

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der Leberfunktion von Patienten mit hepatozellulären Karzinom unter
transarterieller Chemoembolisation mittels dynamischer Leberfunktionsmessung
(maximum liver function capacity – LiMAx)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alper Cankaya-Plein
Aus Mainz

Mainz, 26.08.2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. H. Schild

Tag der Promotion:

13. Dezember 2024

„Taking on a challenge is a lot like riding a horse, isn't it? If you're comfortable while you're doing it, you're probably doing it wrong.“

- Ted Lasso -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Grundlagen des Hepatozellulären Karzinom	4
2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
2.2 Überwachungsstrategien	7
2.3 Klinik des Hepatozellulären Karzinoms.....	8
2.4 Staging des Hepatozellulären Karzinoms	10
2.4.1 BCLC-Klassifikation	10
2.4.2 TNM-Klassifikation	12
2.5 Serologische Parameter und relevante Scores	13
2.5.1 Aufgaben und Funktion der Leber	13
2.5.2 Relevante Scores.....	14
2.6 Messung der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAx®).....	18
2.7 Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	23
2.7.1 Kurative Verfahren	23
2.7.2 Nicht-kurative Verfahren	25
2.7.3 Transarterielle Chemoembolisation	26
2.8 Prognose.....	30
3 Material und Methoden	31
3.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau.....	31
3.2 Erfasste Daten	33
3.3 Transarterielle Chemoembolisation	33
3.4 Ermittlung der Leberfunktion.....	34
3.4.1 Laboruntersuchungen	34
3.4.2 LiMAx	34

3.5	Statistische Auswertung.....	35
4	Ergebnisse und Diskussion	36
4.1	Darstellung der Studienpopulation.....	36
4.2	Leberfunktion-Scores und LiMAx-Messwerte vor der ersten TACE	38
4.3	Korrelation zwischen der Leberfunktionskapazität und etablierter Scores	39
4.4	Überlebenszeitanalyse.....	41
4.5	Längsschnittanalyse der Prä- und Post-TACE Daten.....	48
5	Diskussion	49
5.1	Analyse der Patientendaten.....	49
5.2	Zusammenhang zwischen etablierten Scores und der gemessenen Leberfunktionskapazität.....	50
5.3	Lebenszeitanalysen	51
5.4	Limitationen.....	53
6	Zusammenfassung.....	54
	Literaturverzeichnis.....	56
	Danksagung	62
	Lebenslauf.....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFP	alpha-Fetoprotein
ALBI-Score	Albumin-Bilirubin-Score
AUROC	Area under the receiver operating characteristic
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
cTACE	konventionelle TACE
CYP	Cytochrom P
DEB-TACE	drug-eluting-beads TACE
DEBDOX	Doxorubicinhydrochlorid
DOB	Delta over Baseline
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HAP-Score	Hepatoma arterial embolisation prognostic - Score
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LiMAX	maximum liver function capacity
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geographische Verteilung der altersadaptierten Inzidenz maligner Tumore, ermittelt für das Jahr 2020.....	6
Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik des HCCs aus der aktuellen S3-Leitlinie (42)	9
Abbildung 3: Reaktionsgleichung der enzymkatalysierten Umsetzung von ¹³ C-markiertem Methacetin zu Acetaminophen und der weiteren Metabolisierung zu Kohlenstoffdioxid	21
Abbildung 4: Schematische Illustration der Durchführung eines LiMAx-Tests	22
Abbildung 5: Exemplarische LiMAx-Messkurven mit Normwertbereichen der Leberfunktion.....	22
Abbildung 6: Therapiealgorithmus des HCC nach BCLC-Stadien.....	26
Abbildung 7: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
Abbildung 8: Ausgangswerte der LiMAx-Messung vor der ersten TACE	38
Abbildung 9: LiMAx-Messwerte nach der ersten TACE.....	39
Abbildung 10: Streudiagramme und Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen LiMAx-Baseline-Werten und Leberfunktions-Scores (ALBI, MELD und Child-Pugh), sowie p-Werte des zweiseitigen Signifikanztests	41
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Baseline LiMAx-Werte und Leberfunktions-Scores	43
Abbildung 12: Aussagekraft der 90-Tage-Mortalität nach erster TACE anhand der Baseline-Werte	46
Abbildung 13: Aussagekraft der 90-Tage-Mortalität nach der zweiten LiMAx-Messung anhand der relativen Delta-Werte.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BCLC-Klassifikation für das hepatozelluläre Karzinom.....	11
Tabelle 2: ECOG-Status und Karnofsky-Index	12
Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation und 1-Jahres-Letalität	15
Tabelle 4: Punktetabelle des MELD-Scores und der dazugehörigen 3-Monats-Mortalität ...	16
Tabelle 5: ALBI-Score und entsprechende ALBI-Grade	17
Tabelle 6: HAP-Score	18
Tabelle 7: Baseline-Messwerte der Studienpopulation	36
Tabelle 8: Univariates Cox-Regressions-Modell für Baseline-Werte	44
Tabelle 9: Vergleich der prä- und post-TACE Messwerte und Scores	48

Formeln

Formel 1: Formel zur Berechnung des MELD-Scores	16
Formel 2: Formel zur Berechnung des ALBI-Scores	16
Formel 3: Formel zur Berechnung der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAx)	19

1 Einleitung

Als am häufigsten vorkommender primärer Lebertumor steht das hepatozelluläre Karzinom (HCC) weltweit an dritter Stelle der krebsbedingten Todesursachen (1,2).

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung eines HCCs sind meist chronische Lebererkrankungen und Leberzirrhosen, oftmals auf dem Boden viraler Hepatitiden oder alkoholassoziierter Leberschädigungen (3). Darüber hinaus ist aufgrund der immer größer werdenden Anzahl an Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) eine zunehmende Inzidenz dieser Karzinomart zu erwarten (4). Da das HCC selbst keine spezifischen Symptome verursacht, wird die Diagnose meist zufällig oder im Rahmen eines regelmäßigen Screenings von Risikopatienten gestellt. Grundsätzlich werden die therapeutischen Optionen im Rahmen eines Staging-Verfahrens stratifiziert und in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert. Hierbei nimmt das Barcelona-Clinic-Liver-Stagingsystem (BCLC) einen wichtigen Teil ein. In frühen Tumorstadien sind - abhängig von Leberfunktion, Tumorgröße und weiteren Faktoren - kurative Therapieoptionen in Form von Leberteilresektion, Lokalablation oder auch Lebertransplantation möglich (5). Wohingegen in fortgeschrittene Tumorstadien des HCCs palliative Therapien zum Einsatz kommen. Hierunter fallen transarterielle Therapieverfahren, Systemtherapien oder auch Best Supportive Care.

Für nicht-reserzierbare hepatozelluläre Karzinome im Stadium B nach BCLC (intermediäres Stadium) stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) die bevorzugte palliative Behandlungsart unter den transarteriellen Therapieverfahren dar. Weiterhin wird die TACE im Rahmen einer Überbrückungstherapie bis zur Lebertransplantation angewendet. Prinzip hierbei ist es, minimal-invasiv unter Röntgenkontrolle das Tumorgewebe auf zwei Arten zu schädigen: einerseits durch tumornaher Applikation eines Chemotherapeutikums in das tumorversorgende Gefäß, andererseits durch Verschluss eben dieses Gefäßes. Ziel ist es somit, durch Induktion einer Tumornekrose die Progression des HCCs zu verzögern (6). Als schwerwiegendste Komplikation dieses lokoregionären Verfahrens ist die postinterventionelle Abnahme der noch vorhandenen Leberfunktion zu nennen.

Bei fortschreitender Erkrankung ist der Wechsel auf eine Systemtherapie möglich, jedoch nur bei noch ausreichend vorhandener Restfunktion der Leber.

Daher ist die Einschätzung dieser Restfunktion therapiestrategisch von höchster Bedeutung.

Therapieerfolg und Risikostratifizierung der TACE sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierunter zählen unter anderem die Leberfunktion, Tumorlast oder auch das klinische Bild der Patienten (5). Die Evaluation der Leberfunktion kann anhand verschiedener Score-Systeme, welche serologische Laborparameter nutzen, vorgenommen werden.

Hierzu gehören z.B. der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI-Score), MELD-Score (Model of Endstage Liver Disease) und der Child-Pugh-Score (7) (8). Ebenso wurden Methoden entwickelt, welche speziell das Risiko durch TACE abschätzen sollen, hierunter fällt der hepatisch-arterielle Prognosescore (HAP-Score) (9). Dieser soll einerseits zur Abschätzung der Überlebensdauer Post-TACE, andererseits auch der Risikostratifizierung für periinterventionelle Komplikationen dienen (10).

Zurzeit existiert kein einheitliches bzw. standardisiertes Vorgehen, um Patienten für eine TACE zu selektieren bzw. den Outcome nach TACE-Therapie einzuschätzen. Die in die oben genannten Scores einfließenden serologischen Parameter sind wenig sensitiv für eine Momentaufnahme der Leberfunktion und daher nicht ausreichend, um diese vor Durchführung der TACE zu bewerten und im Therapieverlauf zu beobachten (11).

