche durch eine restriktive Ventilationsstörung mit Parenchymveränderungen innerhalb der ersten 1–6 Monate nach Strahlentherapie charakterisiert ist (130). Daher ist es erforderlich, die arteriovenöse Shuntfraktion durch vorherige intraarterielle Applikation diagnostischer Radionuklide gleicher Partikelgröße zu bestimmen und – wenn möglich – Seitenäste hepatischer Arterien zu Nachbarorganen durch vorherige Embolisation (Coiling) zu verschließen (110).

Die Yttrium-90-Mikrosphären-Radioembolisation repräsentiert eine insgesamt zunehmend häufiger eingesetzte Behandlungsoption für die Therapie von intermediären und in fortgeschrittenen Stadien befindliche HCC (131,132). Daher wird diese Prozedur häufig im Rahmen der Palliativtherapie bei Patienten mit chirurgisch nicht mehr resektabler Erkrankung oder als alternatives Verfahren für Patienten, die für andere lokalthérapeutische Verfahren wie beispielsweise TACE nicht geeignet sind, angewendet (133,134). Hier werden mit dem Verfahren der SIRT zum Teil Behandlungsergebnisse erzielt, die mit den Ergebnissen einer durchführbaren TACE vergleichbar sein können (135). Darüber hinaus bietet der Einsatz von SIRT auch eine Möglichkeit, die Patienten durch Downstaging des Tumors auf eine Lebertransplantation vorzubereiten (136,137).

Vorteilhaft ist darüber hinaus, dass die SIRT innerhalb eines relativ unselektionierten Patientenkollektivs durchgeführt werden kann. So konnten beispielsweise bei Patienten mit intermediären HCC-Stadien und Portalvenenthrombose durch eine Behandlung mit SIRT und Glas-Mikrosphären gute Ergebnisse erzielt werden (134,138). Auch zeigten neuere Studien vergleichbar gute Ergebnisse bei älteren Patienten über 70 Jahren (139,140).

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit Subgruppen wie Patienten mit diffusem oder infiltrativ-hypovaskulärem HCC und Patienten mit Infiltration des Hauptstammes oder der Hauptäste der Vena portae von der Durchführung einer SIRT profitieren können (55,110,124,132,141).

1.6.4 Medikamentöse Behandlung

Aufgrund der geringen therapeutischen Effektivität besteht beim HCC keine absolute Indikation zu einer systemischen Chemotherapie. Gemäß den S3-Leitlinien zur Therapie des HCC soll bei HCC-Patienten im Stadium CHILD A mit Fernmetastasen (BCLC C) oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0–2 und einer Lebenserwartung von > 3 Monaten eine Systemtherapie mit Sorafenib angeboten werden (142). Die Behandlungsoptionen in diesem Stadium konzentrieren sich darauf, die Progression des Tumors zu kontrollieren und in Abhängigkeit des BCLC-Behandlungsalgorithmus eine palliative Therapie anzubieten (111,112,143,144). Diese Empfehlung stützt sich auf mehrere Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase II- und Phase III-Studien, welche in einer Metaanalyse eine signifikante Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens, als auch des Gesamtüberlebens zeigen konnten (145–

147). Allerdings konnte bei keiner Studie eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verlängerung der Zeit bis zu einem symptomatischen Progress gezeigt werden. Auch bei HCC-Patienten im Stadium CHILD B konnte für eine Therapie mit Sorafenib bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, daher sollte laut Leitlinienempfehlung im Stadium CHILD B oder C auch grundsätzlich keine Therapie mit Sorafenib durchgeführt werden (142).

1.6.4.1 Sorafenib

Sorafenib hemmt hauptsächlich die Tumorzellproliferation, was zu einer geringeren oder verspätet einsetzenden Tumorprogression führt, wohingegen der Verschluss der Tumor-versorgenden Gefäße wie z. B. bei TACE oder TAE mit transarterieller Embolisation einen variablen Grad an Hypoxie verursacht, der zur Tumornekrose führt (148). Sorafenib kann oral eingenommen werden und ist ein Multikinase-Inhibitor, der Raf-Signalwege blockiert und VEGF, PDGF und c-Kit hemmt. Sorafenib besitzt eine antiproliferative und anti-angiogenetische Aktivität und vermindert dadurch den Tumorprogress (55). Entsprechend dem Nebenwirkungsprofil von Sorafenib, insbesondere Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom oder arterielle Hypertonie, können viele Patienten nur eine reduzierte Dosis tolerieren oder müssen die Behandlung abbrechen. Auch sollte eine palliative Therapie mit Sorafenib nicht über einen symptomatischen und radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Daher ist unter Beachtung der Indikationsstellung derzeit grundsätzlich der Fokus eher auf eine Lokalthherapie mit einem regional begrenzten Nebenwirkungsprofil zu richten als auf eine systemische Therapie. Auch muss beachtet werden, dass insbesondere in der nicht seltenen Subgruppe von Patienten mit äthyltoxisch bedingten Lebererkrankungen als Ursache für ein HCC die Compliance für eine orale Medikation sowie Verlaufskontrolle häufig zumindest bedenkenswert ist (149–151). Hier könnten Kombinationstherapien mit multiplen chemotherapeutischen Agenzien oder einer Chemotherapie plus Lokalthapien einen Lösungsansatz bieten, werden aber derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt.

1.6.4.2 Alternative medikamentöse Therapien

Neue experimentelle Therapiestrategien stellen beispielsweise medikamentöse Therapieoptionen wie IFN-alpha, systemische Chemo- und Antihormontherapien sowie Antikörper-Immunkonjugate gegen AFP-produzierende HCC dar. Darüber hinaus

werden auch Therapiestudien mit Immun- bzw. Gentherapie-Ansätzen, onkolytischen Viren (155,156) oder Angiogenese- und COX-Inhibitoren durchgeführt (152–156).

Zytostatika	Hormone bzw. Anti-Hormone	Angiogenese- /Tyrosinkinase-Inhibitoren	Immunmodulatoren	Andere
Capecitabine	Megestrolacetat	Bevacizumab	IFN-alpha	Pravastatin
Cisplatin	Tamoxifen	Cetuximab Ramucirumab	Thymophysin	Cox-2-Inhibitoren
Doxorubicin	Octreotid	Erlotinib	Thymophysin alpha	
Epirubicin		Gefitinib		
Etoposid		Sorafenib		
5-Fluoruracil		Thalidomid		
Gemcitabine				
Mitoxantron				

Tabelle 9: HCC-Therapie: Evaluierete bzw. in Evaluation befindliche Medikamente

1.7 Prognose

Die Prognose des HCC ist trotz Maßnahmen zur Früherkennung und verbesserter Behandlungsmethoden weiterhin schlecht. Die 1-Jahres-Überlebensrate für unbehandelte HCC beträgt weniger als 20%. Unbehandelt hängt sie vor allem von der Tumorgroße sowie der Leberfunktion ab (157). Entsprechend dem Schweregrad der Leberzirrhose, klassifiziert nach CHILD-Pugh, ist darüber hinaus häufig die Grunderkrankung und nicht der maligne Tumor lebensbegrenzend. Auf der anderen Seite verbessert sich bei Patienten, bei denen das HCC in einem sehr frühen Stadium, einer sogenannten „limited-stage-disease“ entdeckt werden kann, die Überlebensrate auf über 75%, wenn ein kurativer Behandlungsansatz noch möglich ist (158,159). Aufgrund der hohen Letalität (Quotient von HCC-Mortalität/Inzidenz = 0,93) entspricht die globale Verteilung der Mortalität weiterhin praktisch der Verteilung der Inzidenz (6).

Die mediane Überlebenszeit für alle Stadien beträgt unbehandelt ca. 3–6 Monate (6). Die meisten Rezidive (93%) nach erfolgter Operation treten intrahepatisch auf, ansonsten im Skelett und in der Lunge (30). Dabei gibt es bestimmte Prognosefaktoren, die häufig mit dem Krankheitsverlauf korrelieren.

Schlechte Prognose	Günstige Prognose
Tumorgröße > 5cm	Unifokale Tumoren < 5 cm
Lymphknotenmetastasen	Tumorpseudokapsel
Gefäßinvasion	Hoher Differenzierungsgrad
Pfortaderthrombose	Fibrolamellärer Subtyp
Infiltratives Tumorwachstum	
Multiple oder bilobäre Tumoren	
Begleitende Leberzirrhose	
Intrahepatische Cholestase	
Serum-AFP \geq 500 ng/ml	

Tabelle 10: Prognostische Faktoren des HCC (30)

Ungünstige Prognoseparameter des HCC sind Inoperabilität, unvollständige Resektion, Tumormultiplizität, Tumorgröße, vorbestehende Leberzirrhose, hohes Alter, Aszites, erhöhte Werte von Bilirubin, Blut-Harnstoff und GPT. Der wichtigste Prognosefaktor bei nichtoperierten Patienten ist grundsätzlich die anatomische Ausdehnung eines Leberzellkarzinoms, wie sie z.B. in der TNM-Klassifikation erfasst wird (30).

1.8 Prävention

Neben der Entwicklung neuer Therapieverfahren kommt der HCC-Primärprävention durch präventive und therapeutische Strategien zur Verhinderung der akuten wie chronischen Hepatitis bzw. der Entwicklung einer Leberzirrhose höchste Priorität zu (160). HCC-Risikogruppen sind alle Patienten mit laborchemisch aktiver Lebererkrankung, aber auch Patienten mit okkulten HBV-Infektion, Leberzirrhose, Non-Hepatitis-B-Zirrhose, chronische HCV-Erkrankung, äthyltoxischer Zirrhose und hereditärer Hämochromatose (11). Da in der westlichen Welt die überwiegende Zahl der HCC in zirrhotischen Lebern auftritt, hat die Bestimmung der Leberfunktion sowohl für die Prognose als auch für die Therapieplanung eine wichtige Bedeutung. Patienten mit Leberzirrhose sowie Patienten mit chronischer Virushepatitis sollten daher im Rahmen eines Früherkennungsprogrammes halbjährlich bis jährlich sonographisch untersucht werden. Zusätzlich ist die Alpha-Fetoprotein (AFP)-Bestimmung sinnvoll. Pathologisch erhöhte AFP-Werte, ein kontinuierlicher Anstieg der AFP-Werte und/ oder

eine neue aufgetretene Leberräumforderung sollten weiter abgeklärt werden (161,162). Dies erlaubt eine Früherkennung in einem Stadium, in welchem der Tumor noch kurativ durch Resektion, Lebertransplantation oder Ablation behandelt werden kann und damit die 5-Jahres-Überlebensraten noch über 50% liegen (55).

Ein weiterer großer Aufgabenbereich der Prävention umfasst die Verringerung an Erkrankungen wie Hepatitis als prädisponierenden Faktor für eine Leberzirrhose und damit HCC. Die HCC-Inzidenz in einigen Hepatitis B-Endemiegebieten Asiens hat sich seit den 80er- und 90er-Jahren durch die Einführung der regelhaften Hepatitis B-Impfung von Neugeborenen teilweise deutlich reduziert. Groß angelegte Hepatitis B-Impfprogramme an Neugeborenen und Kindern werden weiterhin in Endemiegebieten durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass sich mit breit angelegten Impfstrategien in der Zukunft ein großer Prozentsatz der hepatitisinduzierten HCC-Fälle verhindern lässt (11).

2 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit, speziell die Verbesserung der Überlebenszeit, mit oben genannten Lokalthérapien beim HCC, insbesondere TACE und SIRT, im Rahmen von Behandlungsoptionen innerhalb medizinischer Strukturen einer Regelversorgung zu untersuchen.

Die Prognoseeinschätzung bestimmter Behandlungsmodalitäten basiert typischerweise auf Studienergebnissen, die häufig eine sog. Patienten-Positivselektion darstellen und in ihren Patientencharakteristika (Alter, Allgemeinzustand, Risikofaktoren etc.) zumeist nicht dem Gros der Patienten entsprechen, die in typischen Versorgungs- und Behandlungsstrukturen außerhalb klinischer Studien medizinisch betreut werden. Um aber die Ergebnis-Möglichkeiten solcher Therapieverfahren auch in der klinischen Alltagsrealität einschätzen zu können, sind sogenannte Beobachtungsstudien in einer klassischen Versorgungsstruktur notwendig. Dies kann dazu beitragen, regionale Therapieverfahren rationaler und unter definierten und kontrollierten Bedingungen einzusetzen.

Insbesondere bei der Behandlung des HCC sind derzeit noch nicht alle aktuell angewandten Regionaltherapien durch größere randomisierte Studien miteinander verglichen oder gar abgesichert worden. Daher ist es wichtig zu untersuchen, ob mit diesen Therapieoptionen möglicherweise auch in einer Regelversorgung (außerhalb von Studien) Behandlungsergebnisse erreicht werden können, die mit den Ergebnissen publizierter Studien vergleichbar sind.

3 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Behandlungsergebnisse von insgesamt 63 Patienten mit nicht mehr kurativ behandelbarem HCC, die von 01/2008 bis 12/2012 konsekutiv am Klinikum Huysenstift Essen mit regionalen Behandlungsverfahren therapiert worden sind, dokumentiert, statistisch ausgewertet und mit Ergebnissen der Studienliteratur verglichen. Diese Ergebnisse wurden in einen entsprechenden Kontext gestellt und diskutiert. In der Ethikkommission wird die Studie unter der Nummer 4642 geführt.

3.1 Verwendete klinische Methoden

Im Folgenden wird die klinische Vorgehensweise bei unserem Patientengut anhand der TACE dargestellt. Hierbei wurden sowohl cTACE als auch debTACE durchgeführt, die debTACE mit Doxorubicin-beladenen Beads.

Je nach Verlauf der Erkrankung wurde die Therapie teilweise ergänzt durch TAE, Chemoperfusion, SIRT oder zusätzliche Chemotherapie. Die folgende Beschreibung der Durchführung ist angelehnt an die krankenhausinternen Handlungsanweisungen sowie darstellende Beschreibungen aus Lehrbüchern (163).

3.1.1 Aufklärung

Die regionale Chemotherapie wird eingehend mit dem Patienten besprochen. Es werden alternative Behandlungskonzepte erläutert und die Möglichkeiten sowie die Ziele der Therapie verständlich für den Patienten erklärt, da vor der Intervention ein sogenannter „informed consent“ bezüglich des bevorstehenden Eingriffs vorliegen muss.

3.1.2 Vorbereitung des Patienten

Die Patienten werden wie für eine normale diagnostische Angiographie vorbereitet. Sie bleiben vor der Therapie in der Regel 6 Stunden nüchtern (aufgrund einer möglichen Reaktion auf Kontrastmittel und emetogene Medikamente). Gegebenenfalls werden leichte abführende Maßnahmen am Abend vor der Therapie durchgeführt. Die

Punktionsstelle für die Angiographie wird rasiert. In Abhängigkeit von der Indikation für die bei der Chemoembolisation einzusetzenden Medikamente ist eine entsprechende Prämedikation durchzuführen.

Die Chemoperfusion wie auch die Chemoembolisation werden unter Lokalanalgesie durchgeführt. Eine orale anxiolytische Prämedikation kann sinnvoll sein (z.B. Midazolam). Darüber hinaus wird aufgrund zu erwartender Schmerzen unmittelbar mit der analgetischen Therapie begonnen. Eine intravenöse Analgesie mit beispielsweise Opiaten zur Vermeidung des Ischämieschmerzes unter Embolisation allein kann teilweise nicht ausreichend sein; hier kann beispielsweise eine intraarterielle Applikation von Pethidin über den liegenden Therapiekatheter direkt in die Leber erfolgen (164). Dies wird posttherapeutisch bei Anhalten der Beschwerden mit einer kontinuierlichen Opiatgabe kombiniert.

Viele Zentren führen eine prophylaktische Antibiotikatherapie direkt vor dem Eingriff und für einige Tage nach der Chemoembolisation durch. Diese etwas längere peritherapeutische Antibiotikaphylaxe ist zum einen dadurch begründet, dass sowohl bei gesunden Patienten als auch bei Patienten mit Erkrankungen des Gallengangsystems aerobe und anaerobe Bakterien in der Leber nachgewiesen werden konnten (165). Außerdem wurde eine Entwicklung von intrahepatischen Abszessen und Septikämien nach Chemoembolisation und Chemoperfusion beobachtet (166-168).

Bei Zytostatika mit starker emetischer Potenz sollte bereits vor dem Beginn der Therapie eine antiemetische Therapie mit potenten Medikamenten eingeleitet werden, beispielsweise 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, ggf. in Kombination mit Kortikoiden (163).

3.1.3 Prätherapeutische Angiographie

Die arterielle Chemoperfusion sowie Chemoembolisation wird in der Regel über einen transfemorale Zugang durchgeführt. Vor Durchführung der eigentlichen Therapie ist es unumgänglich, eine vollständige Zöliakomesenterikographie mit indirekter Splenoportographie durchzuführen. Diese vollständige angiographische Darstellung des die Leber versorgenden Gefäßsystems ist notwendig, um anatomische Gefäßvarianten zu erkennen, die Offenheit des Pfortaderhauptstammes und der intrahepatischen Pfortaderäste zu dokumentieren und intrahepatische arteriovenöse und arterioportalvenöse Shunts auszuschließen. Hierbei müssen die A. cystica, A. gastroduodenalis sowie rechte und linke A. gastrica abgegrenzt werden, um eine versehentliche Injektion bzw. ein Zurückfließen der Medikamente in diese Gefäße zu

verhindern. Eine große Tumorlast der Leber und damit eine Hepatomegalie kann die eindeutige Darstellung der arteriellen Gefäßversorgung der Leber erschweren. Unter diesen Umständen kann nur durch eine selektive Darstellung der A. mesenterica eine akzessorische Versorgung des rechten Leberlappens erkennbar sein. Falls eine aus der A. mesenterica abgehende, rechte Leberarterie vorhanden ist, muss diese für die Therapie selektiv sondiert werden, um eine Perfusion des mesenterialen Stromgebietes zu verhindern (163). Theoretisch kann jeder Grad der Chemoembolisation, von der superselektiven Therapie eines einzelnen Tumorgefäßes bis zur Embolisation eines ganzen Leberlappens bzw. der gesamten Leber durchgeführt werden. Die Ausdehnung einer Chemoembolisation ist vom Allgemeinzustand des Patienten, der Leberfunktion, der Halbwertszeit der verwendeten Embolisationsmaterialien, der Gefäßanatomie, der Pfortader-Durchgängigkeit und von der Größe, Anzahl und Lage der zu therapierenden Tumoren abhängig (163).