Eine andere Option die noch vorhandene Funktion der Leber zu evaluieren stellt die dynamischen Leberfunktionsmessung (maximum liver function capacity – LiMAx) dar. Hierbei nutzt man die Metabolisierung bestimmter Substrate durch leberspezifische Enzyme. Als Substrat dient intravenös appliziertes ^{13}C -markiertes Methacetin, das vor allem durch in der Leber vorkommendes Cytochrom P450 1A2 enzymatisch zu Acetaminophen (Paracetamol) und ^{13}C -Kohlenstoffdioxid umgesetzt wird. Das ^{13}C -markierte Kohlenstoffdioxid wird abgeatmet, per Atemtest quantifiziert und das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft berechnet. Die hieraus ermittelten Daten der Leberfunktion zeigten in vorangegangenen Untersuchungen eine starke Korrelation mit der histologisch und klinisch eingeschätzten Schwere der Leberschädigung (12). Als hilfreiches Instrument zur Einstufung der Leberfunktion konnte die LiMAx-Messung bereits bei Patientenkollektiven nach Hepatektomie (13), vor Lebertransplantation oder zur Einschätzung des Ausmaßes einer Leberzirrhose angewendet werden (14,15). Die Studienlage für LiMAx -basierte Messungen an HCC erkrankten Patienten, bei welchen ein interventioneller Eingriff, wie die TACE durchgeführt wurde, ist bisher gering (16,17). Ein Ziel dieser Dissertation ist es, im Rahmen einer monozentrischen prospektiven Längsschnittstudie die dynamische Leberfunktion an einem an HCC erkrankten Patientenkollektiv mittels LiMAx vor und nach erster TACE-Intervention zu ermitteln. Weiterhin wird auf eine mögliche Korrelation der erhobenen LiMAx-Werte mit dem Gesamtüberleben nach Intervention untersucht, sowie ein Vergleich mit bisher eingesetzten laborchemischen Parametern bzw. klinisch angewendeten Scores, wie z.B. dem MELD- oder ALBI-Score, zur Abschätzung der Leberfunktion gezogen.

Hierfür wird ein an HCC erkranktes Patientenkollektiv erstellt, welches nach Empfehlung eines Tumorboards eine TACE erhalten soll. Die Patienten erhalten kurz vor der ersten und der zweiten TACE eine LiMAx-Messung und am selben Tag eine laborchemische Untersuchung zur Bestimmung verschiedener Scores.

Folgende Fragestellungen sollen anhand dieser prospektiven Studie beantwortet werden:

- Besteht eine Korrelation zwischen dem LiMAx-Wert vor der ersten TACE und dem Gesamtüberleben unter TACE-Therapie?
- Besteht eine Korrelation zwischen dem LiMAx-Wert nach der ersten TACE und dem Gesamtüberleben unter TACE-Therapie?
- Besteht eine Korrelation zwischen den erhobenen LiMAx-Werten und den erhobenen Scores MELD, ALBI, Child-Pugh und HAP-Score

2 Grundlagen des Hepatozellulären Karzinom

2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der häufigste maligne Lebertumor und macht ca. 75-90 % der primären malignen Lebererkrankungen aus (18). Weltweit waren primäre Leberkarzinome im Jahr 2020 mit 900000 Fällen an sechster Stelle der häufigsten malignen Tumore. Ca. 7 % aller neudiagnostizierten Karzinome weltweit fallen auf primäre Leberkarzinome. Bezüglich onkologischer Todesursachen stehen sie nach Lungen- und Magenkarzinomen mit 800000 Toten an dritter Stelle (1). Neben dem Pankreaskarzinom gehören Lebertumore zu den tödlichsten Tumorerkrankungen (19). Von einer HCC-Erkrankung sind deutlich häufiger Männer betroffen, das geschlechterspezifische Verhältnis beträgt ca. 2-2,5:1 (1). Auch das Erkrankungsalter des HCCs ist heterogen. Während in Ländern wie Deutschland und den Vereinigten Staaten die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt und einen Gipfel zwischen 70-75 Jahren erreicht, sind die erkrankten im Raum China und Sub-Sahara jünger (20,21).

Im weltweiten Vergleich zeigen sich unterschiedliche Inzidenzen des HCCs, welche sich durch unterschiedliche Risikofaktoren erklären lassen. Hierzu gehört die endemische Lage von Hepatitis B- und C- Infektionen, umweltbedingte Einflussfaktoren, Struktur der medizinischen Versorgung und diagnostische Möglichkeiten. 80 bis 90 % aller HCCs entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose, weshalb diese als der wichtigste Risikofaktor gesehen wird (22). Als Endzustand einer chronischen Lebererkrankung wird die Leberzirrhose als fakultative Präkanzerose eingestuft. Jedoch ist in bis zu 10 % der Fälle keine Leberzirrhose ursächlich für ein HCC. Etwa 80 % der HCC-Erkrankungen treten in Schwellen- und Entwicklungsländern auf. Besonders betroffen sind hierbei der ostasiatische Raum und afrikanische Staaten südlich der Sahara (23). Im Kontrast zu anderen Karzinomarten, die eine abnehmende Inzidenz zeigen, ist diese bei Leberkrebs, vor allem in Ländern mit hohem soziodemographischen Index, wie Nordamerika oder im zentraleuropäischen Raum, im Zeitraum von 1990 bis 2014 ansteigend (3).

Von einer HCC-Erkrankung sind deutlich häufiger Männer betroffen, das geschlechterspezifische Verhältnis beträgt ca. 2-2,5:1. Dies lässt sich durch hormonelle Einflüsse bei der Entwicklung des HCCs erklären, da Östrogene einen protektiven Effekt haben (24,25).

Die Ätiologie der Leberzirrhose ist vielfältig. Weltweit führende Ursache sind Erkrankungen an chronischen Virushepatitiden B und C (HBV und HCV) (26). Im Verlauf kann die entstandene Leberzirrhose mit einem 15 bis 20-fach erhöhten neoplastischen Risiko in der Entstehung eines HCCs enden (27).

Die Infektion mit HBV geschieht häufig sexuell oder im Kindesalter, während HCV-Infektionen vorwiegend parenteral oder durch vertikale Infektion geschehen. Ursächlich für die Entstehung der Leberzirrhose ist die Zerstörung infizierter Hepatozyten durch das Immunsystem, was Entzündungsreaktionen und einen fibrotischen Umbau zur Folge hat. Die Verbreitung der chronischen Virushepatitiden führt dazu, dass ungefähr weltweit die Hälfte aller HCC-Erkrankungen durch eine chronische HBV-Infektion verursacht wird. Die Gefahr der Tumorentwicklung steht dabei in positiver Korrelation zur Höhe des HBV-DNA-Wertes im Serum (28,29). Mit 70% Anteil an HCC-Erkrankungen in Virus-Hepatitis-endemischen Entwicklungsländern, wie der Sub-Sahara, Afrika und Südostasien, sind HBV-Infektionen hauptverantwortlich. Durch die Einführung der HBV-Impfung bei Neugeborenen, konnte die chronische HBV-Infektion als Ursache des HCCs reduziert werden (30).

Auch sind Schimmelpilzexposition durch *Aspergillus flavus* in Ländern wie Afrika oder im Bereich Ostasiens ein Risikofaktor für das HCC. Das im Pilz enthaltene Aflatoxin B1 besitzt kanzerogene Wirkung und findet sich vor allem in bei schlechten Bedingungen gelagertem Getreide und Nüssen (1,31). Jedoch ist auch eine steigende Tendenz von HCC-Erkrankungen in Ländern mit hohem soziodemographischem Index, wie den westlichen Ländern, zu registrieren. Dies lässt sich durch eine erhöhte Prävalenz von HCV-Infektionen in den 1940er bis 1980er Jahren erklären, z.B. durch Transfusion von verunreinigten Blutprodukten in dieser Zeitspanne (32,33). Ein weiterer Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCCs, ist die Leberzirrhose bedingt durch chronischen Alkoholabusus, welche in Deutschland ca. ein Drittel der HCC-Neuerkrankungen ausmacht (34,35). Neben Alkoholabusus, ist in den letzten Jahrzehnten auch eine Zunahme der malignen Lebererkrankungen durch eine ansteigende Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und der nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), zu registrieren. Diese sind nach HCV-Infektionen und alkoholbedingter Leberzirrhose an dritter Stelle und werden in den kommenden Jahren an Häufigkeit zunehmen (36,37). Da die Ursache für Fettlebererkrankungen meist dem metabolischen Syndrom, einem gleichzeitigen Auftreten von Adipositas, gestörter Glukosetoleranz, atherogener Dyslipidämie und Hypertonie, zugrunde liegt, sind diese vor allem in Industrieländern verbreitet. Hierbei kommt es bei den adipösen Patienten meist in Kombination mit einer Diabetes mellitus-Erkrankung zu einer pathologischen Akkumulation von Fett im Leberparenchym, mit der Folge von chronischen Entzündungsreaktionen, die eine Steatohepatitis verursachen und in einer Leberzirrhose enden können (38,39). Auch stellen cholestatische Erkrankungen der Leber, wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Zirrhose (PBC) Risikofaktoren dar. Stoffwechselerkrankungen wie die hereditäre Hämochromatose, Eisenüberladung anderer Ursache oder die Kupferspeicherkrankheit sind seltenere Ätiologien der Leberzirrhose (2).

Zusammenfassend ist eine über die letzten Jahrzehnte ansteigende Inzidenz des HCCs in westlichen Ländern, durch Spätfolge chronischer HCV-Infektionen, Fettlebererkrankungen und alkoholbedingter Leberzirrhose, zu erwarten.