3.1.4 Technik der Chemoperfusion und Chemoembolisation

Die Chemoembolisation muss prinzipiell unter fortwährender angiographischer Kontrolle durchgeführt werden. Für radiologisch sichtbare Embolisationsmaterialien wie beispielsweise Lipiodol ist dies kein Problem, da diese unter Durchleuchtung direkt kontrollierbar sind. Für alle übrigen Materialien hat sich die Mischung des Lösungsträgers für die Zytostatika 1:1 mit wasserlöslichem Kontrastmittel bewährt, um den intravasalen Weg der Chemoembolisation verfolgen zu können.

Die Zubereitung der Chemoembolisation muss unter strikt sterilen Bedingungen erfolgen. In vielen Kliniken ist es heute möglich, durch die hauseigenen Apotheken ein fertiges, sicher steril zubereitetes Chemoembolisat zu erhalten. Wichtig ist, dass unmittelbar vor der Injektion eine Durchmischung der Lösung mit den Embolisationsmaterialien gewährleistet ist. Dies ist prinzipiell durch einfaches Schütteln zu erreichen. Lediglich für die Embolisation mit dem öligen Lipiodol ist die Vermischung schwieriger. Um die Viskosität des Lipiodols zu senken, sollte dieses erwärmt werden. Die Emulsion ist durch die Verbindung von zwei 50 ml Perfusorspritzen über einen Dreiweghahn und anschließendes Hin- und Herdrücken der Lösung durch den Dreiweghahn zu erzielen. Die Emulsion sollte wegen der hohen Viskosität nur mit kleinen Spritzen appliziert werden.

Grundsätzlich sollte bei der Chemoembolisation, wenn sie nicht superselektiv erfolgt, die Katheterspitze zumindest peripher der A. gastroduodenalis plziert und, wenn immer möglich, sollte auch die A. cystica ausgespart werden. Bei anatomisch

ungünstigem Abgang der A. gastroduodenalis, z.B. aus der A. hepatica dextra, kann diese auch mit Hilfe von Spiralen permanent embolisiert werden, um einen Rückfluss in dieses Gefäß wirkungsvoll zu verhindern.

Die Chemoembolisation selbst wird in der Regel mit langsamer, kontinuierlicher Injektion durchgeführt. Gleichzeitig muss ein Reflux des Chemoembolisates in die Viszeralarterien sicher verhindert werden. Noch größere Bedeutung hat dieses Vorgehen bei der Therapie über die A. hepatica dextra, die als Variante aus der A. mesenterica superior abgehen kann. Bei einem Rückfluss des Embolisates in dieses Gefäß kann es sehr schnell zu einer Nekrose von Dünndarm mit nachfolgender Perforation kommen.

Nach Abschluss der Chemoembolisation sollte zur Dokumentation des Embolisationsausmaßes nach Zurückziehen der Katheterspitze eine Übersichtsangiographie der Leber durchgeführt werden. Vorher muss sichergestellt sein, dass sich kein Embolisationsmaterial mehr in dem Katheter befindet (163).

3.1.5 Behandlung nach Chemoperfusion und Chemoembolisation

Abhängig von den verwendeten Zytostatika und Embolisationssubstanzen sind nach der Chemoembolisation weitere medikamentöse prophylaktische Maßnahmen durchzuführen. Hier sind die schon in der Vorbereitung genannten Maßnahmen wie Hydratation und die Fortführung der antiemetischen Therapie zu nennen. Eine posttherapeutische analgetische Therapie wird bereits mit Durchführung der Therapie begonnen und kann bei Auftreten von Schmerzen intensiviert werden. Nach der Embolisation sind die Patienten zu überwachen.

In der Regel kann 2–4 h nach der Behandlung mit leichter Nahrungsaufnahme begonnen werden. Eine feste Zeitdauer für die Hospitalisierung gibt es nicht. Abhängig ist sie vom Ausmaß der Chemoembolisation. Nach 24–48-stündiger Überwachung können die Patienten bei Beschwerdefreiheit und nur moderatem LDH-Anstieg (<500 U/L) die Klinik in der Regel verlassen. Dies gilt insbesondere bei wiederholter Therapie, wenn die vorher durchgeführten Chemoembolisationen komplikationslos verliefen. Bei höherem Ansteigen von LDH und Transaminasen muss der Patient wegen der Gefahr eines Leberversagens entsprechend länger stationär überwacht werden.

Die Frage, wie oft und in welchen zeitlichen Abständen die Therapien wiederholt werden sollen, ist nicht eindeutig geklärt. Die meisten publizierten Studien haben in Intervallen von 4–12 Wochen therapiert, abhängig von der Tumorentität und dem

verwendeten Embolisat (163). Für die Chemoembolisation mit Lipiodol z.B. wurde häufig erst wieder eine Chemoembolisation durchgeführt, wenn sich in den Kontrolluntersuchungen mittels abdominellem CT kein Lipiodol mehr in den Tumoren nachweisen ließ. Ernst et al. haben bereits 1998 eine prospektive Studie an 160 Patienten durchgeführt, wobei eine Gruppe geplant alle 2 Monate eine Chemoembolisation mit Lipiodol und Doxorubicin erhielt, die zweite Gruppe abhängig vom Wachstum des Tumors erneut chemoembolisiert wurde. Es zeigte sich, dass die in Abhängigkeit vom Tumorwachstum therapierten Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit hatten (169).

Bei dem zumeist palliativen Charakter der Chemoembolisation muss die durchzuführende Anzahl der Therapien individuell festgelegt werden. Pragmatisch hat sich bewährt, mindestens zwei Chemoembolisationen im Abstand von 4—8 Wochen durchzuführen und dann erst bei Progress weitere Behandlungen anzuschließen. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass bei Fortführen der Chemoembolisation unter gleicher Dosierung der Zytostatika und der Embolysate der Grad der Nebenwirkungen steigt (163).

3.1.6 Kontrolle der Intervention

Regelmäßig wurde nach 24 Stunden ein Kontroll-CT erstellt, um eine zielgerechte Embolisation oder eventuelle Fehlembolisationen nachzuweisen. Der zeitliche Abstand zu weiteren Kontroll-CTs und den im Einzelfall folgenden weiteren Interventionen wurde im Verlauf individuell je nach Art der Embolisation und Response festgelegt.

3.1.7 Komplikationen/ Toxizität

Zu den Frühkomplikationen gehören zunächst sämtliche Katheter-assoziierten Komplikationen wie Dissektion oder Verletzung der Arterie, Hämatom an der Punktionsstelle, arterielle Thrombose und Kontrastmittelreaktionen. Ein Hauptproblem bei der Chemoembolisation stellt die versehentliche Embolisation von extrahepatischen Gefäßen mit damit einhergehenden starken Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen dar. Die von einem versehentlichen Rückfluss des Embolisates am häufigsten betroffenen viszerale Gefäße sind die A. gastroduodenalis, die A. gastrica sinistra und die A. lienalis (163). Obwohl ein nur geringer Rückfluss des Embolisates in diese Gefäße in der Regel zu keinen nachhaltigen Komplikationen führt, muss dies durch fortwährende angiographische Kontrolle unter der Injektion beobachtet werden. Schmerzen und

Übelkeit treten passager zum einen bedingt durch die Zytostatika auf, sind aber auch abhängig von dem Ausmaß der chemoembolisierten Region in der Leber. Durch eine prätherapeutische, prophylaktisch begonnene medikamentöse Therapie sollten diese Nebenwirkungen wirkungsvoll unterdrückt werden (163).

Das sogenannte Postembolisationssyndrom (PES) geht mit bis zu einer Woche persistierender Übelkeit und Schmerzen sowie mit Leukozytose und Fieber einher. Dieses Syndrom tritt nach ausgedehnten Chemoembolisationen auf. Wie für die prophylaktische Therapie des peritherapeutischen Schmerzes kann auch die Häufigkeit des PES durch eine Kombination aus Analgetika und antiemetischer Therapie deutlich gesenkt werden. Aufgrund von Leukozytose und Fieber ist die Abgrenzung zu einem posttherapeutischen Infekt schwierig. Zum Ausschluss eines septischen Krankheitsbildes sind ggf. mehrfache Blutkulturabnahmen durchzuführen (163).

Ein temporärer, diskreter Anstieg der Leberenzyme nach Chemoembolisation tritt regelhaft auf. Die Enzyme normalisieren sich aber innerhalb weniger Tage. Eine anhaltende Verschlechterung der Leberfunktion nach Chemoembolisation tritt nach Katsushima et al. bei 2,1 % der Patienten auf und korreliert eng mit einer vorbestehenden schlechten Leberfunktion und der Dosis der verwendeten Medikamente (170). Sehr selten kann sich im Anschluss an die Behandlung ein paralytischer Ileus bilden, dabei kann eine Magen-Darm-Atonie für 2—3 Tage bestehen. Eine der gefürchtetsten Komplikationen ist die Ausbildung eines intrahepatischen Abszesses bzw. einer Sepsis. Nekrotische Areale in der Leber mit darin befindlichen Embolisationsmaterialien bilden für Bakterien ein ideales Wachstumsmedium. Die bakterielle Kontamination kann auf verschiedenen Wegen erfolgen: über kontaminierte Kathetermaterialien und Injektionslösungen, über den Pfortaderkreislauf und nach Vor-Operationen an den Gallenwegen (z.B. biliodigestive Anastomose). Durch eine konsequente aseptische Technik und eine prophylaktische Antibiotikatherapie kann das Risiko einer Infektion bzw. der Ausbildung eines intrahepatischen Abszesses minimiert werden. Klinisch unterschieden werden muss der intrahepatische Abszess mit Gasbildung von einer posttherapeutischen Gasbildung ohne Infektion. Diese Gasbildung erfolgt Stunden bis Tage nach einer Chemoembolisation ohne das Vorhandensein von gasbildenden Bakterien. Der Mechanismus der Gasbildung wurde vielfach diskutiert, ist aber bis heute weitestgehend unklar (171,172). Als mögliche Mechanismen werden Gaseinschlüsse diskutiert, welche zusammen mit der Chemoperfusion verabreicht wurden, oder die Bildung von Kohlendioxid, produziert durch einen anaeroben Retikulozyten-Stoffwechsel, ebenso wie die Freisetzung von Sauerstoff des Oxyhämoglobins aus zerstörten roten Blutkörperchen (171,172).

Eine sehr seltene Komplikation ist die Nekrose von Teilen der Leber selbst bzw. die Infarzierung anderer Organe. Hier ist in erster Linie die Cholezystitis bzw. Nekrose der Gallenblase zu nennen, die bei Verwendung von Embolisations-Materialien mit langer Halbwertszeit auftreten kann. Durch entsprechende Lagekontrolle der Katheter unter der Therapie und kontinuierlicher Überwachung der Chemoembolisation auf versehentliche Fehlperfusion sollten sich diese Komplikationen vermeiden lassen (163).

Für Patienten mit einer Leberzirrhose besteht das Risiko der Entwicklung eines posttherapeutischen Leberversagens. Das Risiko korreliert eng mit dem Stadium der Leberzirrhose, mit dem Volumen der Leber, das chemoembolisiert wurde, und mit der Halbwertszeit der Substanzen, die bei der Embolisation verwendet wurden. Einen weiteren Risikofaktor stellt eine bestehende Pfortaderthrombose dar. Dies ist der Grund, weshalb vor jeder Chemoembolisation die Durchgängigkeit des Pfortadersystems überprüft werden muss (163).

Die Zytostatika-assoziierten Nebenwirkungen nach einer Chemoembolisation entsprechen im Wesentlichen denen der systemischen Zytostatika-Anwendung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Komplikationen für die statistische Analyse in drei Gruppen unterteilt: keine, leichte und schwere Nebenwirkungen. Als leichte Nebenwirkungen wurden hierbei gewertet: leichte und intermittierende gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Appetitlosigkeit, ebenso Müdigkeit, vorübergehende AZ-Reduktion sowie unmittelbar im Anschluss an die Intervention auftretender selbstlimitierender Schüttelfrost mit leichtem Fieber.

Als schwere Nebenwirkungen wurden länger anhaltendes Fieber mit Infektion, ggf. Sepsis, eine deutliche Transaminasenerhöhung mit Ikterus, Aszites, intraabdominelle Abszesse, gastrointestinale Blutungen, Nekrosen, Embolien inklusive LAE ebenso wie Todesfälle im Zusammenhang mit einer Intervention innerhalb von 8 Wochen oder soeben genannten Nebenwirkungen gewertet.

3.2 Radiologische Erfolgskontrolle

Regionaltherapien stellen grundsätzlich einen Behandlungsansatz dar, der mehrfach durchgeführt werden kann. Das Therapieintervall liegt je nach Verträglichkeit und toxischen Nebenwirkungen zwischen 2 Wochen und 3 Monaten. Die TACE sollte beispielsweise so lange repetitiv fortgesetzt werden, bis alle Tumorherde devaskularisiert sind. Um dies zu diagnostizieren und um die Selektivität der TACE zu

steuern, ist eine Schnittbilddiagnostik im genannten Zeitraum nach jeder TACE erforderlich. Aufgrund des typischen Perfusionsmusters des HCC sind mehrphasige CT- oder MRT-Untersuchungen mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase notwendig. In MRT-Untersuchungen lassen sich nekrotische und vitale Tumoranteile präziser differenzieren als in der CT, allerdings nur bei optimaler Bildqualität. Die CT ist weniger anfällig für atembedingte Artefakte und erzielt so auch bei Patienten mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit eine hinreichende Bildqualität. Die Darstellbarkeit des Lipiodols in der CT bietet einerseits den Vorteil der Beurteilung von Selektivität und Intensität der Behandlung, andererseits können hierdurch Artefakte verursacht werden, die die Detektion hypervaskularisierter vitaler Tumoranteile erschweren (169,173).

Eine Fortsetzung der TACE ist indiziert, sofern nach initialem Ansprechen vitale, hypervaskularisierte Tumorherde persistieren oder neue Tumorherde auftreten und keine Kontraindikationen vorliegen. Eine repetitive TACE ohne Nachweis vitaler Tumorherde in der Schnittbilddiagnostik wird überwiegend nicht empfohlen. Bei ersichtlicher Tumorprogression und fehlendem Ansprechen auf die TACE ist diese zu beenden und die Durchführbarkeit anderer Therapiemöglichkeiten zu prüfen (174).

Gemäß den S3-Leitlinien zur Therapie des HCC soll die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und spätestens 3 Monate nach erfolgter TACE bzw. Intervention erfolgen. Dabei sollen mehrphasische Untersuchungstechniken mit mindestens einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastierungsphase eingesetzt werden. Im Falle der CT ist nach konventioneller TACE mit Lipiodol zusätzlich eine native Serie erforderlich. Bei Progress, gutem Ansprechen oder Verschlechterung der Leberfunktion soll eine Wiedervorstellung im Tumorboard erfolgen. Zur Bewertung des lokalen Ansprechens nach Transarterieller Chemoembolisation sollen die RECIST-Klassifikation und die EASL-Klassifikation verwendet werden (174).

Für den Zweck der radiologischen Response-Evaluation hat die WHO im Jahr 1979 sogenannte Response-Kriterien vorgestellt (175). Diese WHO-Kriterien wurden im Jahr 2000 durch die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) als einheitliche und standardisierte Response-Kriterien ersetzt, die im Jahr 2009 nochmals überarbeitet wurden (176,177). Diese RECIST-Kriterien basieren auf der Summe von unidimensionalen Diametern. Die WHO- als auch die RECIST-Kriterien wurden ursprünglich für die Evaluation von zytotoxischen Agenzien entworfen. Bei Lokalthérapien wie beispielsweise TACE ist aber der klinische Benefit nicht immer korreliert mit einer Reduktion der TumorgroÙe, sondern muss auch mit der Nekrose der Tumormasse korreliert werden. Gerade die Ausweitung der Nekrose stellt aber ein

primäres Ziel der Regionaltherapien dar, welche bei dieser Form der Beurteilung außer Acht gelassen wird und der therapeutische Effekt der Regionaltherapie dadurch fehlbeurteilt oder unterschätzt wird (178,179). Insbesondere die (häufig zusätzliche) Anwendung von Sorafenib gibt Schwierigkeiten auf, objektive radiologische Response-Maßstäbe, gemessen an der Induktion von Nekrose ohne deutliche Verkleinerung des Tumors, zu beurteilen (147).

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) und die American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) haben neue Bewertungs-Methoden vorgestellt, die „Concept of viable enhancing lesion modifying WHO“- (EASL) und „mRECIST“ Kriterien, welche ebendiese Problematiken mit einschließen (180). Neuere Studien bestätigen eine hohe Voraussagekraft bezüglich des Überlebens insbesondere bei Patienten mit HCC unter TACE (112,181–183). Hier wird auch in Zukunft noch weiterer Bedarf bestehen, anhand klinischer Studien ein radiologisches Ansprechen nach verschiedenen Kriterien mit der Überlebenszeit von HCC-Patienten nach Regionaltherapien zu korrelieren. Insofern tragen optimierte und reproduzierbare radiologische Bewertungsverfahren dazu bei, das Outcome von HCC-Patienten zu verbessern, da sie eine schnellere Reaktion zur Fortsetzung oder dem Abbruch bzw. Austausch einer bestimmten Regionaltherapie wie beispielsweise TACE ermöglichen. Insbesondere bei dem Vergleich verschiedener Studien ist demzufolge auf die Angabe der verwendeten Klassifikation zur Beurteilung des Ansprechens zu achten, da hiermit häufig systematische Differenzen verbunden sind (176,180,184–186).

Bei der Bewertung des Ansprechens auf die Regionaltherapie des dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientenkollektivs wurden die durch die Leitlinien empfohlenen EASL-Kriterien zugrunde gelegt. Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung, nach der das jeweilige Therapieansprechen bewertet wurde.