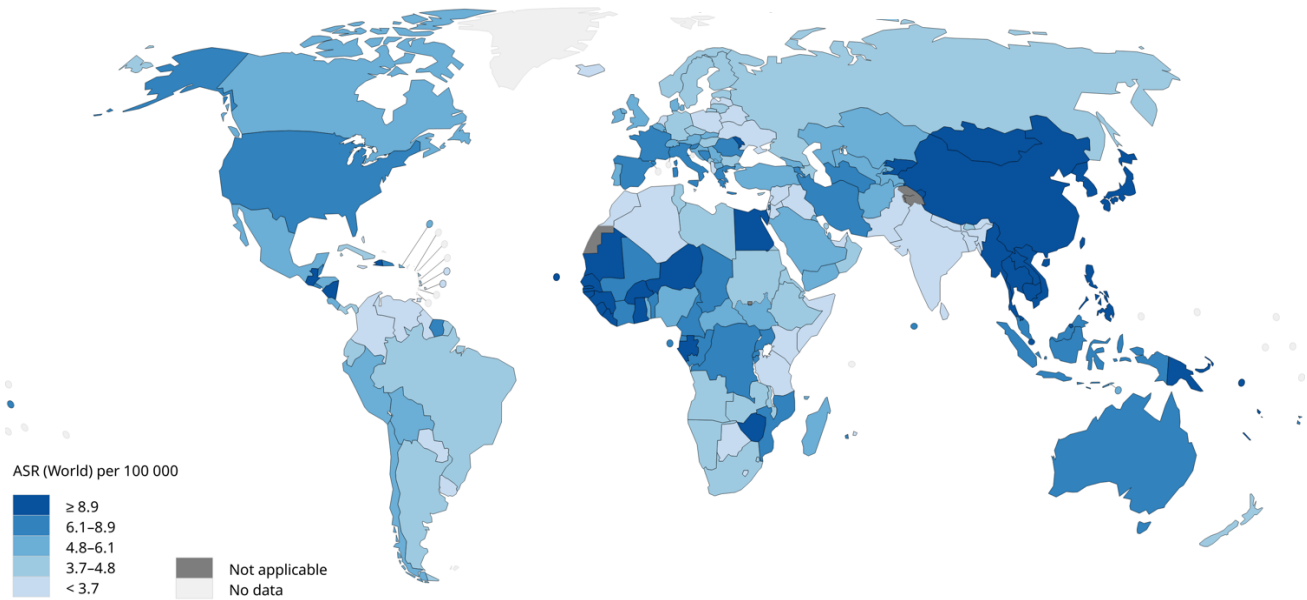


Abbildung 1: Geographische Verteilung der altersadaptierten Inzidenz maligner Tumore, ermittelt für das Jahr 2020. Erstellung der Grafik durch IARC (<http://gco.iarc.fr/today>), World Health Organization (1)

2.2 Überwachungsstrategien

Im Hinblick auf die steigende Inzidenz von HCC-Erkrankungen ist eine Früherkennung bzw. die Überwachung von Risikopatienten von wichtiger Bedeutung. Mit Hilfe einer regelmäßigen Kontrolle sollen mögliche HCC-Erkrankungen in frühen Stadien erkannt, folglich die Mortalität reduziert und das Gesamtüberleben verlängert werden.

Die Richtlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 2018 empfehlen die regelmäßige Kontrolle von Patienten mit Leberzirrhose, welche nach Child-Pugh im Stadium A und B eingeteilt sind (40). Patienten mit höhergradiger Zirrhose im Stadium C, welche eine Lebertransplantation erwarten, sollten ebenso regelmäßig auf eine maligne Neoplasie der Leber überprüft werden. Ebenfalls besteht die Empfehlung zum regelmäßigen Screening zur Früherkennung eines HCCs bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion mit intermediärem Risiko für ein HCC, sowie, abhängig vom individuellen Risikoprofil, Patienten mit Leberfibrose.

Mittels Abdomensonographie sollten Risikopatienten ca. alle sechs Monate auf suspekte Veränderungen überprüft werden. Die Sonographie stellt mit einer Sensitivität von bis zu 89 % und einer Spezifität von über 90 % ein gutes Werkzeug zur Früherkennung dar, ist jedoch in seiner Aussagequalität untersucherabhängig. Auch ist die Erkennung von Frühstadien des HCCs nicht sicher möglich.

Läsionen, welche über 1 cm groß sind oder sich verändert haben, sind HCC-verdächtig und entsprechend den Richtlinien, erfolgt eine genauere Untersuchung mittels bildgebender Verfahren.

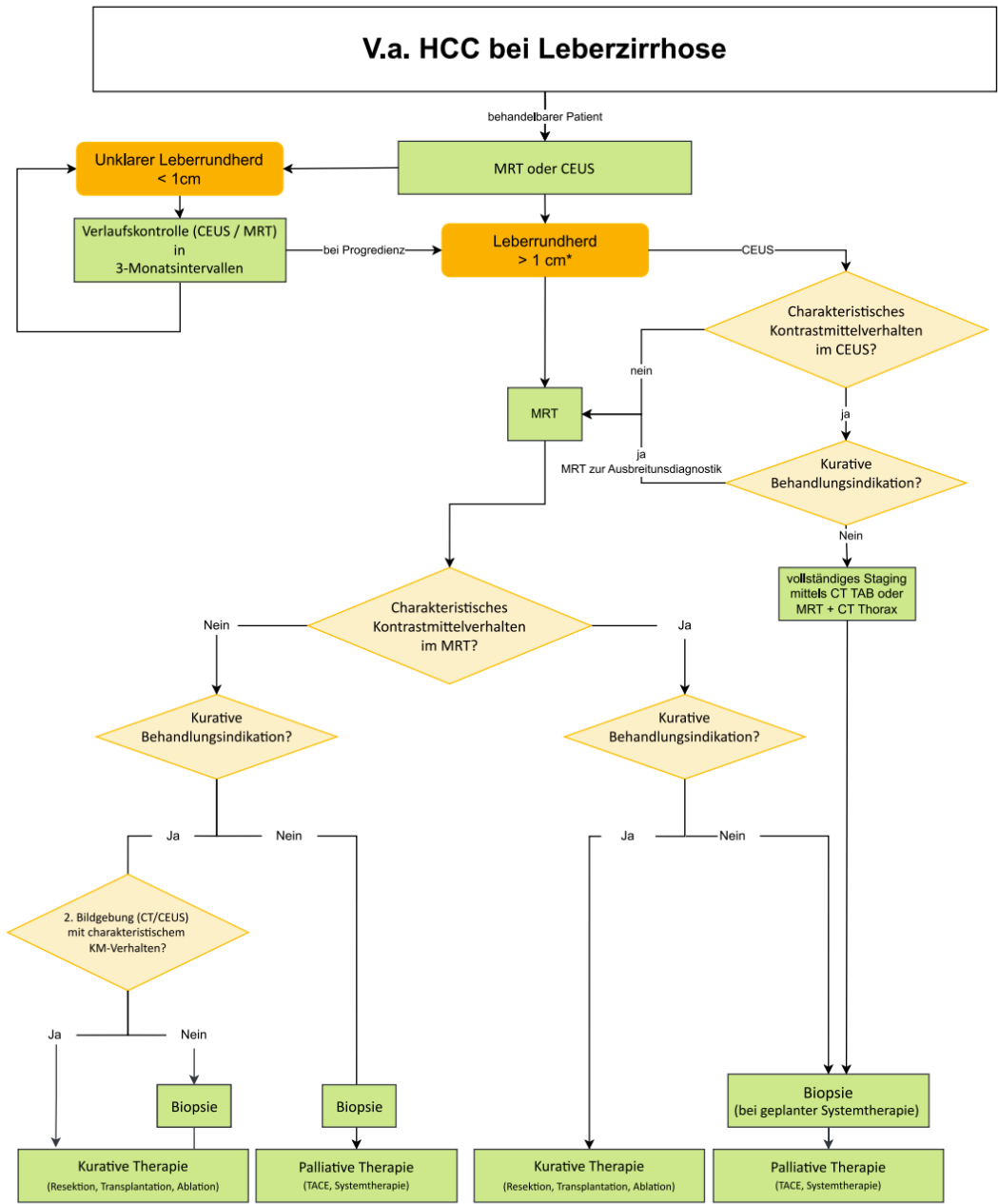
Die Aussagekraft von Biomarkern, wie α -Fetoprotein (AFP) als Screening-Parameter ist nicht eindeutig geklärt (40).

2.3 Klinik des Hepatozellulären Karzinoms

Die klinische Manifestation des HCCs kann sich heterogen und wenig spezifisch mit Symptomen wie, Leistungsminderung, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß zeigen. Aszites, Ikterus, Druckschmerz im rechten Oberbauch und hepatische Enzephalopathie, Symptome einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, können ebenfalls auch Symptome des HCCs sein und ein frühzeitiges Erkennen erschweren. Dies führt dazu, dass eine Diagnose des HCCs erst in fortgeschrittenen Stadien geschieht und somit ein kurativer Therapieansatz erschwert ist (41).