<u>Target-Läsionen</u>	<u>Non-Target-Läsionen</u>	<u>Neue Läsionen</u>	<u>Gesamtansprechen</u>
CR	CR	Nein	CR
CR	SD	Nein	PR
PR	Non-PD	Nein	PR
SD	Non-PD	Nein	SD
PD	Egal	Egal	PD
Egal	PD	Egal	PD
egal	egal	ja	PD

Tabelle 11: Therapieansprechen nach EASL-Kriterien; CR= complete Response; PR= partial Response; SD= Stable-Disease; PD= Progress Disease

Neben CT- oder MRT-Verfahren wird teilweise auch eine Nachkontrolle mit kontrastmittelunterstütztem Ultraschall durchgeführt, mit welchem man auch die Tumornekrose beurteilen kann (187). Derartige Studien müssten trotz des Vorteils ihrer strahlungsarmen und nicht-invasiven Methode für den Patienten aber durch weitere Studien in der Zukunft evaluiert werden, um eine prognostisch-valide Bedeutung besser zu präzisieren.

Neben der Bewertung des lokalen morphologischen Ansprechens der HCC-Herde in der bildgebenden Diagnostik ist auch die Evaluierung klinischer Parameter wie des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der Lebensqualität entscheidend für die Bewertung der Wirksamkeit einer TACE – im Einzelfall wie in Studienkollektiven (174).

3.3 Patientenkollektiv

Die retrospektive Studie bezieht sich auf 63 Patienten mit fortgeschrittenem, nicht mehr resektablem HCC.

3.3.1 Patientenauswahl

Das HCC wurde entweder histologisch oder radiologisch, in Kombination mit einem deutlich erhöhten Alpha-Fetoprotein-Wert, identifiziert. Alle Patienten wurden im Zeitraum von 01/2008 – 12/2012 entweder mit TACE, TAE oder mit SIRT behandelt.

3.3.2 Einschlusskriterien

Es wurden lediglich Patienten mit einbezogen, die entweder aufgrund der Größe oder Lage des Tumors, einer multifokalen Ausbreitung oder aufgrund des Allgemeinzustandes bzw. aufgrund von Co-Morbiditäten nicht operabel waren oder bei denen nach einer Teilresektion noch befallenes Lebergebiet vorhanden war. Im Gegensatz zu vielen Studien waren die Ausschlusskriterien für die lokalen Therapieverfahren nicht allzu streng. Ein Alter von über 80 Jahren beispielsweise war im Rahmen dieser Untersuchung kein Ausschlussgrund. Alle Patienten erhielten vor der Behandlung eine Computertomographie in Multiphasen-Technik. Dieser CT-Scan eignete sich einerseits zur Vorbereitung auf die interventionelle Behandlung, um die

Gefäßanatomie der Leber sowie die das Tumorgebiet versorgenden Gefäße abgrenzen zu können, welche dann selektiv katheterisiert werden würden. Gleichzeitig lieferte diese Ausgangsuntersuchung aber auch eine Basis für ein post-interventionelles Follow-Up.

3.3.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren lediglich Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung im Stadium Barcelona D sowie aktiven gastrointestinalen Blutungen, fortgeschrittener Encephalopathie, therapierefraktärem Aszites oder großen arterio-venösen Lebershunts.

3.3.4 Clinical Data Follow-Up

Zur Ermittlung des Datums und des Status der letzten Beobachtung nach Entlassung wurden die behandelnden Hausärzte schriftlich oder telefonisch kontaktiert. Falls der weiterbehandelnde Arzt nicht bekannt war, wurden die Daten bei dem entsprechenden Einwohnermeldeamt erfragt.

3.4 Statistische Methoden

Insgesamt lagen 196 Patientenakten in schriftlicher oder digitalisierter Form vor, die in dem Zeitraum von 01/2008 bis 12/2012 mit der ICD 10-Diagnose C.22.0 „Leberzellkarzinom“ verschlüsselt worden waren. Zugriff auf digitalisierte Patientendaten bestand über das Programm SAP NetWeaver, Dateiversion 7200.1.3.1054. Die Zusammenstellung des Patientenkollektivs, welches für die Beantwortung der Fragestellung geeignet erschien, wurde nach dem Kriterium selektioniert, ob im besagten Zeitraum eine interventionelle Maßnahme in Form einer SIRT, TACE oder TAE durchgeführt wurde. Da in manchen Fällen die Patienten zwar für eine derartige Intervention gelistet waren, jedoch vor Intervention verstarben oder nicht mehr zur Untersuchung/Intervention erschienen, konnten lediglich 63 Patientenakten für die Datenerhebung verwendet werden.

Das Programm Excel (Windows 2010) diente zur schriftlichen Erfassung aller gesammelten Daten. Die zum Teil komplexen statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Instituts für medizinische Biometrie der ClinAssess GmbH, Leverkusen, mit der

Software SAS in der Version 8.2. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurde der Einfluss einer therapeutischen Maßnahme (z.B. TACE oder SIRT) anhand der Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses (z.B. Tod oder Progress der Erkrankung) beurteilt. Hierfür war die Kaplan-Meier-Methode gut geeignet, da die Patienten keine identischen Beobachtungszeiträume aufwiesen. Diese Überlebenszeitanalyse ermöglichte das Ablesen von Überlebenszeit und progressionsfreiem Intervall ab Therapiebeginn.

Folgende Berechnungsformel wurde hierfür formuliert: Beim progressionsfreien Überleben (PFÜ) trat dann das Ereignis ein, wenn der Patient entweder gestorben war oder eine Tumorprogression (progressive disease, PD) eintrat. Nur Patienten ohne Tumorprogression und ohne Tod wurden zum Zeitpunkt des Abschlussdatums zensiert. Verstorbene Patienten wurden bis zum Todesdatum (Abschlussdatum) beobachtet, Patienten mit PD bis zum Progressionsdatum. Bei Patienten mit PD und Tod erfolgte die Beobachtung bis zu dem Zeitpunkt, der früher eintrat. Die im Output der Kaplan-Meier-Analyse enthaltenen Angaben wurden wie folgt definiert:

„Timevar“ – Zeitpunkt, zu dem ein Ereignis (Tod, Progress) eintritt oder das Ereignis zum letzten Mal eintritt (letztes Lebensdatum, zensiert. Zensierungen sind mit einem Stern markiert.

„Survival“ – geschätzter Anteil der ab diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten. Entspricht der geschätzten Überlebensrate

„Failure“ – geschätzter Anteil der bis zu diesem Zeitpunkt nachweislich verstorbenen Patienten

„Number Left“ – Anzahl der nach diesem Zeitpunkt noch in der Analyse befindlichen Patienten. Entspricht Patienten unter Risiko.

Der Logrank-Test diente als nicht parametrisches Verfahren zur Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche. Es ist das Standardverfahren zur statistischen Überprüfung in klinisch-therapeutischen Studien, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist (188). Ein statistisch signifikanter P-Wert wurde definiert als $p < 0,05$ im zweiseitigen Logrank-Test.

4 Ergebnisse

Im Folgenden wird die Auswertung der erhobenen Patientendaten in Form der Basisdaten, des Gesamtüberlebens sowie einer Subgruppen- und multivariaten Analyse dargestellt.

4.1 Basisdaten des Patientenguts

Insgesamt wurden 63 Patienten in die Analyse eingebracht, welche im Zeitraum von 01/2008 bis 12/2012 im den Kliniken Essen Mitte zugehörigen Krankenhaus Huysenstift behandelt wurden. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 5 Patienten, die restlichen 58 Patienten waren verstorben. Von den insgesamt 63 Patienten waren 74,6% männlichen und 25,4% weiblichen Geschlechts. Aus einer Altersspanne von 51 bis 89 Jahren ergibt sich ein medianes Alter von 71 Jahren zum Zeitpunkt der Therapie, wobei die Mehrheit der Patienten (71,5%) über 70 Jahre alt war. Die Mehrheit der Patienten (65,1%) befand sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in einem guten AZ (ECOG 0). Die Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn lag im Mittel bei 9,3 Monaten.

Als Ursache des HCC wurde zum einen die Hepatitis-Erkrankung erfasst. Hierbei wurden die Hepatitiserkrankungen A, B und C zusammengefasst, welche insgesamt 22,3% ausmachten. Alkoholbedingte Hepatitiden waren mit 15,9% vertreten. Den Großteil stellen in dieser Arbeit mit 58,7% Hepatitiden anderer oder unklarer Ursache dar.

Die Tumorlokalisierung wurde zunächst tabellarisch mit Größe, uni- /bi- /multifokalem Auftreten sowie der jeweiligen betroffenen Seite des Leberlappens, Vorhandensein von Metastasen und darüber hinaus ggf. Z.n. Operationen erfasst. Diese Daten wurden für die statistischen Analysen weiter zusammengefasst in „unifokalen Herd ohne Metastasen, mehrere Herde ohne Metastasen, alle Herde mit Metastasen“. Den hierbei größten Anteil mit 71,4% machten zum Zeitpunkt der Erstbehandlung bereits bestehende multifokale Herde aus, eine Metastasenbildung zeigten 7,9 % der Patienten.

Insgesamt zeigten 84,1% der Patienten zu Therapiebeginn ein Erkrankungsstadium nach CHILD A, jedoch nur 20,6% auch ein Stadium nach Barcelona A. Barcelona B war mit 71,4% das am häufigsten vertretene Stadium. Ein Barcelona-Stadium C oder CHILD B bestand bei jeweils 7,9% bzw. 15,9% der Patienten.

Die Co-Morbiditäten wurden einzeln erfasst. Statistisch zusammengefasst litten 56,6% der Patienten an mehr als 4 Begleiterkrankungen (5-10 Begleiterkrankungen (46%), >10 Begleiterkrankungen (9,6%)).

Die jeweilige Behandlung der Patienten wurde zunächst einzeln erfasst und später anhand relevanter Gemeinsamkeiten zusammengefasst. Demzufolge erhielten 49,2% der Patienten eine TACE, 20,6 % eine TACE in Verbindung mit einem anderen Verfahren wie Chemotherapie (3,2%) oder SIRT (14,3%); 30,2% der Patienten erhielten ausschließlich derartige andere Verfahren.

Beobachtete Nebenwirkungen wurden eingeteilt in nicht vorhandene Nebenwirkungen bei 63,5% der Patienten, leichte Nebenwirkungen bei 25,4% und schwere Nebenwirkungen bei 11,1% der Patienten, wobei auch der Tod innerhalb von 8 Wochen unter die schweren Nebenwirkungen gezählt wurde. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde daraufhin noch in den Untergruppen des jeweiligen Tumorstadiums getrennt verglichen; so traten beispielsweise bei 20% der Patienten mit Tumorstadium Barcelona C schwere Nebenwirkungen, teilweise mit Todesfolge auf.

Merkmal	Unterteilung	N	Prozent
Geschlecht	männlich	47	74,6%
	weiblich	16	25,4%
Alter bei Therapiebeginn	50—70 Jahre	18	28,5%
	70—90 Jahre	45	71,5%
ECOG-Status	0	41	65,1%
	1	17	27%
	2	5	7,9%
Zeit zwischen ED und Therapiebeginn	Arithm. Mittel: 9,3 Monate	63	
HCC-Ursache	Hepatitis A, B, C	14	22,3%
	HCC durch Alkohol	10	15,9%
	HCC durch Alkohol und Hepatitis	2	3,2%
	HCC anderer Ursache/unbekannt	37	58,7%
Tumor-Lokalisation	Unifokal	2	3,2%
	unifokal > 3cm	7	11,1%
	unifokal m. Metastasen	4	6,3%
	bifokal ein Leberlappen	2	3,2%
	bifokal beide Leberlappen	2	3,2%
	multifokal	40	63,5%

	multifokal m. Metastasen	3	4,8%
	multifokal, Z.n. Operation	3	4,8%
Stadium CHILD	A	53	84,1%
	B	10	15,9%
Stadium Barcelona	A	13	20,6%
	B	45	71,4%
	C	5	7,9%
Begleiterkrankungen	< 5	28	44,4%
	5—10	29	46%
	>10	6	9,6%
Behandlung	Blande Embolisation	1	1,6%
	Blande Embolisation + TACE	1	1,6%
	Chemoperfusion	3	4,8%
	RFA	1	1,6%
	RFA + TACE/SIRT	4	6,3%
	SIRT	10	15,9%
	TACE	31	49,2%
	TACE + Chemotherapie	2	3,2%
	TACE + SIRT	10	15,9%
Zusammenfassung Behandlung	TACE	31	49,2%
	TACE plus andere Verfahren	13	20,6%
	andere Verfahren	19	30,2%
Pat. während Beobachtungsintervall verstorben	Nein	5	7,9%
	ja	58	92,1%
Schweregrad der Nebenwirkungen	Keine NW	40	63,5%
	Leichte NW	16	25,4%
	Schwere NW	7	11,1%

Tabelle 12: Basisdaten aller Patienten (n = 63)

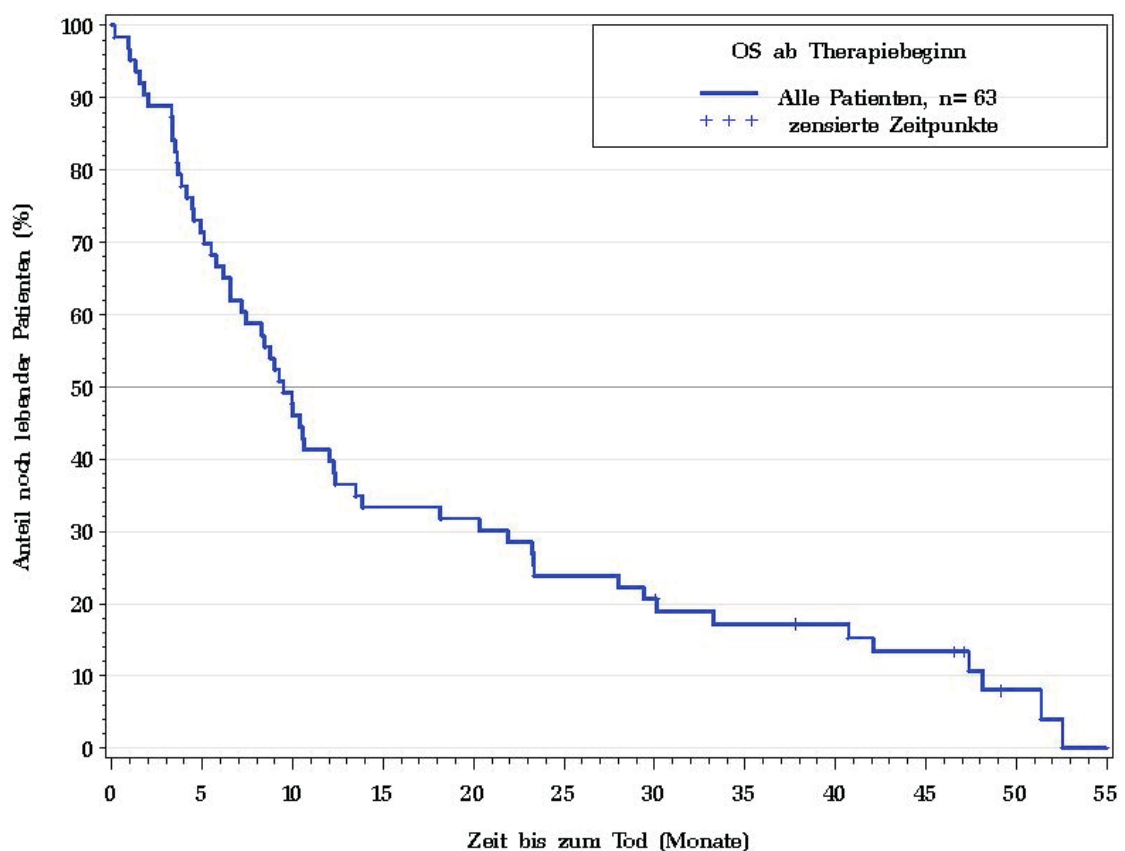
4.2 Gesamtüberleben aller Patienten

Im Folgenden werden als Ergebnis der statistischen Auswertung der Patientendaten die einzelnen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben der Patienten dargestellt.

4.2.1 Mediane Überlebenszeit, Jahresüberlebensrate

Die empirische Überlebenszeit aller Patienten (als empirische Überlebenszeit wurde in diesem Fall die tatsächlich gemessene Überlebenszeit bezeichnet: entweder die Zeit bis zum Tod oder die Zeit bis zum letzten Kontakt (falls der Patient nicht verstorben ist)) betrug im Durchschnitt 16,1 Monate (Standardabweichung 15,58) und 9,48 Monate im Median.

Die nach der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte 6-Monats- sowie 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) lag bei 67% bzw. 40%, nach zwei Jahren lebten noch 24% der Patienten. Die nach der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane Überlebenszeit (die Zeit, in der 50% der Patienten verstorben sind) beträgt somit 9,48 Monate, mit einem 95%igen Konfidenzintervall für den Median von 6,56–12,33 Monaten.