Besteht der Verdacht auf eine Malignität in der Leber, dienen die EASL-Kriterien, sowie die aktuelle S3-Leitlinie von 2022 als Handlungsempfehlung zur Diagnose (40,42). Zur diagnostischen Abklärung des HCCs können verschiedene bildgebende Verfahren genutzt werden. Hierfür wird das charakteristische Kontrastmittelverhalten des Tumors genutzt. Das HCC wird primär arteriell versorgt, was in der arteriellen Phase zu einer Anreicherung des Kontrastmittels im Tumorgewebe führt. In der folgenden venösen oder portalvenösen-Phase fließt das Kontrastmittel schneller aus dem Tumorgewebe ab, als im gesunden Leberparenchym. Dies wird als „Wash-Out“ Phänomen bezeichnet (43,44). Diese beiden charakteristischen Kontrastmitteleigenschaften können im Rahmen einer kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt werden. Mehrere Studien zeigten eine hohe Sensitivität der MRT-Bildgebung, weshalb diese bei einem Rundherd mit mindestens 1 cm Größe bei bestehender Leberzirrhose mit Verdacht auf HCC genutzt werden sollte (45,46).

Ein mehrphasiges CT, sowie eine kontrastverstärkte Sonographie (contrast-enhanced ultrasound - CEUS) sind zur Abklärung bei unklarem MRT-Befund oder Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung eine Alternative. Durch diese nicht-invasiven Verfahren, ist meist die Diagnose eines HCCs möglich. Ein histologischer Nachweis ist nicht zwingend notwendig. Dieser wird nur bei Leberherden empfohlen, welche bei mehreren nicht-invasiven Verfahren uncharakteristisches Kontrastmittelverhalten aufgezeigt haben (42). Jedoch sollte in Betracht gezogen werden, dass ein Risiko für Implantationsmetastasen und Blutungen besteht, welche bei potenziell kurativem Tumorbefund von Nachteil wären.



Legende :
 * Staging mittels CT-Thorax zur Komplettierung

Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik des HCCs aus der aktuellen S3-Leitlinie (42)

Serum-Tumormarker wie α -Fetoprotein (AFP) kommen physiologisch nur in geringen Konzentrationen vor. Erhöhte AFP-Werte können auf eine maligne Entität in der Leber hinweisen, sind jedoch nicht zur primären Diagnosestellung empfohlen, da verschiedene Leberpathologien eine Erhöhung dieses Serumparameters verursachen. AFP wird als Verlaufs- und prognostischer Parameter, sowie als Ergänzung im Rahmen der Früherkennung genutzt (40,47).

2.4 Staging des Hepatozellulären Karzinoms

Aufgrund verschiedener Risikofaktoren und regionaler Unterschiede wurden für das HCC verschiedene Klassifikationssysteme zur Stadieneinteilung entwickelt, um das Ausmaß der HCC-Erkrankung einzuschätzen und eine entsprechende Therapiestrategie zu entwickeln. Im Laufe der Zeit konnten sich die BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Klassifikation etablieren. Der Allgemeinzustand der Patienten wird mit Hilfe der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Einteilung evaluiert. Weiterhin wurden verschiedene Scores zur Abschätzung der restlichen Leberfunktion entwickelt, da diese einen großen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat und auch die therapeutischen Möglichkeiten der Patienten maßgeblich mitbestimmt (48). Die TNM-Klassifikation, welche eine morphologisch Einteilung von soliden Tumoren vornimmt, ist hinsichtlich der Aussagekraft des Überlebens und der Therapieentscheidung nicht zuverlässig genug und wird zur deskriptiven Klassifikation genutzt.

2.4.1 BCLC-Klassifikation

Die von Llovet et al. entwickelte BCLC-Klassifikation, welche für HCC-Patienten mit Leberzirrhose entwickelt wurde, wird sowohl von der S3-Leitlinie des HCCs, als auch von den EASL-Leitlinien zum Staging empfohlen (40,42). Hierbei werden neben der Tumorgöße, dem Vorhandensein von Metastasen und einer Gefäßinfiltration, die Leberfunktion anhand des Child-Pugh-Scores, sowie der Allgemeinzustand der Patienten durch den ECOG-Performance-Status berücksichtigt. Mit Hilfe dieser Parameter erfolgt die Einteilung in fünf verschiedene Stadien (0, A, B, C, D). Anhand dieser Stadien ist eine Prognoseabschätzung möglich, sowie die Empfehlung einer Therapiestrategie. Im frühen Stadium 0 ist nur ein einzelner solitärer Tumor von geringer Größe (kleiner 2 cm) zu finden, bei noch erhaltener Leberfunktion. Das Stadium A wird in Abhängigkeit von Anzahl und Größe der Tumorherde, sowie hinsichtlich des Ausmaßes der Leberzirrhose in Subkategorien A1 bis A4 eingeteilt.

Bei multilokulärem Befall ohne Fernmetastasierung oder Gefäßinvasion erfolgt die Einteilung in das intermediäre Stadium B. Dem Stadium C entspricht eine vaskuläre Invasion oder extrahepatische Metastasierung. Bei allen höhergradigen Befunden und einer fortgeschrittenen Leberzirrhose wird die HCC-Erkrankung in das Stadium D, dem Endstadium, eingeteilt.

Tabelle 1: BCLC-Klassifikation für das hepatozelluläre Karzinom (42)

Stadium	Allgemeinzustand (ECOG)	Primärtumor	Child-Score (bei Leberzirrhose)
0	0	Singulärer Herd < 2 cm bzw. Carcinoma in situ	Keine Leberzirrhose bzw. maximal Child A
Stadium A (frühes HCC)			
A	0	Singulärer Herd	Keine Symptomatik bei Leberzirrhose
A1	0	Solitärer Herd < 5 cm	Keine klinisch signifikante portale Hypertension, Bilirubin normal
A2	0	Solitärer Herd < 5 cm	Portale Hypertension, Bilirubin normal
A3	0	Solitärer Herd < 5 cm	Portale Hypertension und Bilirubin erhöht
A4	0	Mind. 3 Herde und < 3 cm	Child A oder B
Stadium B (intermediäres HCC)			
B	0	Multilokulärer Befall, Herde > 3cm	Child A oder B
Stadium C (fortgeschrittenes HCC)			
C	1-2	Vaskuläre Invasion oder Metastasen	Child A oder B
Stadium D (Endstadium HCC)			
D	3-4	Alle höhergradigen Befunde	Child C

Tabelle 2: ECOG-Status und Karnofsky-Index (49)

ECOG-Status	Karnofsky-Index	Erläuterung
0	90 – 100	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	70-80	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit ist möglich
2	50-60	Gehfähig, Selbstversorgung möglich; nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	30-40	Nur begrenzt Selbstversorgung möglich; ist 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	10-20	Völlig pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	0	Tod

2.4.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation wird weltweit zur Stadieneinteilung von malignen soliden Tumoren genutzt und beinhaltet morphologische, sowie histopathologische Eigenschaften (12-selektive). Sie berücksichtigt die Ausdehnung des Tumors in Form der Größe (T), die Invasion regionaler Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M). Anders als in der BCLC-Klassifikation werden die für die Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung relevanten Fragen nach der Leberfunktion und des Allgemeinzustands nicht berücksichtigt, weshalb die TNM-Klassifikation geringere Priorität besitzt, aber im Rahmen der Vergleichbarkeit gut genutzt werden kann (50).

2.5 Serologische Parameter und relevante Scores

2.5.1 Aufgaben und Funktion der Leber

Die vielfältigen Funktionen der Leber sind unter anderem entscheidend im Zusammenspiel zwischen Katabolismus und Anabolismus, sowie zum Erhalt der Homöostase. Sie hat Teil am Energiestoffwechsel, der Synthese von Gerinnungsfaktoren, Plasmaproteinen, Cholesterin und Gallensäuren, sowie eine Speicherfunktion, unter anderem von Glykogen, Vitaminen und Lipoproteinen. Auch hat sie regulatorische Aufgaben inne, wie z.B. die Homöostase des Blutzuckerspiegels oder die Regulation des Blut-pH-Werts. Die Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion wird einerseits durch den Harnstoffzyklus, andererseits über Biotransformation erfüllt. Als Biotransformation wird die Umwandlung apolarer, lipophiler nicht-ausscheidbarer körpereigener und -fremder in polare, wasserlösliche ausscheidbare Stoffe beschrieben. Für diesen Prozess werden Oxidoreduktasen benötigt, welche zur Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) gehören und im Menschen in vielen Sub-Arten existieren. Meist dienen sie als Überträger eines Sauerstoffatoms unter Bildung von Wasser, also der katalytischen Hydroxylierung ihrer Substrate, weswegen sie auch als Monooxygenasen bezeichnet werden. Auch Arzneimittel sind Substrate dieser Enzyme und können mit diesen in Wechselwirkung treten, wodurch die Enzyme inhibiert oder stimuliert werden können.

Mit 60 % Anteil an den Plasmaproteinen, wirkt Albumin, welches in der Leber synthetisiert wird, stabilisierend auf den kolloidosmotischen Druck und bindet darüber hinaus wasserunlösliche Stoffe. Für die Ermittlung der Leberfunktion spielt Albumin eine wichtige Rolle und findet sich daher in verschiedenen Bewertungssystemen wie dem Child-Pugh- oder ALBI-Score wieder.

Als weiterer serologischer Parameter wird Bilirubin genutzt. Als Endprodukt des Häm-Abbaus wird unkonjugiertes, fettlösliches Bilirubin in der Leber durch Biotransformation konjugiert und somit wasserlöslich. Die Ausscheidung von Bilirubin ist von wichtiger Bedeutung, da hohe Konzentrationen toxisch wirken. Daher wird das Serum-Bilirubin ebenfalls als Parameter für die Leberfunktion genutzt und bei der Ermittlung des Child-Pugh- und des ALBI-Scores berücksichtigt.

Das Glykoprotein α -Fetoprotein (AFP), wird sowohl pränatal in entodermalen Gewebe, als auch in der Leber gebildet. Im erwachsenen Patienten finden sich physiologisch nur geringe Konzentrationen AFP. Eine erhöhte Konzentration kann durch verschiedene Pathologien verursacht werden, wie z.B. dem HCC. Jedoch können auch weitere Erkrankungen für eine erhöhte Konzentration verantwortlich sein, z.B. Metastasen in der Leber oder bei bestimmten Keimzelltumorentitäten der Hoden und der Ovarien.

Infolge einer chronischen Leberschädigung werden die beschriebenen Funktionen der Leber durch zirrhotischen und fibrotischen Umbau des Parenchyms im Verlauf vermindert.

Bei HCC-Patienten ist eine Stratifizierung der Leberfunktionsleistung von entscheidender Bedeutung, da in Abhängigkeit dieser, Therapieoptionen bezüglich resezierender oder interventioneller Verfahren empfohlen werden. Gerade im Hinblick auf ein post-interventionelles oder -operatives Leberversagen, ist das Wissen um die aktuelle Leberfunktion bzw. der funktionellen Reserve von immenser Bedeutung, weshalb verschiedene Scoring-Systeme bzw. Algorithmen für HCC-Patienten entwickelt wurden.

Für HCC-Patienten wird, aufgrund von fehlender Genauigkeit und Spezifität, derzeit kein einheitliches Verfahren zur Funktions-Stratifizierung verwendet.

2.5.2 Relevante Scores

Um die Schwere einer Lebererkrankung korrekt einzuschätzen, wurden verschiedene Klassifikationsmodelle erstellt und spielen im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Als prognostischen Marker für die Behandlung der Leberzirrhose wurde vor 40 Jahren der Child-Pugh-Score erstellt. Initial wurde dieser zur operativen Risikoabschätzung von Leberzirrhose-Patienten genutzt, bei welchen eine operative Therapie aufgrund einer Varizenblutung indiziert war (51). Im Verlauf wurde dieses Klassifikationssystem modifiziert und ist derzeit, der am häufigsten genutzte Score, um den Grad der Leberdysfunktion bei Leberzirrhose zu stratifizieren (52). Hierbei werden Serumwerte wie, Albumin, Bilirubin und Quick-Wert, mit dem klinischen Zustand des Patienten in einem Punkte-System kombiniert und für jede Kategorie ein bis drei Punkte vergeben. Unter die klinischen Aspekte fallen das Ausmaß einer hepatischen Enzephalopathie und ein sonographischer Aszitesnachweis. Je nach Punktzahl wird der Schweregrad der Leberzirrhose in die Stadien Child A, B oder C eingeteilt und eine prognostische 1-Jahres-Überlebensrate angegeben, hierbei hat Stadium Child C die schlechteste Prognose mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 35 %. Die Child-Pugh-Stadien werden im Staging des HCCs angewendet und sind Teil des BCLC-Scores, weshalb er großen Einfluss auf die Art der Therapie hat (53).

Tabelle 3: Child-Pugh-Klassifikation/-Stadien und 1-Jahres-Letalität

Punkte	+1	+2	+3
Albuminkonzentration im Serum in g/dL	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirubinkonzentration im Serum in mg/dL	> 2,0	2,0-3,5	> 3,0
INR-Wert	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Quick-Wert (%)	> 70	70-40	< 40
Aszites (sonographisch)	Nein	Minimal	Moderat bis viel
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	> Grad II

Stadien	Punkte	1-Jahres-Letalität (%)
Child-Pugh A	5-6	3-10
Child-Pugh B	7-9	10-30
Child-Pugh C	10-15	50-80

Der „model for end-stage liver disease“ (MELD)-Score wurde zunächst für ein Patientenkollektiv entwickelt, welches sich einer transjugulären intrahepatischen portosystemischer Shunt-Anlage unterziehen musste, um im Rahmen dessen die Überlebenschancen vorherzusagen (54). Seit 2002 wird der MELD-Score zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen verwendet und weitergehend zur Priorisierung der Organzuteilung bei Lebertransplantation genutzt (55,56). Der Score schätzt die Überlebenschancen der nächsten drei Monate hinsichtlich einer Lebererkrankung ab. Zurzeit besteht der MELD-Score aus drei objektiven Parametern, dem Serum-Bilirubin, -Kreatinin und dem INR-Wert.

Anhand dieser Parameter wird mittels unten genannter Formel eine Gesamtpunktzahl von 6 bis 40 berechnet. Je höher der Punktwert, desto höher die Überlebenschancen. Mit Hilfe des MELD-Scores soll somit eine Priorisierung jener potentieller Transplantationspatienten erreicht werden, welche sich in einer akut lebensbedrohlichen Lage befinden.

Durch die Modifikation des MELD-Scores, indem man Serum-Natrium berücksichtigt (MELD-Na), konnte die Überlebenschancen während der Wartezeit für eine Lebertransplantation genauer abgeschätzt werden, da eine bestehende Hyponatriämie, einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität bei Leberzirrhose hat (57,58).

$$\text{MELD-Score} = 10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin gesamt [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des MELD-Scores

Tabelle 4: Punktetabelle des MELD-Scores und der dazugehörigen 3-Monats-Mortalität

MELD-Score	3-Monats-Mortalität (%)
< 9	1,9
10-19	6,0
20-29	19,6
30-39	52,6
> 40	71,3

Ein neueres und einfacheres prognostisches Bewertungssystem ist der Albumin-Bilirubin-Score (ALBI-Score). Ursprünglich für das HCC entwickelt, bewertet dieser Score die funktionelle Reserve der Leber basierend auf Serum-Albumin und Bilirubin-Werten.

$$\text{ALBI-Score} = (\log_{10} \text{Serum-Bilirubin}[\mu\text{mol/l}] \times 0,66) + (\text{Serum-Albumin}[\text{g/l}] \times -0,85)$$

Formel 2: Formel zur Berechnung des ALBI-Scores

Bei der Entwicklung des ALBI-Scores, zeigte sich, dass die im Child-Pugh-Score enthaltenen klinischen Faktoren, wie Aszites, hepatische Enzephalopathie und INR nur einen geringen prognostischen Einfluss haben und die beiden zuvor erwähnten serologischen Parameter ausreichend sind (59).

Anhand dieser zwei kontinuierlichen Variablen wird eine Kategorisierung durchgeführt und es erfolgt eine Einteilung in drei Grade (Grad 1 bis Grad 3). Im Verlauf wurde die Anwendung des ALBI-Scores ausgeweitet. Dieser wird nun auch für die Evaluation von Patienten verwendet, für die operative, interventionelle oder auch systemische Therapiestrategien in Frage kommen, um Überlebenswahrscheinlichkeit, Leberfunktion und Verträglichkeit zu stratifizieren (60,61).

Tabelle 5: ALBI-Score und entsprechende ALBI-Grade

ALBI-Grad	ALBI-Score
1	$\leq -2,60$
2	$-2,60 > \text{ und } \leq - 1,39$
3	$> - 1,39$

Vorteil des ALBI-Scores gegenüber dem Child-Pugh-Score ist das Fehlen von subjektiven Parametern. Weiterhin zeigen Studien, dass der ALBI-Score ein besserer Prädiktor für die Überlebenszeit bei HCC ist und auch dass das post-therapeutische Outcome besser abgeschätzt werden kann. Folglich ist eine präzisere Risikostratifizierung im Vergleich zum etablierte Child-Pugh-Score möglich (62,63). Dies basiert darauf, dass der Child-Pugh-Score für ein Patientenkollektiv mit Leberzirrhose erstellt wurde und ebenso wie der MELD-Score, eine gering fortgeschrittene Leberzirrhose mit niedriggradiger Leberdysfunktionen nur bedingt registriert und bewertet werden kann, wohingegen dies beim ALBI-Score möglich ist.

Die Klassifikationssysteme nach Child-Pugh, MELD oder ALBI können somit als nicht-invasive Methoden genutzt werden, um die funktionelle Reserve der Leber abzuschätzen. Hierdurch soll erreicht werden, dass nur dem Patientenkollektiv eine Intervention mittels TACE empfohlen wird, bei dem kein zu hohes Risiko für periinterventionelle Komplikationen besteht. Kommt es aufgrund einer Leberzirrhose zunächst zu einem Untergang der Hepatozyten, sowie einen fibrotischen Umbau und infolgedessen zur Entstehung eines HCCs, kann das Ausmaß des Parenchymschadens lange verborgen bleiben, da die Funktionen der Leber, sowie die typischen Leberparameter, Bilirubin, Serum-Albumin und Transaminasen, für einen längeren Zeitraum kompensiert werden können und somit unspezifisch sind (11,64). Dies erschwert die Stratifizierung der aktuellen Leistungsfähigkeit der Leber anhand von serologischen Parametern, da diese erst mit zunehmendem Leberschaden auffällig werden und somit die Aussagekraft der aktuell verwendeten Scores abschwächen.