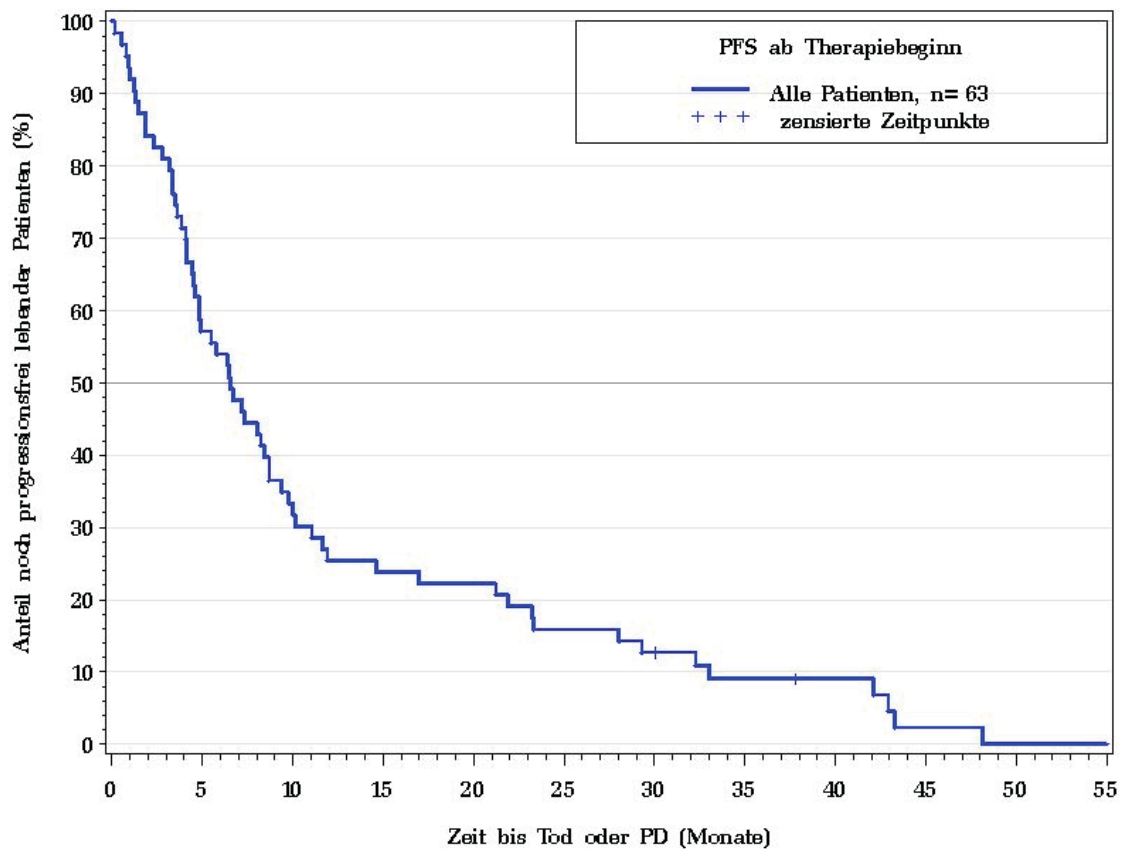
Empirische Überlebenszeit	Monate	Anzahl noch lebender Patienten	Patienten in %
	6 Monate 12 Monate 24 Monate	42 Patienten 25 Patienten 15 Patienten	66,67% 39,68% 23,81%
Empirische Überlebenszeit im Mittel	16,1 Monate		
Geschätzte Überlebenszeit nach Kaplan-Meier	% der Patienten verstorben	Monate	Konfidenzintervall
	25% 50% 75%	4,43 Monate 9,48 Monate 23,34 Monate	KI 3,48–6,56 KI 6,56–12,33 KI 12,33–40,72

Grafik 1: Gesamtüberleben ab Therapiebeginn

4.2.2 Progressionsfreies Überleben aller Patienten

Ein progressionsfreies Überleben zeigten über den gesamten Beurteilungszeitraum nur 2 Patienten, das entspricht 3,2%. Die empirische progressionsfreie Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 11,6 Monaten (Standardabweichung 12,48) und 6,5 Monaten im Median.

Die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte progressionsfreie 6-Monats sowie 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) lag bei 53,97% bzw. 25,4%, nach 2 Jahren lag diese bei 15,87%. Die nach der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 6,5 Monaten mit einem 95%igen Konfidenzintervall für den Median von 4,59–8,69 Monaten.



Empirische progressionsfreie Überlebenszeit	Monate	Anzahl noch lebender Patienten	Patienten in %
	6 Monate	34 Patienten	53,97%
	12 Monate	16 Patienten	25,4%
	24 Monate	10 Patienten	15,87%
Empirische progressionsfreie Überlebenszeit im Mittel	11,6 Monate		
Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier	% der Patienten mit Progress oder Tod	Monate	Konfidenzintervall
	25%	3,48 Monate	KI 2,3–4,59
	50%	6,52 Monate	KI 4,59–8,69
	75%	14,59 Monate	KI 8,69–23,31

Grafik 2: Progressionsfreie Überlebenszeit aller Patienten

4.3 Subgruppenanalyse aller Patienten

Im Folgenden wurden einzelne Subgruppenanalysen durchgeführt, welche herausarbeiten, ob gewisse Faktoren wie beispielsweise das Alter der Patienten, das Geschlecht, der Allgemeinzustand, der Ort der Lokalisation des Tumors, das CHILD-Pugh-Stadium, das Barcelona-Stadium oder die Stärke der Nebenwirkungen einen relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten haben. Auch innerhalb dieser Subgruppen wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse das jeweilige mediane Überleben geschätzt.

<u>Subgruppe</u>	Monate	Anzahl noch lebender Patienten	Patienten in %
<u>Alter der Patienten</u> <u>< 72 Jahre</u>	6 Monate	21 Patienten	65,63%
	12 Monate	10 Patienten	31,25%
	24 Monate	5 Patienten	15,63%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,7 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,08–12</i>
<u>Alter der Patienten</u> <u>≥ 72 Jahre</u>	6 Monate	21 Patienten	67%
	12 Monate	15 Patienten	48%
	24 Monate	10 Patienten	32,26%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,25 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–23,34</i>
<u>Männer</u>	6 Monate	13 Patienten	65,96%
	12 Monate	19 Patienten	40,43%
	24 Monate	12 Patienten	25,53%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,93 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,56–12,33</i>
<u>Frauen</u>	6 Monate	11 Patienten	68,75%
	12 Monate	6 Patienten	37,5%
	24 Monate	3 Patienten	18,75%

<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,85 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,74–23,31</i>
<u>ECOG 0 –1</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	27 Patienten 16 Patienten 9 Patienten	65,85% 39% 21,95%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,48 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,16–13,48</i>
<u>ECOG 2</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	15 Patienten 9 Patienten 6 Patienten	68,18% 40,91% 27,27%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,89 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,08–23,34</i>
<u>Barcelona A</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	11 Patienten 9 Patienten 7 Patienten	84,62% 69,23% 53,85%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>40,72 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,95–48,13</i>
<u>Barcelona B – C</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	31 Patienten 16 Patienten 8 Patienten	62% 32% 16%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,51 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,74–10,52</i>
<u>Barcelona B</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	29 Patienten 15 Patienten 7 Patienten	64,44% 33,33% 15,56%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,25 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,16–10,62</i>

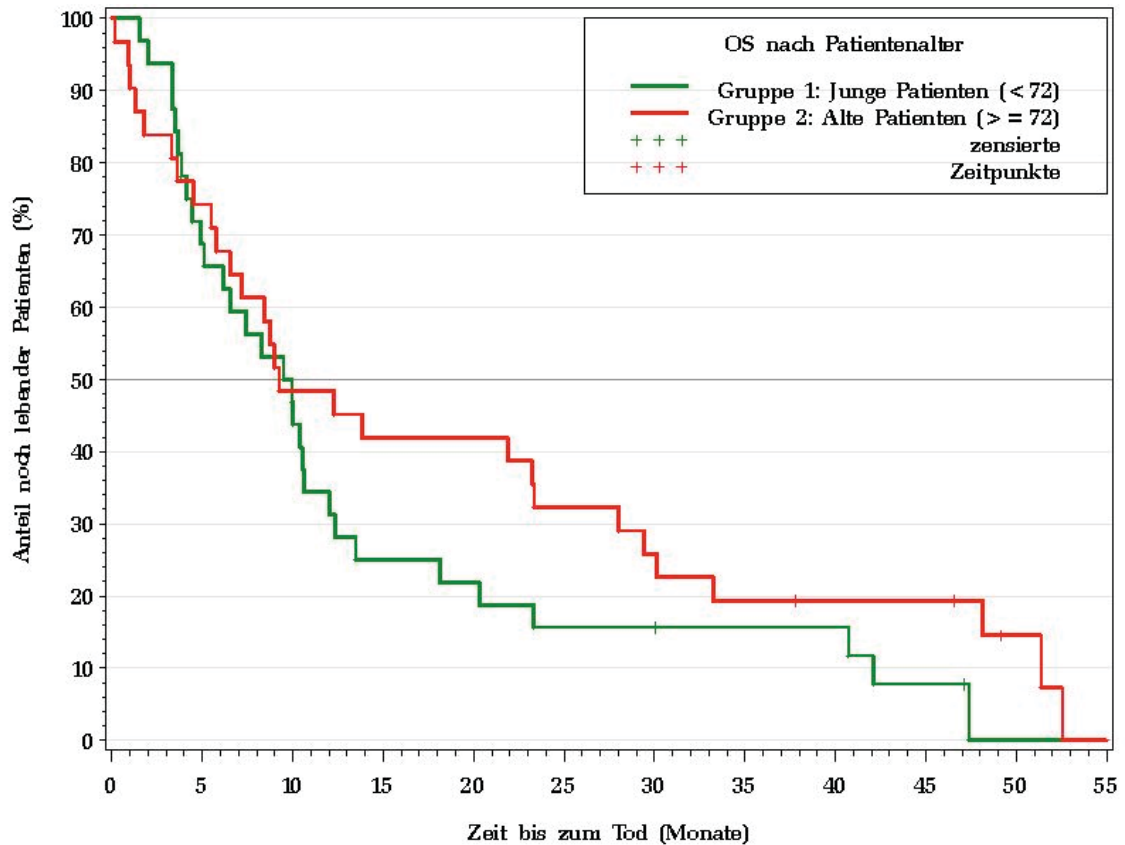
<u>Barcelona C</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	2 Patienten 1 Patient 1 Patient	40% 20% 20%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>4,52 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 1,54–30,13</i>
<u>CHILD A</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	39 Patienten 24 Patienten 14 Patienten	73,58% 45,28% 26,42%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>10,52 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,75–18,13</i>
<u>CHILD B</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	32 Patienten 1 Patient 1 Patient	30% 10% 10%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>3,48 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 1,54–6,16</i>
<u>Lokalisation nur intrahepatisch</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	5 Patienten 2 Patienten 2 Patienten	71,43% 28,57% 28,57%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,39 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 4,52–30,13</i>
<u>Lokalisation auch extrahepatisch</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	37 Patienten 23 Patienten 13 Patienten	66,07% 41,07% 23,21%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,97 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–13,48</i>
<u>Keine Nebenwirkungen</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	27 Patienten 18 Patienten 9 Patienten	67,5% 45% 22,5%

<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>10,46 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 7,18–13,84</i>
<u>Leichte Nebenwirkungen</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	14 Patienten 6 Patienten 5 Patienten	87,5% 37,5% 31,25%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,74 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,26–28,0</i>
<u>Schwere Nebenwirkungen</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	1 Patient 1 Patient 1 Patient	14,29% 14,29% 14,29%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>1,54 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 0,95–5,74</i>
<u>Beginn der Therapie innerhalb < 2 Monaten</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	20 Patienten 13 Patienten 8 Patienten	64,52% 41,94% 25,81%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,25 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,74–21,87</i>
<u>Beginn der Therapie innerhalb ≥ 2 Monaten</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	22 Patienten 12 Patienten 57 Patienten	68,75% 37,5% 21,88%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,70 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–13,84</i>

Tabelle 13: Subgruppenanalyse aller Patienten, n 63

4.3.1 Alter der Patienten

Die Überlebensrate der Patienten < bzw. \geq 72 Jahren war nach 6 Monaten mit 66% vers. 77% nahezu gleichwertig, nach einem Jahr lebten noch 31,25% der < 72-Jährigen und 48% der \geq 72-Jährigen. Die geschätzte mediane Überlebensrate betrug 9,7 bzw. 9,25 Monate. Für diesen Unterschied liegt keine statistische Signifikanz vor ($p=0,188$; Hazard-Ratio 0,69).

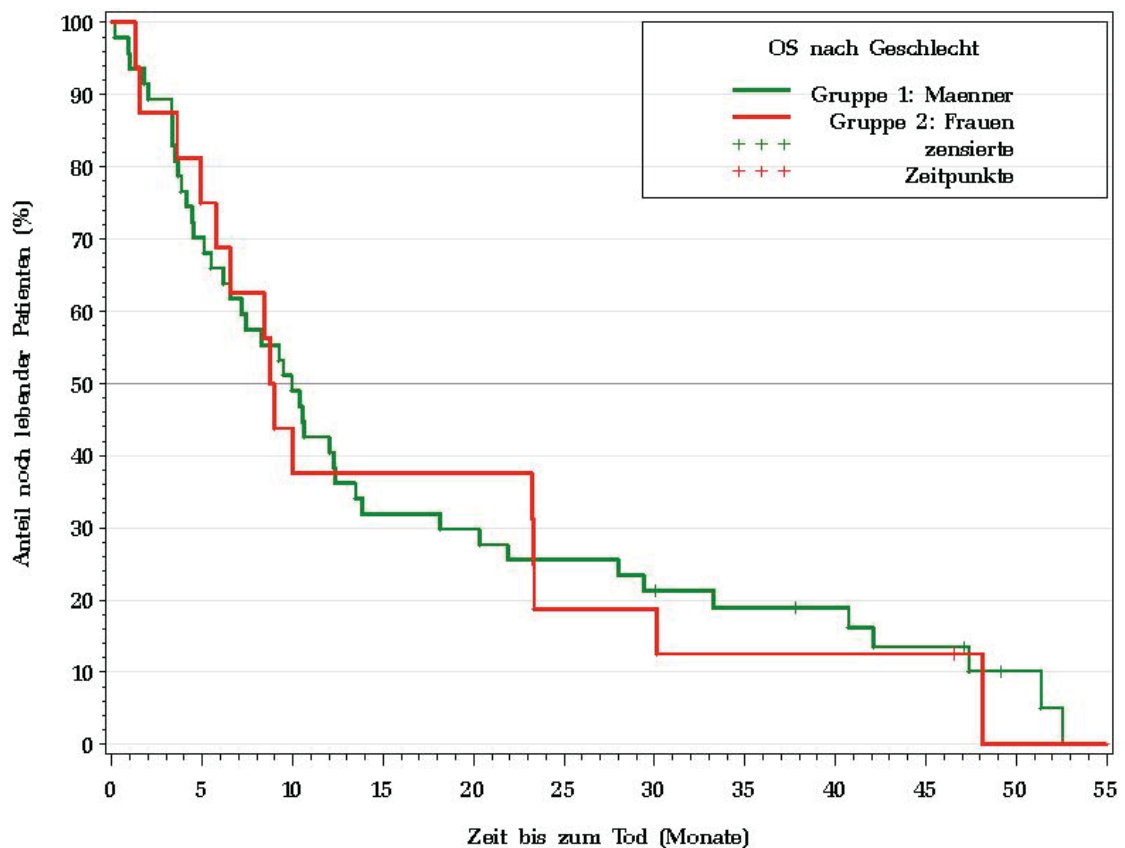


	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Alter der Patienten < 72 Jahre</u>	6 Monate	21 Patienten	65,63%
	12 Monate	10 Patienten	31,25%
	24 Monate	5 Patienten	15,63%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,7 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,08–12</i>
<u>Alter der Patienten \geq 72 Jahre</u>	6 Monate	21 Patienten	67%
	12 Monate	15 Patienten	48%
	24 Monate	10 Patienten	32,26%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,25 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–23,34</i>

Grafik 3: Vergleich der Überlebenszeit im Alter von </> 72 Jahren

4.3.2 Geschlecht der Patienten

Die ÜR der Männer betrug nach 6 Monaten 66%, die ÜR der Frauen im Vergleich 69%; nach einem Jahr lag der Unterschied bei 40% zu 38%. Das geschätzte mediane Überleben lag bei 9,9 bzw. 8,6 Monaten. Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs konnte somit bezüglich des Geschlechts kein statistisch relevanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,8$).



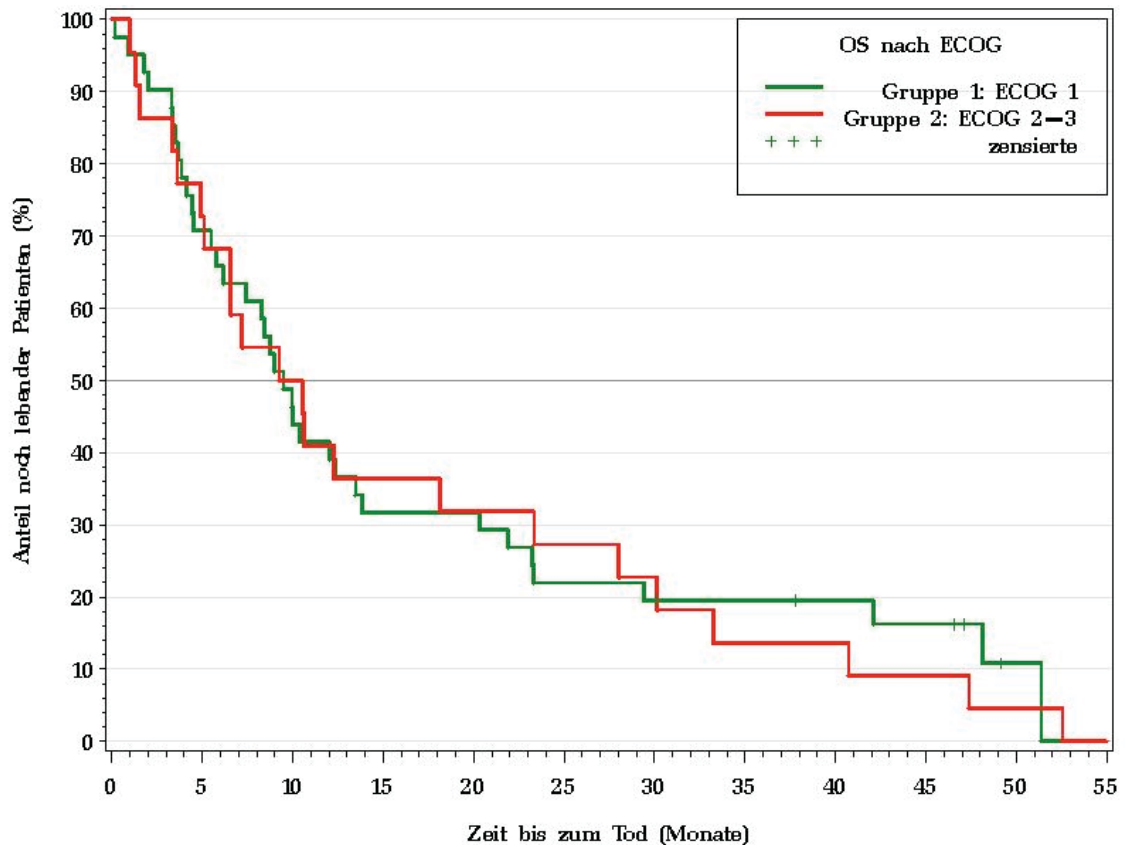
	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Männer</u>	6 Monate	13 Patienten	65,96%
	12 Monate	19 Patienten	40,43%
	24 Monate	12 Patienten	25,53%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,93 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,56–12,33</i>

<u>Frauen</u>	6 Monate	11 Patienten	68,75%
	12 Monate	6 Patienten	37,5%
	24 Monate	3 Patienten	18,75%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,85 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,74–23,31</i>

Grafik 4: Vergleich der Überlebenszeit nach Geschlecht

4.3.3 Allgemeinzustand nach ECOG

Der Allgemeinzustand der Patienten zeigte in dem Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied, nach 6 Monaten lebten noch 66% der Patienten mit ECOG 0 oder 1, 68% der Patienten mit ECOG 2 und nach einem Jahr zeigte sich ein Verhältnis mit 39% zu 41% bzw. das mediane Überleben mit 9,5 versus 9,9% ($p=0,84$).