Die bisher erwähnten Scores sind in ihrer Zuverlässigkeit zur Risikoevaluation bei TACE nicht ausreichend, da diese nicht für diesen Zweck entwickelt wurden. Zur besseren Prognoseabschätzung nach Chemoembolisation bei HCC wurde 2013 von Kadalayl *et al.* anhand einer retrospektiven Analyse von 114 Patienten ein weiterer Score entwickelt, welcher die Serumparameter AFP, Bilirubin, Albumin, sowie die Größe des Tumors berücksichtigt. Dieser wird als HAP-Score (Hepatoma arterial-embolisation prognostic-Score) bezeichnet (65). Hierbei wird in diesem einfachen Score je ein Punkt vergeben, sobald ein Parameter außerhalb des definierten Bereichs liegt. Anhand der addierten Punktzahl von null bis vier erfolgt eine Einteilung in vier prognostische Stadien A bis D, wobei Stadium D die höchste Risikogruppe darstellt, mit einem medianen Überleben von ca. 3,6 Monaten.

Es zeigte sich, dass hiermit die Mortalitätsprognose nach Chemoembolisation präziser durchgeführt werden und folglich die individuelle Therapiestrategie verbessert werden kann. Eine Übernahme des HAP-Scores in die allgemeinen Empfehlungen ist derzeit noch ausstehend.

Jedoch obliegt auch diesem Score die Problematik, dass eine Abhängigkeit von serologischen Parametern besteht, welche sich periinterventionell nur langsam verändern und somit eine aktuelle Aussage über die bestehende Reservekapazität der Leber erschweren.

Tabelle 6: HAP-Score (modifiziert nach Kadalayil *et al.* (65))

Parameter	Punkte
Albumin < 36 g/dL	1
Bilirubin > 17µmol/L	1
AFP > 400 ng/mL	1
Maximaler Tumordurchmesser > 7cm	1

HAP-Klassifikation	Punkte	Mortalitätsrisiko
A	0	gering
B	1	Mittel
C	2	Hoch
D	> 2	sehr hoch

2.6 Messung der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAX®)

Um die aktuelle Leberfunktion zu quantifizieren, kann zur Abschätzung, eine dynamische Leberfunktionsdiagnostik durchgeführt werden. Hierdurch soll die aktuelle metabolische Leistungsfähigkeit der Leber, inklusive ihrer Reserven objektiviert werden. Hierfür wurde ein Testsystem namens LiMAX® (maximum liver function capacity – Humedics, Berlin, Deutschland) entwickelt, welches per Atemtest, die maximale Leberkapazität als Wert wiedergeben soll, indem es die Aktivität leberspezifischer CYP-Enzyme nutzt. Für dieses Testverfahren wird das ausschließlich in funktionalen Hepatozyten vorkommende CYP-Enzym Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) genutzt.

Es wird, anders als viele CYP-Enzyme, wenig durch Medikamenten-Interaktionen oder genetische Variationen in seiner Aktivität beeinflusst und sein Vorkommen in der Leber ist proportional zum Parenchym (66,67).

Durch die Umsetzung eines CYP1A2-spezifischen Substrats, bei welcher der geschwindigkeitsbestimmende Schritt von CYP1A2 abhängig ist, kann durch Bestimmung der Enzymkinetik Rückschluss auf das intakte Leberparenchym und dessen metabolischer Leistungsfähigkeit geschlossen werden. Eines dieser Substrate ist Methacetin, welches durch Demethylierung in Acetaminophen (Paracetamol) und Kohlenstoffdioxid (CO₂) umgesetzt wird (Abbildung 3) und bei dem, bei korrekter Dosierung, keine schweren Nebenwirkungen bekannt sind (68). Das entstandene CO₂ wird über die Atemluft ausgeschieden. Um die Menge an durch Methacetin-Metabolisierung abgeatmetem CO₂ messen zu können, wird das Substrat mit Kohlenstoff (C)-13 markiert und ein ¹³C-Atemtest durchgeführt. Kohlenstoff-13 ist mit einer natürlichen Isotopenhäufigkeit von ca. 1,1%, ein nur zu einem sehr geringen Anteil natürlich vorkommendes, nicht-radioaktives Kohlenstoffisotop, wohingegen Kohlenstoff-12 mit dem größten Anteil von 98,89% vorkommt. Das Verhältnis von ¹³C zu ¹²C kann in dieser Methode genutzt werden. Injiziert man ¹³C-markiertes Methacetin intravenös, kann nach enzymatischer Umsetzung des isotopenmarkierten Substrats, das abgeatmete ¹³CO₂ in einer zuvor angelegten Nasen-Mund-Atemmaske separat aufgefangen und in eine Detektionseinheit weitergeleitet werden, um das Verhältnis von ¹³CO₂ zu nicht-markiertem ¹²CO₂ zu messen. Die vom Hersteller verwendete Detektionseinheit FLIP® (Fast Liver Investigation Package) ermittelt in Echtzeit die Konzentration von ¹³CO₂ und ¹²CO₂ über nichtdispersive-Infrarot-Spektroskopie. Hierbei wird die Absorption unterschiedlicher Wellenlängen der beiden Kohlenstoffisotope genutzt, um sie in der Ausatemluft zu quantifizieren. Um die Dynamik des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses mittels oben beschriebener Technik zu bestimmen, muss vor Injektion des ¹³C-markierten Methacetins, eine Messung der Basalwerte beim nüchternen Patienten erfolgen. Im Anschluss kann anhand der sich verändernden Dynamik des Verhältnisses zu den gemessenen Basalwerten über einen Zeitraum von 60 Minuten, die Aufzeichnung der Messerwerte, eine Bestimmung der maximalen Veränderung des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses vor und nach Injektion von ¹³C-markiertem Substrat erfolgen (Delta over Baseline - DOB) und im Anschluss der LiMAx-Wert berechnet werden (Formel 3).

$$\text{LiMAx } [\mu\text{g/kg/h}] = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \times \text{CO}_2\text{-Produktionsrate} \times \text{Molekulargewicht } ^{13}\text{C-Methacetin} \times \text{Standard } ^{13}\text{C}/^{12}\text{C -Verhältnis}}{\text{Körpergewicht}}$$

Formel 3: Formel zur Berechnung der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAx)

Dieser quantifiziert die maximale enzymatischen Umsatzrate zum Zeitpunkt der Messung und gibt die aktuelle Leberfunktionskapazität wieder. Dabei gilt, dass ein hoher Anteil an abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ einer höheren Leberfunktion bzw. einem größeren Anteil an vitalem Leberparenchym entspricht. Störfaktoren dieses Messverfahrens stellen vorherige Nahrungsaufnahme und Nikotinkonsum dar.

Nikotin kann zu einer CYP1A2 Induktion führen, während durch Nahrungsaufnahme in der Nahrung enthaltenes ^{13}C aufgenommen und nach Metabolisierung als $^{13}\text{CO}_2$ abgeatmet werden kann, was in der Detektionseinheit die $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Basalwertmessung verfälschen könnte (69,70).

Der LiMAx-Test®, stellt somit ein patientennahes, nicht-invasives Echtzeitverfahren zur Bestimmung der maximalen Leberfunktionskapazität dar, welches ambulant oder auch stationär durchgeführt werden kann.

Die in Abbildung 5 dargestellten Messkurven und aufgeführten LiMAx-Grenzwerte stellen, durch bereits erfolgte Studien, die Bereiche unterschiedlicher Leberfunktionen dar (71). Wobei LiMAx-Werte größer $315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ einer normalen Leberfunktion entsprechen. Eine eingeschränkte Leberleistung korreliert mit Werten zwischen $314\text{-}140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, ein schwerer Leberschaden ist bei Werten unter $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zu erwarten.