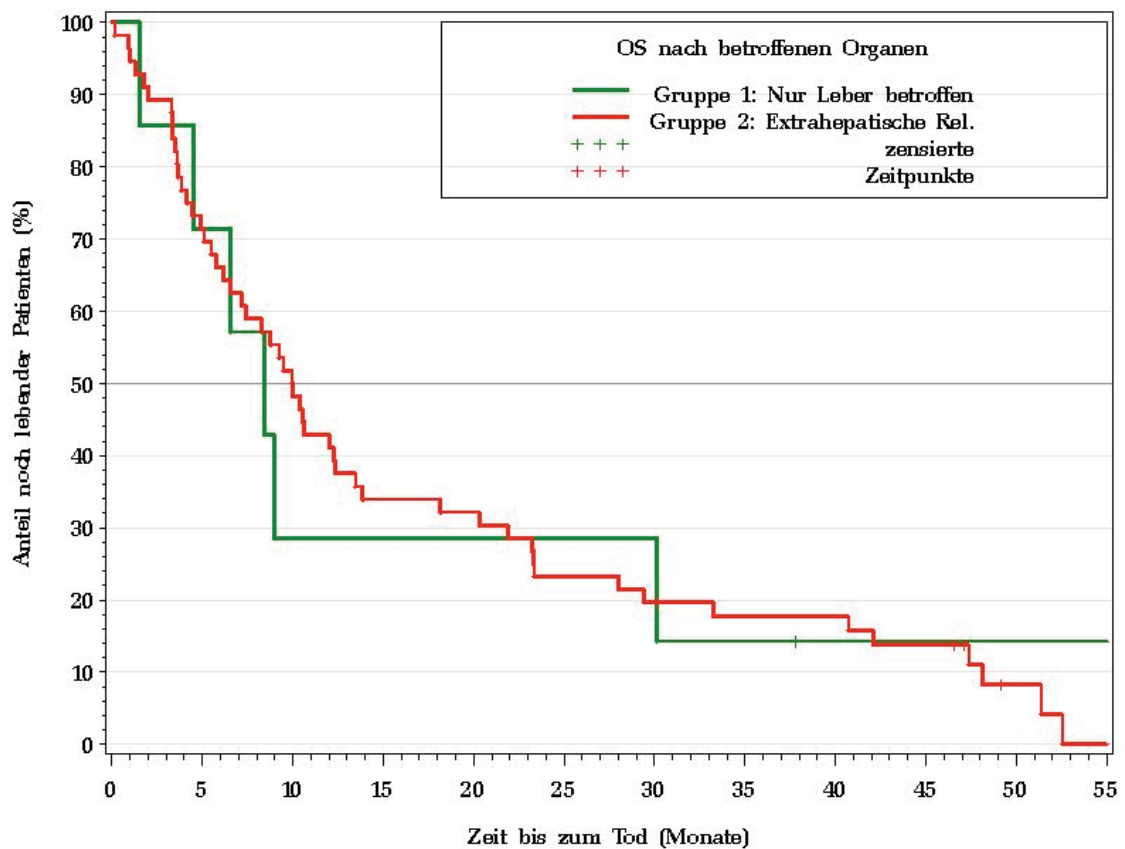
	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>ECOG 0-1</u>	6 Monate	27 Patienten	65,85%
	12 Monate	16 Patienten	39%
	24 Monate	9 Patienten	21,95%

Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier	9,48 Monate		Konfidenzintervall 6,16–13,48
<u>ECOG 2</u>	6 Monate 12 Monate 24 Monate	15 Patienten 9 Patienten 6 Patienten	68,18% 40,91% 27,27%
Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier	9,89 Monate		Konfidenzintervall 5,08–23,34

Grafik 5: Vergleich der Überlebenszeit nach Allgemeinzustand

4.3.4 Lokalisation intrahepatisch/ extrahepatisch

Bei lediglich intrahepatischer Manifestation zeigte sich eine 6-Monats-Überlebensrate von 71%; bei Patienten mit bereits extrahepatischer Manifestation betrug diese 66%. Bezüglich der 1-JÜR betrug diese bei lediglich intrahepatischer Manifestation 29% bzw. 41%. Die mediane Überlebensrate liegt bei 8,4 bzw. 10 Monaten. Auch hier gibt es mit $p=0,79$ keine statistische Relevanz.

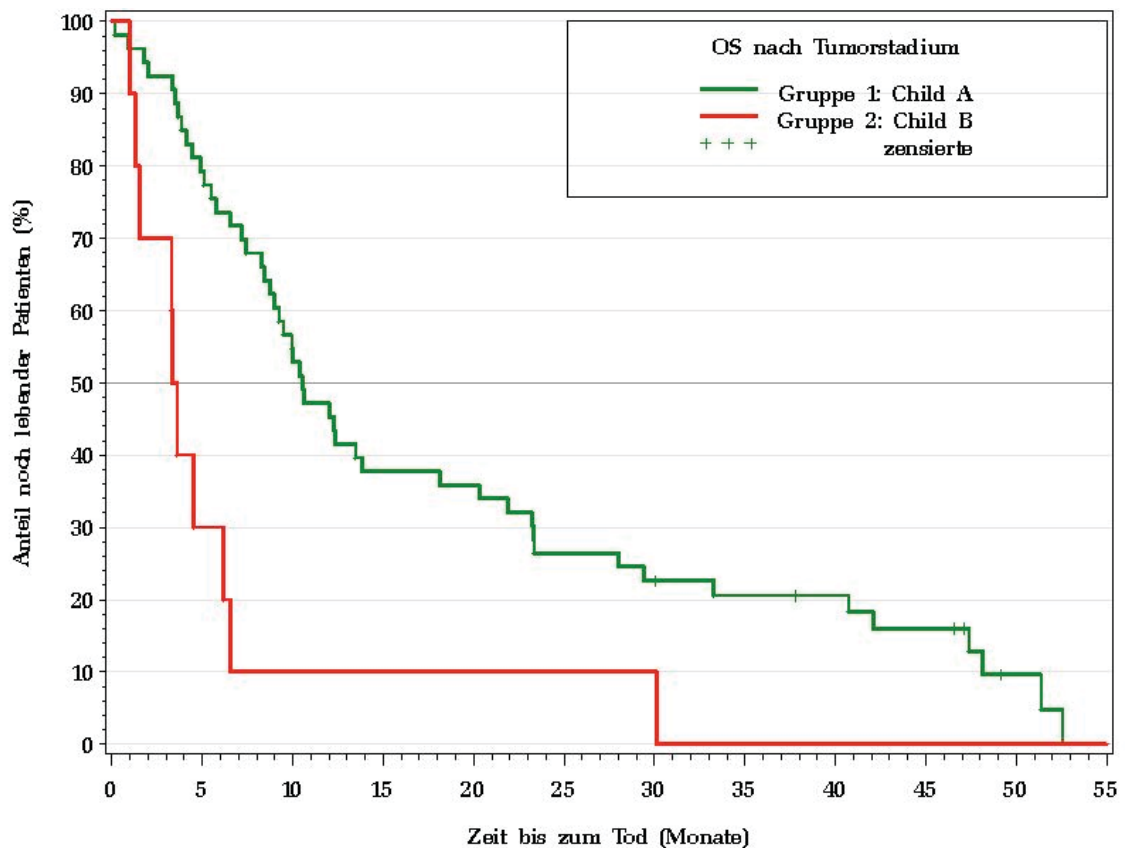


	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Lokalisation nur intrahepatisch</u>	6 Monate	5 Patienten	71,43%
	12 Monate	2 Patienten	28,57%
	24 Monate	2 Patienten	28,57%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,39 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 4,52–30,13</i>
<u>Lokalisation auch extrahepatisch</u>	6 Monate	37 Patienten	66,07%
	12 Monate	23 Patienten	41,07%
	24 Monate	13 Patienten	23,21%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,97 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–13,48</i>

Grafik 6: Vergleich der Überlebenszeit nach Tumorlokalisierung intra-/extrahepatisch

4.3.5 CHILD-Pugh-Klassifikation

Die Überlebenszeit der Patienten mit CHILD A und B divergierte statistisch deutlich ($p=0,0003$). So zeigte sich bei CHILD A-Patienten eine 6-Monats- bzw. 1-Jahres-Überlebenszeit von 74% bzw. 45%, hingegen überlebten CHILD B-Patienten die genannten Zeiträume nur zu 30% bzw. 10%. Die mediane Überlebenszeit lag bei 10,5 bzw. 3,5 Monaten.

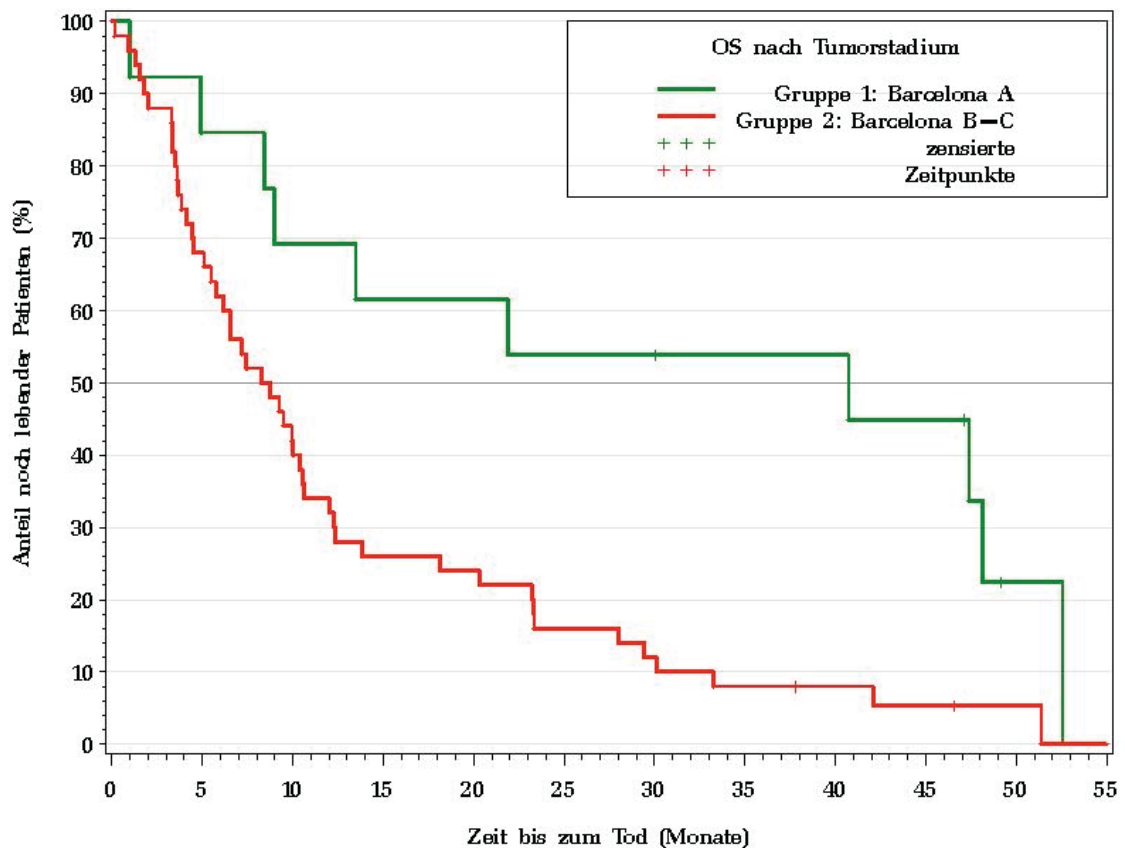


	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>CHILD A</u>	6 Monate	39 Patienten	73,58%
	12 Monate	24 Patienten	45,28%
	24 Monate	14 Patienten	26,42%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>10,52 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,75–18,13</i>
<u>CHILD B</u>	6 Monate	32 Patienten	30%
	12 Monate	1 Patient	10%
	24 Monate	1 Patient	10%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>3,48 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 1,54–6,16</i>

Grafik 7: Vergleich der Überlebenszeit anhand der CHILD-Pugh-Klassifikation

4.3.6 Barcelona-Kriterien

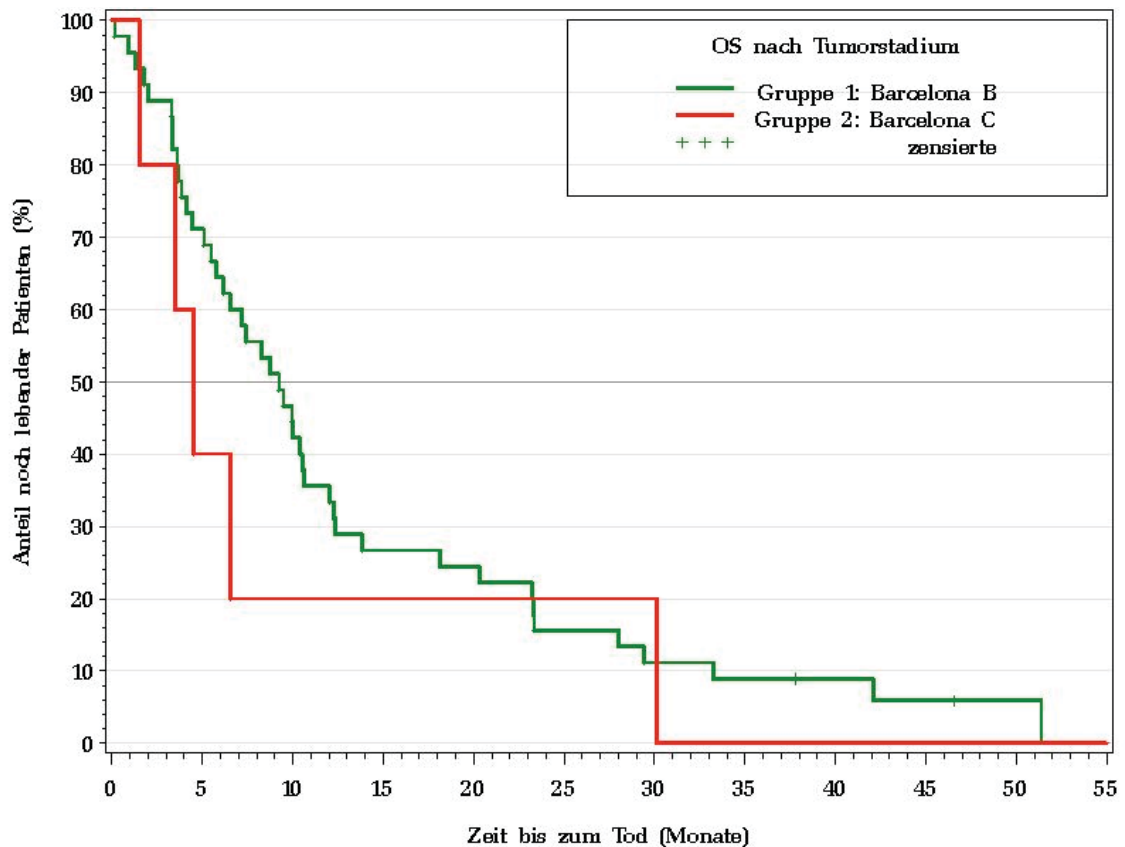
Einen statistisch signifikanten Unterschied zeigten die Überlebensraten der Patienten, wenn man sie nach Barcelona-Kriterien unterteilte. Hierfür wurde zunächst eine Unterscheidung vorgenommen zwischen Barcelona A zu Barcelona B und C. Während die Patienten mit Barcelona A-Kriterien eine 6- bzw. 12-Monats-Überlebensrate von 85% bzw. 69% zeigten, waren es bei Patienten mit Barcelona B- und C-Kriterien lediglich 62% bzw. 32%; die mediane Überlebensrate lag bei 40,7 versus 8,5 Monaten ($p=0,0031$).



	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Barcelona A</u>	6 Monate	11 Patienten	84,62%
	12 Monate	9 Patienten	69,23%
	24 Monate	7 Patienten	53,85%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>40,72 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,95–48,13</i>
<u>Barcelona B und C</u>	6 Monate	31 Patienten	62%
	12 Monate	16 Patienten	32%
	24 Monate	8 Patienten	16%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>8,51 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 5,74–10,52</i>

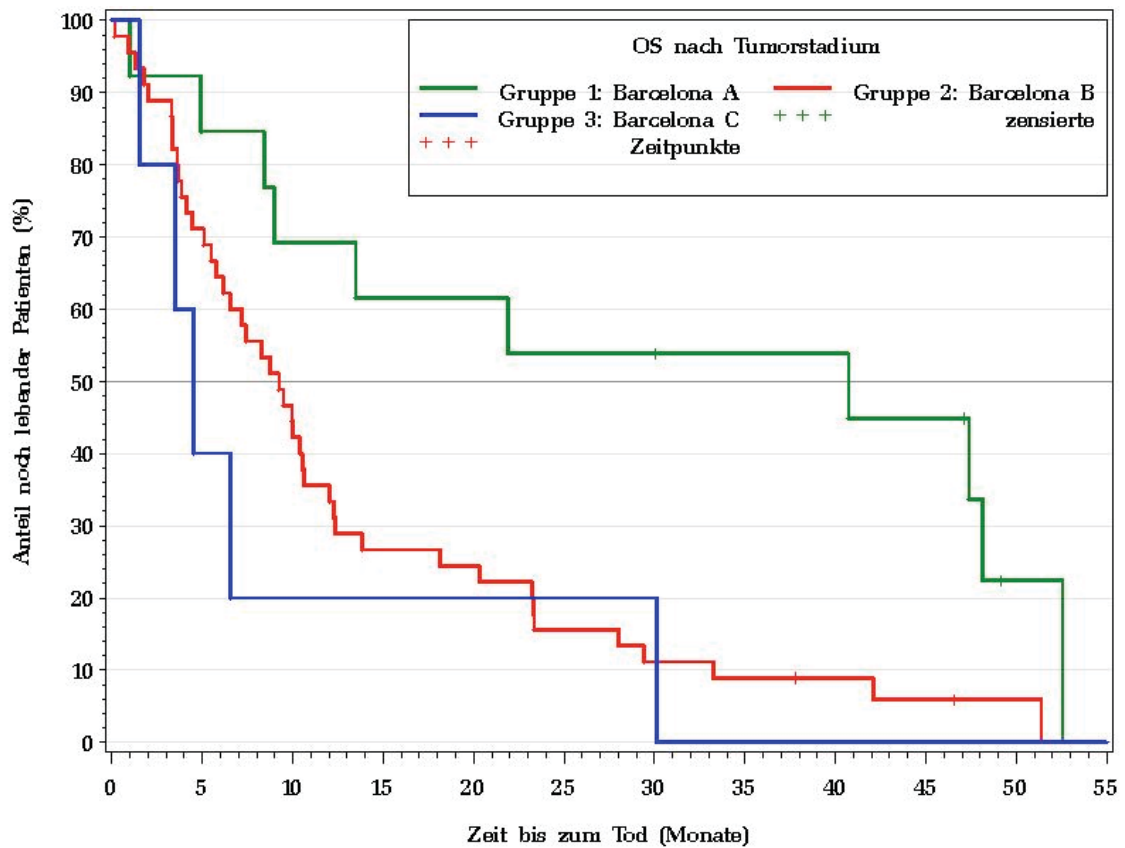
Grafik 8: Vergleich Überlebenszeit Patienten Stadium Barcelona A vs. Barcelona B und C

Eine weitere Unterteilung von Patienten mit Barcelona B- bzw. C-Kriterien zeigte, dass auch hier die 6- bzw. 12-Monats-Überlebensraten von 64% bzw. 33% zu 40% bzw. 20% deutlich divergierten. Die mediane Überlebensrate betrug 9,3 bzw. 4,5 Monate, dies zeigte sich jedoch am vorliegenden Fall als nicht statistisch signifikant, was am ehesten der geringen Patientenzahl mit Barcelona C-Kriterien geschuldet ist ($p=0,38$).



	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Barcelona B</u>	6 Monate	29 Patienten	64,44%
	12 Monate	15 Patienten	33,33%
	24 Monate	7 Patienten	15,56%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,25 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,16–10,62</i>
<u>Barcelona C</u>	6 Monate	2 Patienten	40%
	12 Monate	1 Patient	20%
	24 Monate	1 Patient	20%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>4,52 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 1,54–30,13</i>

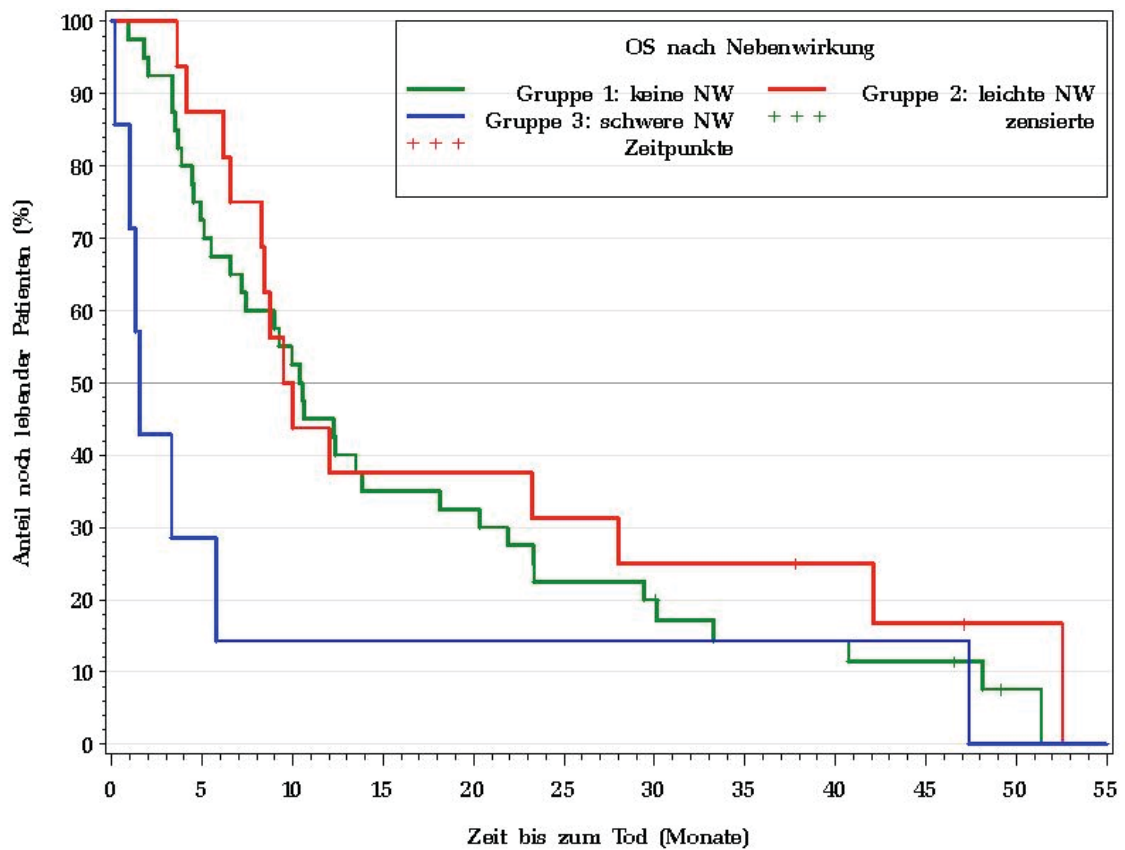
Grafik 9: Vergleich Überlebenszeit Patienten Stadium Barcelona B vs. Barcelona C



Grafik 10: Vergleich Überlebenszeit Patienten Stadium Barcelona A, B, C

4.3.7 Nebenwirkungen

Die Überlebensraten der Patienten ohne Nebenwirkungen betrug nach 6 Monaten 68%, nach 12 Monaten 45% und nach 2 Jahren 23%, die mediane Überlebenszeit betrug 10,5 Monate. Bei Patienten mit leichten Nebenwirkungen sah es ähnlich aus mit einem Überleben von 88% nach 6 Monaten, 38% nach 12 und 31% nach 2 Jahren, hier lag die mediane Überlebenszeit bei 9,7 Monaten. Einen statistisch relevanten Unterschied bildete die Patientengruppe, welche nach der Intervention schwere Nebenwirkungen zeigte. Hier lag das Gesamtüberleben bei jeweils 15%, das mediane Überleben bei 1,5 Monaten.

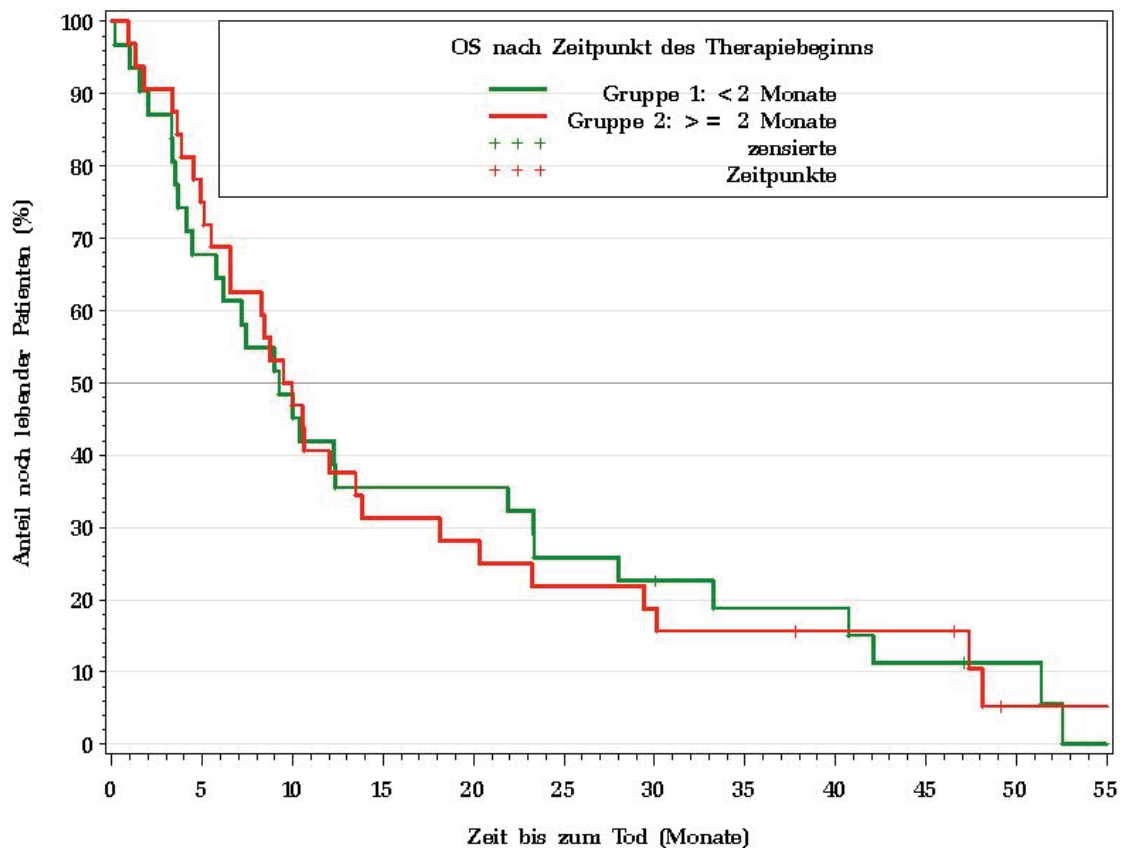


	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Keine Nebenwirkungen</u>	6 Monate	27 Patienten	67,5%
	12 Monate	18 Patienten	45%
	24 Monate	9 Patienten	22,5%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>10,46 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 7,18–13,84</i>
<u>Leichte Nebenwirkungen</u>	6 Monate	14 Patienten	87,5%
	12 Monate	6 Patienten	37,5%
	24 Monate	5 Patienten	31,25%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,74 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 8,26–28</i>
<u>Schwere Nebenwirkungen</u>	6 Monate	1 Patient	14,29%
	12 Monate	1 Patient	14,29%
	24 Monate	1 Patient	14,29%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>1,54 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 0,95–5,74</i>

Grafik 11: Vergleich Überlebenszeit Patienten nach Schwere der Nebenwirkungen

4.3.8 Zeitpunkt des Therapiebeginns ab ED der Erkrankung

Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ab der Erstdiagnose der Erkrankung lag im Durchschnitt bei 2 Monaten. Bezüglich der Überlebensrate ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, welche innerhalb der ersten 2 Monate sowie solchen, die erst nach 2 oder mehr Monaten die erste Therapie erhielten; nach einem Jahr überlebten noch 42% versus 38% der Patienten, das mediane Überleben betrug 9,3 versus 9,7 Monate ($p=0,888$).



	Monate	Noch lebende Patienten	Lebende Patienten in %
<u>Beginn < 2 Monate</u>	6 Monate	20 Patienten	64,52%
	12 Monate	13 Patienten	41,94%
	24 Monate	8 Patienten	25,81%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	9,25 Monate		<i>Konfidenzintervall 5,74–21,87</i>

<u>Beginn \geq 2 Monate</u>	6 Monate	22 Patienten	68,75%
	12 Monate	12 Patienten	37,5%
	24 Monate	57 Patienten	21,88%
<i>Mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier</i>	<i>9,70 Monate</i>		<i>Konfidenzintervall 6,52–13,84</i>

Grafik 12: Zeit zwischen ED und Therapiebeginn

4.4 Multivariate Cox-Regression

Aus den vorhandenen Daten wurde darüber hinaus eine multivariate Analyse durchgeführt, deren Ziel es war, statistisch relevante Faktoren herauszufiltern, welche einen ausschlaggebenden Unterschied im Gesamtüberleben aller ausmachen.

Diese Analysen wurden zunächst durch eine schrittweise Rückwärtsselektion aller Patienten mit Ausschluss derjenigen Faktoren mit $p > 0,5$, bzw. $p > 0,3$; $p > 0,17$; $p > 0,1$ durchgeführt und schließlich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests die statistische Signifikanz validiert.

4.4.1 Multivariate Analyse aller Patienten

Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten zeigen nach dieser Analyse drei Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Zum einen die Tumorlokalisierung, d.h. die Unterscheidung zwischen einer Tumormanifestation von lediglich einem intrahepatischen Herd vs. dem Stadium von mehr als einem Herd und allen Herden mit Metastasen. Darüber hinaus zeigten die Schwere der Nebenwirkungen nach einer lokalen Intervention einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben als auch die Anzahl an vorhandenen Begleiterkrankungen der Patienten, hier ausgehend von einer Zahl < 5 , $5-10$, > 10 Begleiterkrankungen.

Zur weiteren statistischen Differenzierung wurden jeweils die ungünstigsten Voraussetzungen (schwere Nebenwirkungen, Herde mit Metastasen, > 10 Begleiterkrankungen) herausgenommen, so dass Patienten mit leichten Nebenwirkungen mit Patienten ohne Nebenwirkungen verglichen wurden, Patienten mit 1 Herd versus Patienten > 1 Herd aber ohne Metastasen sowie Patienten mit wenigen Begleiterkrankungen (< 5) versus Patienten mit $5-10$ Begleiterkrankungen.

<u>Gruppe</u>	<u>Standard- abweichung</u>	<u>Chi-Quadrat</u>	<u>Pr>Chi- Quadrat</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>95% Hazard Konfidenz</u>
Keine NW	0,51623	11,4040	0,0007	0,175	0,064
Leichte NW	0,62151	17,1173	<0,0001	0,076	0,023
1 Herd	0,73689	9,2184	0,0024	0,107	0,025
> 1 Herd 0M	0,44827	0,0804	0,7767	0,881	0,366
< 5 Begl. E.	0,55432	3,4460	0,0634	2,798	0,944
5-10 Begl. E	0,55643	0,0905	0,7635	1,182	0,397

Tabelle 14: Multivariate Cox-Regression – Rückwärtsselektion aller Patienten nach Ausschluss aller Faktoren mit $p > 0,1$. Maximum likelihood estimates. n 63.

Hieraus folgt, dass von allen untersuchten Parametern in dem hier vorliegenden Patientengut wiederum drei Kriterien besonders hervorgehoben werden können: Patienten, welche die jeweilige Lokalintervention ohne Nebenwirkungen überstehen, Patienten mit lediglich einem Herd – unabhängig seiner Größe (und damit nicht immer äquivalent zu der Einteilung der Barcelona-Stadien) sowie Patienten mit wenigen (in diesem Fall <5) Begleiterkrankungen.

4.4.2 Multivariate Analyse von Patienten im Stadium Barcelona B

Darüber hinaus wirft eine Patientengruppe klinisch besonders relevante Fragen auf, nämlich diejenigen Patienten, welche die Barcelona B- Kriterien erfüllen, da bei ihnen eine Aussage zur Empfehlung der Durchführung derartiger Lokal-Interventionen zwar von den Leitlinien empfohlen aber nicht weiter innerhalb dieses doch teilweise heterogenen Patientengutes differenziert wird.

Gerade innerhalb dieses Patientengutes ist es aber im Rahmen der Grundversorgung wichtig, Merkmale herauszuarbeiten, welche eine Intervention rechtfertigen und sinnvoll erscheinen lassen und somit zu klären, welche Patienten mit Barcelona B- Kriterien noch am besten für eine Regionaltherapie geeignet sind und aufgrund mit Studien vergleichbarer Ergebnisse auch im Rahmen der Grundversorgung noch adäquat von einer derartigen Therapiemaßnahme profitieren können.

Daher wurden durch multivariate Analysen Unterschiede innerhalb dieser Gruppe der Patienten mit Barcelona-Stadium B herausgefiltert, welche eine valide Aussagekraft für den Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen und somit eine Grundlage für klinische Empfehlungen im Rahmen von derartigen Interventionen in der Grundversorgung liefern können.

Bezogen auf die Subgruppe der Patienten im Stadium Barcelona B zeigten zwei Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten dieser Subgruppe: die Schwere der Nebenwirkungen sowie die Anzahl der Begleiterkrankungen. Auch hier wurden wiederum die jeweils ungünstigsten Voraussetzungen (schwerste NW, > 10 Begleiterkrankungen) herausgenommen.

<u>Gruppe</u>	<u>Standard- abweichung</u>	<u>Chi-Quadrat</u>	<u>Pr>Chi- Quadrat</u>	<u>Hazard Ratio</u>	<u>95% Hazard Konfidenz</u>
Keine NW	0,65568	16,2355	<0,0001	0,071	0,020
Leichte NW	0,75542	16,8616	<0,0001	0,045	0,010
<5 Begl. E.	0,63272	0,2054	0,6504	0,751	0,217
5—10 Begl. E	0,67473	3,3409	0,0676	0,291	0,078

Tabelle 15: Multivariate Cox-Regression – Rückwärtsselektion aller Patienten im Stadium Barcelona B nach Ausschluss aller Faktoren mit $p > 0,1$. Maximum likelihood estimates. n 45.

Hieraus folgt, dass innerhalb des Patientenkollektivs der Patienten im Stadium Barcelona B zwei Kriterien eine besondere statistische Relevanz bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen: Patienten, welche die jeweilige Lokalintervention ohne Nebenwirkungen überstehen sowie Patienten mit wenigen (in diesem Fall <5) Begleiterkrankungen.