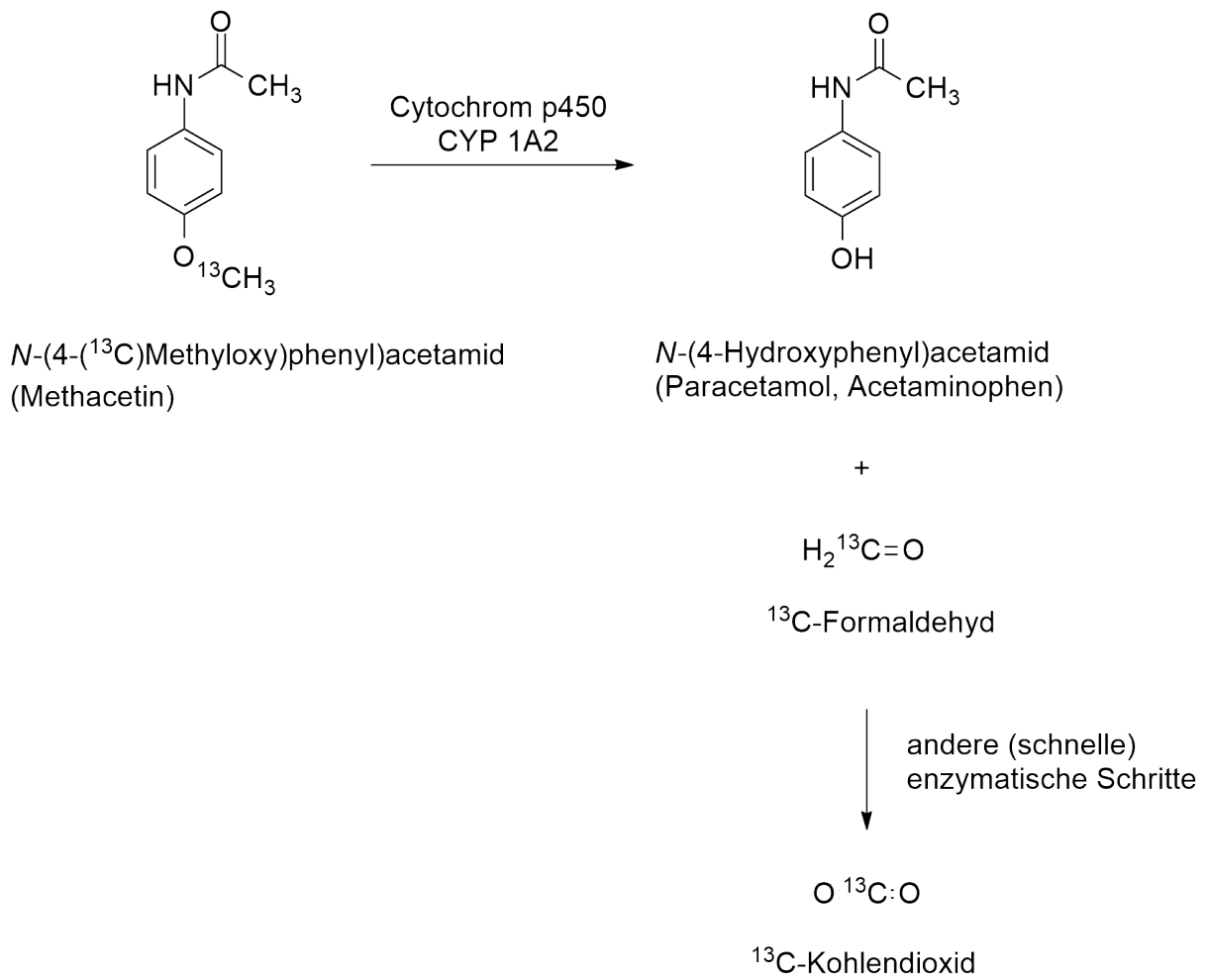


Abbildung 3: Reaktionsgleichung der enzymkatalysierten Umsetzung von ^{13}C -markiertem Methacetin zu Acetaminophen und der weiteren Metabolisierung zu Kohlendioxid

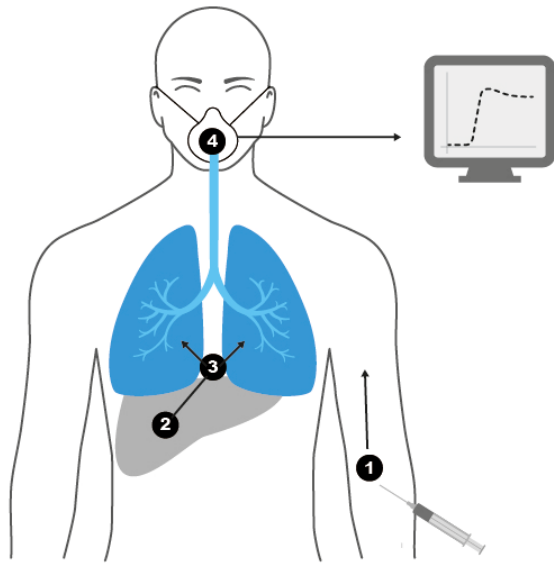


Abbildung 4: Schematische Illustration der Durchführung eines LiMAx-Tests. 1) i.v. Injektion des ^{13}C -Methacetins. 2) Metabolisierung des ^{13}C -Methacetins in Acetaminophen und $^{13}\text{CO}_2$. 3) Venöser Transport des $^{13}\text{CO}_2$ in die Lunge. 4) Ausatmung des $^{13}\text{CO}_2$ mit folgender Messung und Auswertung in der FLIP-Detektionseinheit. Illustration in Anlehnung an Stockman et al. (72)

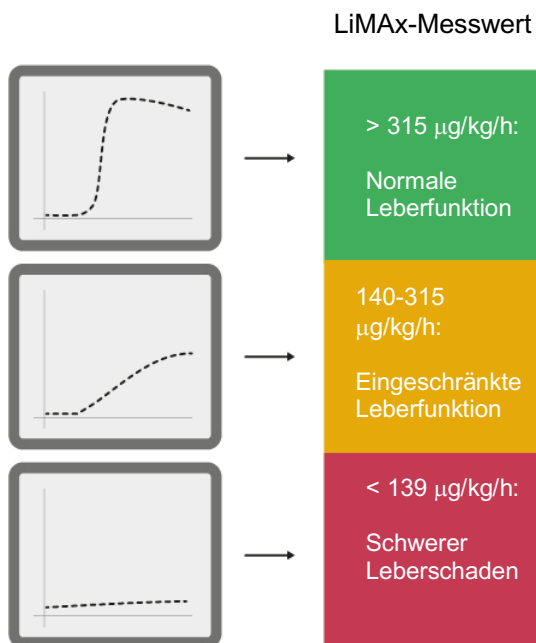


Abbildung 5: Exemplarische LiMAx-Messkurven mit Normwertbereichen der Leberfunktion. Illustration in Anlehnung an Stockmann et al. (13)

Das LiMAx-Testverfahren wurden bereits in verschiedenen Fragestellungen eingesetzt. Es wurde zur Evaluation für das therapeutischen Vorgehen bei Leberteileresektionen oder Lebertransplantationen bei HCC angewendet, um anhand der ermittelten Werte einerseits die Operabilität der Patienten, andererseits die postoperative Restleberfunktion abzuschätzen (72–74). Auch wurden vielversprechende Ergebnisse zur Vorhersage der Leberfunktion nach akutem Leberversagen erzielt (75). Hinsichtlich der Bewertung der Leberfunktion vor und nach TACE wurden ebenfalls Studien mit Hilfe des LiMAx-Tests durchgeführt (16,17).

2.7 Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

Für die Behandlung des HCCs stehen verschiedene potentiell kurative und palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Die Entscheidung über die Therapiestrategie wird von EASL und S3-Leitlinien anhand der BCLC-Klassifikation empfohlen und sollte stadienabhängig erfolgen. Die Empfehlung einer bestimmten Therapie sollte nur nach Evaluation in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen und die Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten, Tumorstadium und Lebensqualität als wichtige Kriterien berücksichtigen. Für die BCLC-Stadien 0 und A ist eine kurativer Therapieansatz das Ziel. In den weiteren Stadien B und D sollte eine palliative Therapiestrategie verfolgt werden, da Heilungschancen in diesem Stadium nur gering sind. Dabei sollten Lebensqualität und -verlängerung im Fokus liegen.

2.7.1 Kurative Verfahren

Als kurative Verfahren bei an HCC erkrankten Patienten stehen die chirurgische Resektion, ablativ Verfahren und die Lebertransplantation zur Verfügung.

Voraussetzung für eine der kurativen Therapieformen ist, dass die Patienten sich in einem frühen Stadium des HCCs befinden. Hierunter fallen die BCLC-Stadien 0 und A. Aufgrund zu später Diagnose, fallen jedoch nur ca. 30-40% der HCC-Patienten in diese Stadien (40,42)

Die chirurgische Resektion wird bei soliden intrahepatischen Tumoren ohne Gefäßinvasion als bevorzugte Therapie angewendet.

Vor dem chirurgischen Eingriff sollte evaluiert werden, ob eine ausreichende Restleberfunktion besteht, da diese mit dem perioperativen Mortalitätsrisiko und postoperativen Leberversagen zusammenhängt, weshalb bei Patienten mit Leberzirrhose höchstens das Stadium A nach Child-Pugh als Voraussetzung für eine chirurgische Resektion gilt.

Trotz Resektion bestehen hohe Rezidivraten zwischen 50-70 % nach 5 Jahren außerhalb der Resektionsstelle. Diese werden am ehesten durch bereits vorhandene Mikrometastasen oder neue Tumore verursacht (76).

Bei HCC-Herden kleiner als 5 cm bei Patienten mit einer Leberzirrhose in den Child-Pugh-Stadien A oder B können perkutane Ablationsverfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) als potentiell kurative Therapieverfahren eingesetzt werden (77).

Diese Verfahren finden ihre Verwendung bei Patienten, bei welchen ein hohes Risiko für perioperative Komplikationen besteht. Im Rahmen der RFA wird mittels CT-gesteuerter Punktion eine Elektrode in den HCC-Herd eingeführt und dieser im Anschluss durch hochfrequenten Wechselstrom thermisch ablatiert. Die MWA nutzt hierfür eine eingeführte Sonde, welche elektromagnetische Schwingungen erzeugt. Hierdurch wird intaktes Leberparenchym erhalten und die Gefahr einer hepatischen Dekompensation reduziert. Jedoch besteht auch bei den lokal-ablativen Verfahren ein Rezidivrisiko.

Als weiteres kuratives Therapieverfahren steht die Lebertransplantation zur Verfügung, welche eine 5 Jahres-Überlebensrate von bis zu 70% und eine lokale Rezidivrate von ca. 15% aufweist. Ein Vorteil der Lebertransplantation besteht darin, dass eine bestehende Leberzirrhose hiermit ebenfalls kurativ therapiert wird (40,42).

Zur Selektion von geeigneten Patienten werden die MILAN-Kriterien angewendet, welche zur Abschätzung der Erfolgsaussichten einer Lebertransplantation dienen.

Die MILAN-Kriterien sind erfüllt, wenn der Patient einen singulären Herd kleiner als 5 cm oder maximal 3 Tumorherde je kleiner als 3 cm aufweist, sowie das Fehlen extrahepatischer Metastasen und fehlende vaskuläre Tumorinvasion (78).