5 Diskussion

Zur Klärung der Frage, ob nicht-selektierte Patienten in der Regelversorgung einer Schwerpunktambulanz für internistische Onkologie ähnlich von einer regionalen Therapie profitieren wie sorgfältig selektierte Patienten in vergleichbaren internationalen Studien, wurde zunächst das vorgegebene Patientenkollektiv anhand retrospektiver Daten statistisch ausgewertet und kann im Folgenden anhand der Überlebenszeiten sowie des Intervalls des progressionsfreien Überlebens mit Studienergebnissen verglichen werden.

Besonders diskutiert werden müssen innerhalb dieses Vergleiches die Punkte, welche sich innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs als statistisch besonders relevant hervortaten, angeführt von dem Unterscheidungskriterium der Stadieneinteilung, in diesem Fall anhand der Barcelona-Kriterien.

5.1 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf internationale Studien

Die den Empfehlungen der S3-Leitlinien zur Regionaltherapie des HCC zugrundeliegenden Studien stammen zum einen von Llovet et al. aus dem Jahr 2002; diese im Lancet veröffentlichte, randomisierte, kontrollierte Studie zur Evaluation von TACE als Therapieoption zeigte bei insgesamt 112 (von ursprünglich 903 in Frage kommenden) Patienten eine 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensrate von 82% bzw. 63% bei der Therapie durch Chemoembolisation und eine 1- bzw. 2-JÜR bei reiner Embolisation von 75% bzw. 50%. Die 1- bzw. 2-JÜR der Kontrollgruppe lag bei 63% bzw. 27% (112). Zusätzlich beziehen sich die Leitlinien auf eine Studie von Lo et al., welche im gleichen Jahr ebenfalls eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 80 Patienten vorstellten. Die 1- bzw. 2-JÜR bei Chemoembolisation lag hier bei 57% bzw. 31%, das der Kontrollgruppe ohne Intervention bei 32% bzw. 11% (111).

Hier drängt sich zunächst die Frage auf, wie derart divergierende Ergebnisse zustande kommen. Daher ist es wichtig, sich die Art und Weise der Patientenselektion dieser Studien genauer anzusehen. So wurden beispielsweise bei der Studie von Llovet et al. von 903 in Frage kommenden Patienten nur 112 in die Studie aufgenommen und somit alle Patienten ausgeschlossen, die älter als 75 Jahre waren, an Enzephalopathie oder refraktärem Aszites litten, eine, wenn auch segmentale, Portalvenenobstruktion oder gar extrahepatische Streuung zeigten, einen portosystemischen Shunt oder andere Kontraindikationen für die Embolisation wie z.B. eine verringerte Thrombozytenzahl, eine geringe Prothrombinaktivität, eine Niereninsuffizienz, eine ausgeprägte

Atheromatose oder beispielsweise eine kardiale Ejektionsfraktion von <50% aufzeigten. Derart strenge Einschlusskriterien würden jedoch im Rahmen der Grundversorgung eine solche Therapieoption beinahe obsolet erscheinen lassen, da die meisten Patienten dieser in nicht seltenen Fällen auch nutritiv verursachten Erkrankung mindestens einen dieser Parameter erfüllen.

Es findet sich bei der Beurteilung der Wirksamkeit von lokalthérapeutischen Maßnahmen neben den für die S3-Leitlinien zugrundeliegenden darüber hinaus eine Vielzahl an Studien, welche zwar auch eine sorgfältige Vorauswahl der Patienten treffen, aber etwas weichere Einschlusskriterien ansetzen und ebenso wie Lo et al. eine 1-JÜR von 60–80% oder eine entsprechende Response-Rate erreichen, in jedem Fall aber einen klaren Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit lediglich konservativer palliativer Versorgung belegen konnten (111,115,116,118,189–195) (7,55,111,114–116,1, 181,189–201). Diesen Studien sind mehr oder weniger ähnliche Ausschlusskriterien in Bezug auf das Alter (<70), ECOG (<2), CHILD-Pugh-Stadium (A oder B) und Begleiterkrankungen gemein und sie alle fordern eine detailliertere Validierung dieser Ergebnisse im Rahmen klinischer Erprobung.

Diese Empfehlung griffen beispielsweise Tsai et al. im Jahr 2014 auf (202). Sie verzichteten weitestgehend auf die o.g. Kriterien und behandelten Patienten mit großen Leberherden > 8 cm. Ihre Studie liefert deutlich abweichende Ergebnisse mit einer 1-JÜR von 29% bzw. 14%, doch waren diese Ergebnisse im Vergleich zu einer rein symptomatischen Behandlung noch immer deutlich besser (7% bzw. 5%).

Die Überlebensrate der Gesamtheit unseres Patientenguts lag bei 66,67% für 6 Monate, 39,68% für 12 Monate und 23,81% für 2 Jahre. Die nach Kaplan-Meier geschätzte mediane Überlebenszeit lag bei 9,5 Monaten. Damit liegt das Ergebnis unseres Patientenkollektivs statistisch signifikant unter dem Durchschnitt der oben genannten Studien. Daher ist es notwendig, dieses Ergebnis in Untergruppen aufzuteilen, welche untereinander statistisch signifikante Unterschiede aufzeigten, um festzustellen, unter welchen Kriterien eine Annäherung der Überlebensraten an oben genannte Studien erfolgen kann.

Insbesondere in älteren Studien wurde häufig ein Alter von > 65 oder > 70 Jahren als Ausschlusskriterium festgelegt. Jedoch befanden sich im Rahmen unseres Patientenguts 70% der Patienten im Alter > 70 Jahre. Wie diese Untersuchung gezeigt hat, spielt das Alter zumindest innerhalb dieser Altersrange im Rahmen der Grundversorgung keine signifikante Rolle. Ebenso verhält es sich im Rahmen dieser Untersuchung mit dem Geschlecht der Patienten.

Darüber hinaus werden in Studien häufig Patienten mit ECOG ≥ 2 ausgeschlossen. Auch bei unserem Patientengut lag das Stadium ECOG 2 lediglich in 8% der Fälle vor. Es gibt kaum publizierte Daten, inwieweit sich Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand für eine derartige Intervention eignen, es schien bislang immer wahrscheinlich, dass in solchen Fällen die Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen überwiegen. Hierfür spricht auch das vorliegende Ergebnis, wonach die Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen sowie Nebenwirkungen der Therapie deutlich mit der Überlebensrate korrelieren. Diese beiden Faktoren dürften sich in aller Regel zumindest indirekt in dem Allgemeinzustand der Patienten widerspiegeln.

Betrachtet man jedoch das Gesamtüberleben, so gibt es zwei statistisch relevante Parameter, welche zu einer deutlichen Divergenz der Überlebensraten führen: Das CHILD-Pugh-Stadium bzw. die Barcelona-Kriterien.

Patienten mit Barcelona Stadium A haben eine 1-JÜR von 69% und liegen damit im Bereich der o.g. Studienergebnisse; hierin ergibt sich daher kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber gut selektierten Studienpatienten. Hieraus folgt, dass – den Empfehlungen der S3-Leitlinien folgend – das Barcelona A-Stadium ein deutliches Einschluss-Kriterium für die Durchführung von Lokaltherapien, auch im Bereich der Grundversorgung, darstellt.

Die vorliegend untersuchten Patienten im Stadium Barcelona C zeigten mit Überlebensraten von nur noch 20% deutlich schlechtere Ergebnisse. Die Barcelona C-Kriterien stellen damit im Einklang mit den S3-Leitlinien grundsätzlich ein Ausschluss-Kriterium für Lokaltherapien dar, wenngleich auch hier ein Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit „best supportive care“, wie beispielsweise an den Ergebnissen von Tsai et al. gesehen, zumindest fraglich bleibt (111,112,202). Dies erscheint insbesondere auch vor dem Hintergrund diskussionswürdig, da die meisten Patienten mit fortgeschrittenem HCC nicht an den Folgen der Metastasen, sondern an Leberversagen bzw. intrahepatischem Tumorprogress versterben, so dass eine radikale lokale Behandlungstherapie neben Sorafenib im Rahmen gut kompensierter Leberzirrhose oder Kombinationstherapien in Einzelfällen die einzig weiterführende Behandlungsalternative darstellen kann (17,145,146,203–207). Hier obliegt es vermutlich auch in Zukunft je nach ethischer und medizinischer Vertretbarkeit sowie Patientenwunsch einer genauen Einzelfallabwägung, um eine für den Patienten optimierte Behandlungsalternative auszuwählen.

Einen entscheidenden Unterschied zu den Studienergebnissen liefert in unserem Fall die Patientengruppe, welche Barcelona B-Kriterien aufweist und mit Überlebensraten von 33% nach 1 Jahr und 16% nach 2 Jahren eine deutlich geringere 1-JÜR aufweist

(vs. mind. 60—80% 1-JÜR). Innerhalb dieses Patientenkollektivs zeigt sich der größte Unterschied zwischen den Überlebensraten der Grundversorgung zu denjenigen der Studienergebnisse. Daher kann zumindest für diese Patienten eine uneingeschränkte Anwendung von Lokaltherapien nach Empfehlung der S3-Leitlinien im Rahmen der Grundversorgung nicht gelten. Wichtig bleibt nun die Unterscheidung für die Praxis, innerhalb welcher Subgruppen die Anwendung von Lokaltherapien dennoch sinnvoll erscheint.

Diesbezüglich konnten in dieser Arbeit anhand der durchgeführten multivariaten Analyse innerhalb dieser Patientengruppe zwei unabhängige Prognosefaktoren herausgearbeitet werden: wenige Begleiterkrankungen sowie eine gute Verträglichkeit der Intervention. Diese klinischen Einschlusskriterien stellen damit wichtige Entscheidungshilfen für die Praxis dar, sich für oder gegen eine Lokalintervention eines Patienten mit HCC im Stadium Barcelona B im Rahmen der Grundversorgung zu entscheiden.

5.2 Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte in einer retrospektiven Analyse untersucht werden, ob die in der Regelversorgung einer onkologischen Schwerpunktlinik versorgten Patienten mit HCC in ähnlicher Weise von einer Lokalthherapie profitierten, wie selektierte Patienten internationaler Studien, welche den Empfehlungen der S3-Leitlinien zur Therapie des HCC zugrunde liegen.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Analyse hat sich herausgestellt, dass bei der Behandlung des HCC im Rahmen der Regelversorgung eine individuelle Entscheidung mit Berücksichtigung des jeweiligen Krankheitsstadiums unerlässlich ist. Eine zusammenfassende Übertragung der Ergebnisse dieser Arbeit auf die Regelversorgung sollte daher je nach Stadium der Erkrankung in drei klinisch relevanten Gruppen erfolgen – dem Stadium der early, intermediate und progressive disease.

Im Rahmen von Frühstadien der Erkrankung, hierunter zählen Barcelona A, CHILD A, ECOG 0, gibt es keine Divergenz zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit im Vergleich zu internationalen Studien. Die Durchführung lokalthapeutischer Maßnahmen erscheint daher entsprechend den Vorgaben der S3-Leitlinien auch im Rahmen einer Regelversorgung sinnvoll.

Ebenso verhält es sich reziprok mit den Ergebnissen bezüglich Patienten im Stadium der progressive disease. Dieses Krankheitsstadium stellt im Einklang mit den S3-Leitlinien grundsätzlich ein Ausschluss-Kriterium für Lokalthapien dar. Wie bereits erläutert, obliegt es der konkreten Entscheidung im Einzelfall, nach gründlicher Abwägung ggf. individualisierte Lokalthapieoptionen im Einklang mit dem Patientenwunsch anzubieten.

Es sind insbesondere die Patienten im Stadium der intermediate disease, welche eine Herausforderung darstellen, wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine lokale Therapieoption versus rein palliativer Maßnahmen geht. Verallgemeinernde Empfehlungen lassen sich hier kaum treffen, da gerade in der Regelversorgung viel von einer individuellen Entscheidung abhängt. Diese bestimmt, wann die Durchführung einer interventionellen Maßnahme über eine verlängerte Lebenszeit oder einen Nicht-Gewinn unter dem Einkauf vieler Nebenwirkungen entscheidet. Hinzu treten im Einzelfall insbesondere bei dem typischen Patientengut im Rahmen der Grundversorgung noch weitere, nicht klar statistisch evaluierbare Parameter wie beispielsweise eine individuell abzuwägende Compliance-Bereitschaft der Patienten.

Grundsätzlich kann aber nach den im Rahmen dieser Untersuchung evaluierten Ergebnissen gesagt werden, dass eine geringe Anzahl von Begleiterkrankungen sowie eine gute Verträglichkeit der Lokalintervention deutlich für die Durchführung lokaltherapeutischer Maßnahmen nach den Grundsätzen der S3-Leitlinien bei Patienten mit HCC im Stadium einer intermediate disease sprechen.

6 Zusammenfassung

Es existiert kein einheitliches Therapieschema für Patienten mit HCC, die für eine chirurgische Behandlung nicht geeignet sind. In den letzten Jahren hat sich die Lokalthherapie als eine ernstzunehmende Alternative zu chirurgischen oder systemischen Behandlungsverfahren insbesondere im Bereich der so häufig bei HCC auftretenden Palliativmedizin durchgesetzt – sowohl im Bereich der Primärtumoren als auch im Bereich von Lebermetastasen.

Die Überlebenszeit nach einer lokalthérapeutischen Maßnahme wird von vielen Faktoren beeinflusst, insbesondere vom Tumorstadium (Größe und intrahepatische Ausdehnung), dem Tumortyp, einer Tumorinfiltration portaler Venen, von der Leberfunktion (CHILD-Pugh-Stadium), vom lokalen Ansprechen sowie deren Verträglichkeit. Daher ist die Indikation zur Lokalthherapie stets eine individuelle Entscheidung, bei der prospektierter Lebenszeitgewinn und zu erwartende Lebensqualität zu berücksichtigen sind (116–118).

Insbesondere im Bereich der Grundversorgung ist man häufig gezwungen, ein mitunter zu Studienselektionen sehr unterschiedliches Patientenkollektiv zu behandeln. Doch darf man insbesondere vor dem Hintergrund „primum nil nocere“ deshalb auf eine Patientenselektion nicht gänzlich verzichten, insbesondere wenn unter dem Einkauf von massiven Nebenwirkungen kein Überlebensvorteil erreicht werden kann.

Auch wenn – wie diese Untersuchungen gezeigt haben – unter Beachtung gewisser Subgruppenmerkmale kein so strenges Maß an die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit lokal-interventioneller Maßnahmen gelegt werden muss wie in internationalen renommierten Studien, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, so wird doch auch weiterhin ein Gros der lokal-interventionellen Maßnahmen dem Patientengut mit early oder besonders sorgfältig ausgewählten intermediate-state disease vorbehalten sein.

Gerade in diesem Bereich der Grundversorgung, in dem sorgfältig selektionierte Patienten, welche alle Einschlusskriterien erfüllen, eine Rarität darstellen, ist es umso wichtiger, dass individuelle Faktoren in die Entscheidung für oder gegen eine Lokalthherapie einfließen.

Diese Arbeit hat anhand des sehr heterogenen Patientenkollektivs innerhalb von Patienten im Stadium Barcelona B gezeigt, dass neben einer individuellen Compliance-Bereitschaft der Patienten weitere Faktoren wie Begleiterkrankungen und die jeweilige Verträglichkeit der Maßnahme wichtige Kriterien zur Abwägung für oder gegen die jeweilige Therapieoption darstellen.

Es wird auch in der Zukunft eine große Herausforderung darstellen und bedarf noch vieler weiterer Studien, einzelne Parameter herauszuarbeiten, welche auch innerhalb eines relativen unselektionierten Patientengutes, insbesondere im Stadium der intermediate disease, valide prognostische Parameter für ein verbessertes Überleben und damit eine Entscheidungshilfe für die jeweilige Therapieoption bedeuten.

Diese Herausforderung richtet sich neben aktiver klinischer und experimenteller Forschung insbesondere auch an die Multidisziplinarität bei der Behandlung des HCC, die Hepatologen, Chirurgen, (interventionelle) Radiologen und Onkologen involviert, fordert und – in der Hoffnung auf ein besseres Outcome – zusammenführt.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5–S16.
2. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clinics in Liver Disease*. 2005 May;9(2):191–211.
3. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1752–63.
4. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557–76.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005 Apr;55(2):74–108.
6. Sawatzki M, Semela D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. *Tumor Diagnostik und Therapie*. 2012;(09/2012):33.
7. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Seminars in Liver Disease*. 2010 Feb;30(1):61–74.
8. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 1999 Mar 11;340(10):745–50.
9. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Annals of Internal Medicine*. 2003 Nov 18;139(10):817–23.
10. Greten TF, Manns MP. Das hepatozelluläre Karzinom: Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. Bremen; London; Boston: Uni-Med Verlag Ag; 2008. 94 p.
11. Hiddemann W, Bartram CR. *Die Onkologie*. Heidelberg: Springer; 2010. 858 p.
12. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1992 May;15(5):948–63.
13. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2007 Jul;4(7):424–32.
14. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus Sorafenib. *Radiology*. 2012 May;263(2):590–9.
15. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong S-C, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007 Jan 21;13(3):414–20.
16. Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nagahama H, Nakasuka H, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepato-Gastroenterology*. 1997

Feb;44(13):251–7.

17. Yoo D-J, Kim KM, Jin Y-J, Shim JH, Ko G-Y, Yoon H-K, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan;26(1):145–54.
18. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. Hepatitis B e-Antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 18;347(3):168–74.
19. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006 Jan 4;295(1):65–73.
20. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2005 Feb;42(2):218–24.
21. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007 Aug;46(2):430–5.
22. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1740–5.
23. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorríos NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003 Mar;37(3):520–7.
24. Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, et al. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver*. 2000 Jul;20(4):312–8.
25. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011 Sep 22;365(12):1118–27.
26. Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Current Molecular Medicine*. 2003 Sep;3(6):573–88.
27. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature Reviews Cancer*. 2006 Sep;6(9):674–87.
28. Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Seminars in Liver Disease*. 2005;25(2):212–25.
29. Thomas MB, Abbruzzese JL. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Nov 1;23(31):8093–108.
30. Schmoll H-J. *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer; 2006. 1074 p.

31. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klempnauer J, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2002 Jul;16(9):935–42.
32. Plentz RR, Schlegelberger B, Flemming P, Gebel M, Kreipe H, Manns MP, et al. Telomere shortening correlates with increasing aneuploidy of chromosome 8 in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005 Sep;42(3):522–6.
33. Senderowicz AM. Novel small molecule cyclin-dependent kinases modulators in human clinical trials. *Cancer Biology and Therapy*. 2003 Aug;2(4 Suppl 1):S84–95.
34. Wu T. Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2006 Feb;32(1):28–44.
35. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980 Jul 15;46(2):372–9.
36. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1992 Oct;175(4):299–305.
37. Parkin DM, Ohshima H, Srivatanakul P, Vatanasapt V. Cholangiocarcinoma: epidemiology, mechanisms of carcinogenesis and prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1993 Dec;2(6):537–44.
38. Leibach WK. A 25-year follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996 May;29(5):446–58.
39. Lee FI, Smith PM, Bennett B, Williams DM. Occupationally related angiosarcoma of the liver in the United Kingdom 1972-1994. *Gut*. 1996 Aug;39(2):312–8.
40. Yamasaki S. TNM classification of liver cancer] *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer and Chemotherapy*. 1997 Jul;24(9):1175–82.
41. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer*. 2000 Dec 1;89(11):2266–73.
42. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease*. 1999;19(3):329–38.
43. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004 Dec;40(6):1396–405.
44. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011 Mar;53(3):1020–2.

45. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic livers. A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *American Journal of Clinical Pathology*. 1996 Jan;105(1):65–75.
46. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S126–132.
47. Trojan J, Raedle J, Zeuzem S. Serum tests for diagnosis and follow-up of hepatocellular carcinoma after treatment. *Digestion*. 1998 Jul;59 Suppl 2:72–4.
48. Volk ML, Hernandez JC, Su GL, Lok AS, Marrero JA. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*. 2007;3(2):79–87.
49. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005 Nov;42(5):1208–36.
50. Baron RL, Brancatelli G. Computed tomographic imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S133–143.
51. Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S144–152.
52. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003 Oct;38(4):1034–42.
53. Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):S277–S282.
54. Song T-J, Ip EWK, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S248–260.
55. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
56. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999 Dec;30(6):1434–40.
57. Kneuert PJ, Cosgrove DP, Cameron AM, Kamel IR, Geschwind J-FH, Herman JM, et al. Multidisciplinary management of recurrent hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012 Apr;16(4):874–81.
58. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2011 Oct;17 Suppl 2:98–108.
59. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien P-A. Transarterial

chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2006 Nov;6(11):2644–50.

60. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008 Dec;8(12):2547–57.

61. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008 Sep;48(3):819–27.

62. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012 Jan;13(1):e11–22.

63. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation - a clinical and histological examination. *Clinical Transplantation*. 2006 Dec;20(6):695–705.

64. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2005 Sep;11(9):1117–26.

65. Head HW, Dodd GD 3rd. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S167–178.

66. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004 Dec;40(6):1352–60.

67. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S159–166.

68. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, Schöffski P. *Kompandium Internistische Onkologie: Teil 2: Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren, Spezielle Therapiemodalitäten, Regionale Chemotherapie, Notfälle*. Auflage: 2 1997. Korr. Nachdruck. Berlin u.a.: Springer; 1997. 2172 p.

69. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm.

Gastroenterology. 2004 Dec;127(6):1714–23.

70. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. Gut. 2005 Aug;54(8):1151–6.

71. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005 Jul;129(1):122–30.

72. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology. 2002 May;223(2):331–7.

73. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology. 2003 Jul;228(1):235–40.

74. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009 Feb;49(2):453–9.

75. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? Hepatology (Baltimore, Md.). 2008 Jan;47(1):82–9.

76. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.5.2.4. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.

77. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.5.2.2. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.

78. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.5.2.3. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf,

Zugriffsdatum: 18.04.2018.

79. Lin S-M. Local Ablation for Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. *Liver Cancer*. 2013 Apr;2(2):73–83.
80. Sohn W, Choi MS, Cho JY, Gwak G-Y, Paik Y-H, Lee JH, et al. Role of Radiofrequency Ablation in Patients with Hepatocellular Carcinoma who undergo prior Transarterial Chemoembolization: Long-Term Outcomes and Predictive Factors. *Gut and Liver*. 2014 Sep;8(5):543–51.
81. Ni J-Y, Liu S-S, Xu L-F, Sun H-L, Chen Y-T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013 Jun 28;19(24):3872–82.
82. Di Costanzo GG, Francica G, Pacella CM. Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives. *World Journal of Hepatology*. 2014 Oct 27;6(10):704–15.
83. Pacella CM, Francica G, Di Costanzo GG. Laser Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma. *Radiology Research and Practice [Internet]*. 2011 [cited 2015 Nov 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236316/>.
84. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Farella N, Catalano O, Cusati B, et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. *European Journal of Ultrasound: Official Journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. 2000 Jun;11(3):181–8.
85. Pacella CM, Bizzarri G, Francica G, Bianchini A, De Nuntis S, Pacella S, et al. Percutaneous laser ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma with small tumors: analysis of factors affecting the achievement of tumor necrosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2005 Nov;16(11):1447–57.
86. Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Influence of ablative margin on local tumor progression and survival in patients with HCC ≤ 4 cm after laser ablation. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*. 2012 May 1;53(4):394–400.
87. Pacella CM, Francica G, Di Lascio FML, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jun 1;27(16):2615–21.
88. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*. 2013 Nov 21;19(43):7515–30.
89. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous Tumor Ablation Tools: Microwave, Radiofrequency, or Cryoablation—What should you use and why? *Radiographics*. 2014 Sep;34(5):1344–62.
90. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT. Radiofrequency versus

- microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):132–9.
91. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2009 Jun;38(3):135–43.
92. Andreano A, Brace CL. A comparison of direct heating during radiofrequency and microwave ablation in ex vivo liver. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2013 Apr;36(2):505–11.
93. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ. The biological application of focused ultrasonic waves. *Science (New York, N.Y.)*. 1942 Jul 31;96(2483):119–20.
94. Hynynen K, Damianou C, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF. The feasibility of using MRI to monitor and guide noninvasive ultrasound surgery. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1993;19(1):91–2.
95. Cline HE, Hynynen K, Watkins RD, Adams WJ, Schenck JF, Ettinger RH, et al. Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation. *Radiology*. 1995 Mar;194(3):731–7.
96. Okada A, Murakami T, Mikami K, Onishi H, Tanigawa N, Marukawa T, et al. A case of hepatocellular carcinoma treated by MR-guided focused ultrasound ablation with respiratory gating. *Magnetic Resonance in Medical Sciences: MRMS: an official journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2006 Oct;5(3):167–71.
97. Wijlemans JW, Bartels LW, Deckers R, Ries M, Mali WPTM, Moonen CTW, et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU) ablation of liver tumours. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*. 2012;12:387–94.
98. Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N, Freundlich D, Kopelman D. Noninvasive thermal ablation of hepatocellular carcinoma by using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):242–247.
99. Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003 Jan;36(1):63–7.
100. Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1993 Nov;18(5):1121–6.
101. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001 Oct;34(4 Pt 1):707–13.
102. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of

- evaluation practices and complication rates. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997 Nov;32(11):1168–73.
103. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):441–51.
104. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):655–61.
105. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *The American Journal of Pathology*. 1954 Oct;30(5):969–77.
106. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003 Jun;9(6):557–63.
107. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Annals of Surgery*. 2008 Oct;248(4):617–25.
108. S3-Leitlinie zum HCC [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.
109. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.5.3.1. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.
110. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.5.3.2. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.
111. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized

- controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002 May;35(5):1164–71.
112. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734–9.
113. Cutsem EV, Vogl TJ, Orsi F, Sobrero A. *Locoregional Tumor Therapy*. Heidelberg: Springer; 2014. 163 p.
114. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology*. 2007 Mar;46(3):474–81.
115. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2010 Feb;33(1):41–52.
116. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A 4-year study of 127 French patients. *Cancer*. 1994 Jul 1;74(1):16–24.
117. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer*. 1995 May 15;75(10):2427–34.
118. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival? *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2004 Mar;176(3):375–85.
119. Laurent A, Wassef M, Chapot R, Houdart E, Merland J-J. Location of vessel occlusion of calibrated tris-acryl gelatin microspheres for tumor and arteriovenous malformation embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2004 May;15(5):491–6.
120. Yamamoto A, Imai S, Kobatake M, Yamashita T, Tamada T, Umetani K. Evaluation of tris-acryl gelatin microsphere embolization with monochromatic X Rays: comparison with polyvinyl alcohol particles. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2006 Nov;17(11 Pt 1):1797–802.
121. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Vigna PD, Poretti D, Orgera G, et al. Bland Embolization in Patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2010 Jun 1;33(3):552–9.
122. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*. 1965 Jan;93:200–8.

123. Dawson LA, McGinn CJ, Lawrence TS. Conformal chemoradiation for primary and metastatic liver malignancies. *Seminars in Surgical Oncology*. 2003;21(4):249–55.
124. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):52–64.
125. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y-microspheres in man: review of four explanted whole livers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004 Dec 1;60(5):1552–63.
126. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2006 Aug;29(4):522–9.
127. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S194–205.
128. Risse JH, Grünwald F, Kersjes W, Strunk H, Caselmann WH, Palmedo H, et al. Intraarterial HCC therapy with I-131-Lipiodol. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2000 Feb;15(1):65–70.
129. Fleming CJ, Andrews JC, Wiseman GA, Gansen DN, Roberts LR. Hepatic vein tumor thrombus as a risk factor for excessive pulmonary deposition of microspheres during TheraSphere-therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2009 Nov;20(11):1460–3.
130. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995 Nov 1;33(4):919–24.
131. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer Journal (Sudbury, Mass)*. 2010 Apr;16(2):163–75.
132. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: an European evaluation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011 Sep 2;54(3):868–78.
133. Requarth J. Image-guided palliative care procedures. *Surgical Clinics of North America*. 2011 Apr;91(2):367–402, ix.
134. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008 Jan;47(1):71–81.
135. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Iñarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot

randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015 Jun;35(6):1715–21.

136. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Journal of Surgical Oncology*. 2006 Dec 1;94(7):572–86.

137. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009 Aug;9(8):1920–8.

138. Iñarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI, D'Avola D, Rodriguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2010 Aug;21(8):1205–12.

139. Kennedy AS, Ball DS, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell D, Drooz A, et al. Safety and efficacy of radioembolization in elderly (≥ 70 Years) and younger patients with unresectable liver-dominant colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2015 Nov 2.

140. Golfieri R, Bilbao JI, Carpanese L, Cianni R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly vs. younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2013 Oct;59(4):753–61.

141. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010 Nov;52(5):1741–9.

142. S3-Leitlinie zum HCC. Empfehlung 3.6.1. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.

143. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):614–6.

144. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 May 21;100(10):698–711.

145. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of

- sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2009 Jan;10(1):25–34.
146. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
147. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006 Sep 10;24(26):4293–300.
148. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, Ferrer DB, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer*. 1992 Aug 1;70(3):585–90.
149. Bazargan-Hejazi S, Bazargan M, Hardin E, Bing EG. Alcohol use and adherence to prescribed therapy among under-served Latino and African-American patients using emergency department services. *Ethnicity and Disease*. 2005;15(2):267–75.
150. Braithwaite RS, McGinnis KA, Conigliaro J, Maisto SA, Crystal S, Day N, et al. A temporal and dose-response association between alcohol consumption and medication adherence among veterans in care. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2005 Jul;29(7):1190–7.
151. Rohsenow DJ, Colby SM, Monti PM, Swift RM, Martin RA, Mueller TI, et al. Predictors of compliance with naltrexone among alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2000 Oct;24(10):1542–9.
152. Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S232–241.
153. Mohr L, Geissler M, Blum HE. Gene therapy for malignant liver disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2002 Feb;2(2):163–75.
154. Mohr L, Yeung A, Aloman C, Wittrup D, Wands JR. Antibody-directed therapy for human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):225–231.
155. Pei Z, Chu L, Zou W, Zhang Z, Qiu S, Qi R, et al. An oncolytic adenoviral vector of Smac increases antitumor activity of TRAIL against HCC in human cells and in mice. *Hepatology (Baltimore Md.)*. 2004 May;39(5):1371–81.
156. Shinozaki K, Ebert O, Woo SLC. Eradication of advanced hepatocellular carcinoma in rats via repeated hepatic arterial infusions of recombinant VSV. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005 Jan;41(1):196–203.
157. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1992

Jul;16(1):132–7.

158. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2010 Apr;51(4):1274–83.

159. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009 Aug;15(8):859–68.

160. Von Weizsäcker F, Allgaier HP, Blum HE. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Praxis* (Bern 1994). 2002 Aug 28;91(35):1393–5.

161. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S108–112.

162. Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: Conference proceedings. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2004 Dec;40(6):1465–73.

163. Boese-Landgraf J, Gallkowski, Uwe, Layer, Günter, Schalhorn, Andreas. *Regionale Tumorthherapie*. Berlin; Heidelberg: Springer; 2013.

164. Fobbe F, Boese-Landgraf J, Chen Y, Reichel M, Schmoll E, Wolf KJ. Intra-arterial injection of pethidine for treatment of pain in chemoembolization of the liver. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 1994 Aug;161(2):168–70.

165. Edlund YA, Mollstedt BO, Ouchterlony O. Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the gallbladder and liver. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1959 May 15;116(5-6):461–76.

166. Chuang VP, Wallace S, Soo CS, Charnsangavej C, Bowers T. Therapeutic Ivalon embolization of hepatic tumors. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1982 Feb;138(2):289–94.

167. Allison DJ, Jordan H, Hennessy O. Therapeutic embolisation of the hepatic artery: a review of 75 procedures. *The Lancet*. 1985 Mar 16;1(8429):595–9.

168. D’Orsi CJ, Ensminger W, Smith EH, Lew M. Gas-forming intrahepatic abscess: a possible complication of arterial infusion chemotherapy. *Gastrointestinal Radiology*. 1979 Apr 15;4(2):157–61.

169. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L’Herminé C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR. American Journal of Roentgenology*. 1999 Jan;172(1):59–64.

170. Katsushima S, Inokuma T, Oi H, Okamura J, Higashi T, Takeuchi R, et al. Acute

- hepatic failure following transcatheter arterial embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion*. 1997;58(2):189–95.
171. Allison DJ, Fletcher DR, Gordon-Smith EC. Therapeutic arterial embolisation of the spleen: a new cause of free intraperitoneal gas. *Clinical Radiology*. 1981 Nov;32(6):617–21.
172. Rankin RN. Gas formation after renal tumor embolization without abscess: a benign occurrence. *Radiology*. 1979 Feb;130(2):317–20.
173. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional Radiology*. 2007 Feb;30(1):6–25.
174. S3-Leitlinie zum HCC, Empfehlung 3.5.3.3. [Internet]. Available from: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032 - 053 OL, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OL1_S3_Hepatozelluläres_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-verlaengert.pdf, Zugriffsdatum: 18.04.2018.
175. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207–14.
176. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
177. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009 Jan;45(2):228–47.
178. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009 Feb 1;115(3):616–23.
179. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006 May;42(8):1031–9.
180. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*. 2001 Sep;35(3):421–30.
181. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Journal of Hepatology*. 2013 Jun;58(6):1181–7.

182. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghmai V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010 Mar 17;303(11):1062–9.
183. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *Journal of Hepatology*. 2011 Dec;55(6):1309–16.
184. Shim JH, Lee HC, Kim S-O, Shin YM, Kim KM, Lim Y-S, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):708–18.
185. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*. 2010 Feb;30(1):52–60.
186. Hunt SJ, Yu W, Weintraub J, Prince MR, Kothary N. Radiologic monitoring of hepatocellular carcinoma tumor viability after transhepatic arterial chemoembolization: estimating the accuracy of contrast-enhanced cross-sectional imaging with histopathologic correlation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2009 Jan;20(1):30–8.
187. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, Kornezos I, Matsaidonis D. Contrast-enhanced ultrasonography of hepatocellular carcinoma after chemoembolisation using drug-eluting beads: a pilot study focused on sustained tumor necrosis. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2010 Oct;33(5):1022–7.
188. Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: log rank test. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2007;132 Suppl 1:e39–41.
189. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):179–188.
190. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *Journal of Hepatology*. 2012 Jun;56(6):1330–5.
191. Park S-Y, Kim JH, Yoon H-J, Lee I-S, Yoon H-K, Kim K-P. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical Radiology*. 2011 Apr;66(4):322–8.
192. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003 Feb;37(2):429–42.
193. Varela M, Sala M, Llovet JM, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Cancer Treatment Reviews*. 2003 Apr;29(2):99–104.

194. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):461–9.
195. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR: American Journal of Roentgenology*. 2010 Mar;194(3):830–7.
196. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734–9.
197. Guy J, Kelley RK, Roberts J, Kerlan R, Yao F, Terrault N. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2012 Apr;10(4):354–62.
198. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2008 Dec;31(6):1141–9.
199. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treatment Reviews*. 2011 May;37(3):212–20.
200. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of ⁹⁰yttrium microspheres. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1998 Feb 1;40(3):583–92.
201. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, Gonen M, Getrajdman GI, Brody LA, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2005 Jul;16(7):955–61.
202. Tsai W-L, Lai K-H, Liang H-L, Hsu P-I, Chan H-H, Chen W-C, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for patients with huge unresectable hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e92784.
203. Chung GE, Lee J-H, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology*. 2011 Feb;258(2):627–34.
204. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind J-FH. Safety and efficacy of

transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*. 2005 Dec;16(12):1653–9.

205. Kim KM, Kim JH, Park IS, Ko G-Y, Yoon H-K, Sung K-B, et al. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009 May;24(5):806–14.

206. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2087–94.

207. Luo J, Guo R-P, Lai ECH, Zhang Y-J, Lau WY, Chen M-S, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Annals of Surgical Oncology*. 2011 Feb;18(2):413–20.