Nach Indikationsstellung für eine Lebertransplantation erfolgt die Listung anhand des MELD-Scores, der das Ausmaß der Leberinsuffizienz und somit die Dringlichkeit abschätzen soll. Ein limitierender Faktor der Lebertransplantation ist die geringe Anzahl an Spenderorganen, wodurch lange Wartezeiten entstehen. Während der Wartezeit ist ein Progress der Erkrankung und infolgedessen ein Ausschluss von der Transplantationsliste aufgrund Nichterfüllung der MILAN-Kriterien möglich. Daher werden bei HCC-Patienten auf der Warteliste zusätzliche Punkte vergeben, um einen Ausschluss aus der Warteliste zu verhindern. Um die Wartezeit auf eine neue Leber zu überbrücken und den Progress zu reduzieren, können lokalablativ Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE), aber auch eine chirurgische Resektion genutzt werden.

2.7.2 Nicht-kurative Verfahren

Palliative Therapieverfahren spielen eine wichtige Rolle bei HCC erkrankten Patienten, da die Tumorerkrankungen meist in fortgeschrittenen Stadien festgestellt werden.

Für Patienten mit erhaltener Leberfunktion und nicht kurativ behandelbarer intermediärer HCC-Erkrankung im BCLC-Stadium B, wird die transarterielle Chemotherapie als lokoregionales Verfahren empfohlen. Hierbei erfolgt die gezielte Applikation eines Chemotherapeutikums mit gleichzeitiger Embolisation im Bereich des Tumors. Hierdurch soll eine Hypoxie des Tumors induziert und dessen arterielle Versorgung unterbunden werden. Die transarterielle Chemoembolisation wird im folgenden Kapitel ausführlicher besprochen.

Im fortgeschrittenen Tumorstadium BCLC C, bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und Fernmetastasen oder interventionell nicht zugänglichem Tumor ist eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür ist seit 2007 der Multikinase-Inhibitor Sorafenib zugelassen. Dieser wirkt antiproliferativ und der Angiogenese entgegen, was die Proliferation der Tumorzellen reduzieren und Apoptose induzieren soll. Unter dieser systemischen Therapie wird bei unveränderter Lebensqualität das Gesamtüberleben der Patienten verlängert. Als Zweitlinien-Therapie wird von Seiten der EASL der Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib empfohlen. Weiterhin werden neue systemische Therapieansätze untersucht, wie z.B. die Kombination des VEGF-Inhibitors Bevacizumab mit dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab (79).

Im Endstadium des HCCs (BCLC-Stadium D) wird eine symptomatische Therapie mit Best Supportive Care empfohlen, wobei diese eine suffiziente Schmerztherapie und symptomatische Therapie der Leberzirrhose beinhaltet.

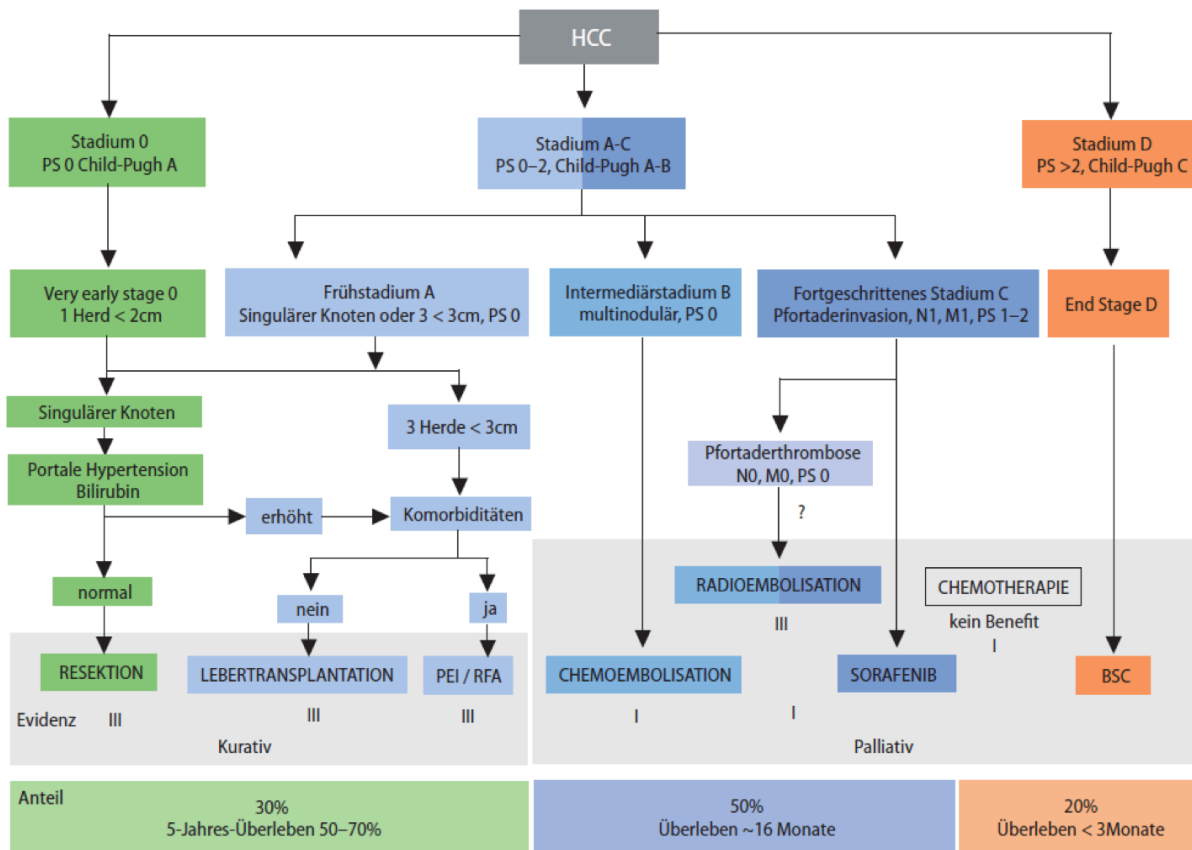


Abbildung 6: Therapiealgorithmus des HCC nach BCLC-Stadien (42)

2.7.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellt ein interventionelles Therapieverfahren mittels Angiographie dar, welches einerseits die intraarterielle tumornahe Applikation eines Chemotherapeutikums, andererseits die Embolisierung der tumorversorgenden Arterien beinhaltet. Zusätzlich nach dem zugefügten hypoxischen Schaden durch Embolisierung, wird mittels synergistischer Effekte dieser beiden Verfahren das Wirkungsintervall des Chemotherapeutikums im Bereich des Tumors verlängert und führt zur Verstärkung einer Tumornekrose, bei möglichst minimalem Schaden für noch gesundes Gewebe.

Somit kommt es zu einer geringeren systemischen Wirkung der Zytostatika, weshalb bei diesem lokoregionalen Verfahren höhere Dosen verwendet werden können. Im Rahmen der interventionellen Therapie bei HCC werden die arteriellen Äste der A. hepatica, welche den Tumor versorgen okkludiert und das Zytostatikum tumornahe appliziert. Der Wirkungsgrad der TACE ist abhängig von Tumorgröße, -vaskularisationsgrad, sowie dem Ausmaß der Embolisierung.

Der Vorteil dieses Behandlungsverfahrens lässt sich anhand der Blutversorgung der Leber erklären.

Gesundes Leberparenchym wird vorwiegend über die Pfortader versorgt und nur zu einem geringen Anteil über die A. hepatica. Die vaskuläre Versorgung des HCCs bzw. maligner Tumore der Leber hingegen erfolgt meist umgekehrt, weshalb sich der Einsatz der TACE im Leberparenchym als effektiv erweist (80).

Es existieren zahlreiche Zytostatika, welche im Rahmen der TACE verwendet werden können, darunter Anthrazykline, Cisplatin oder Mitomycin C. Ebenfalls wurden in der Vergangenheit auch Kombinationen dieser Wirkstoffe verwendet. Am häufigsten wird jedoch Doxorubicinhydrochlorid verwendet, welches als DNA-Interkalator, eine Hemmung der Topoisomerase II verursacht und als Folge die DNA-Replikation vermindert (81–83).

Lipiodol, ein Ethylester iodierter Fettsäuren, gewonnen aus den Samen von Mohn, ist ein im Rahmen der TACE häufig verwendetes Mittel. Intraarteriell injiziert, reichert es sich aufgrund fehlender Kupfer-Zellen für Wochen bis Monate selektiv im Tumorgewebe an. Als öliges Kontrastmittel dient es zur Markierung der HCC-Knoten, sowie zur Evaluation der Tumorvitalität im nativ-CT. Im Rahmen der TACE wird es weiterhin als Trägersubstanz eines Chemotherapeutikums genutzt (84). Die Funktion als Embolisat ist nur ab einer ausreichenden Menge gegeben, jedoch kann bei zu hoher Dosis auch intaktes Leberparenchym betroffen sein und nekrotisieren (85). Chemotherapeutika wie Doxorubicin oder Cisplatin können mit Lipiodol im Rahmen der TACE als Emulsion verwendet werden (86). Die hohe Gewebeanreicherung nach intraarterieller Applikation fördert eine effektive Tumorkontrolle (87). Die Verwendung von Lipiodol in Kombination mit einem Zytostatikum wird als konventionelle TACE (cTACE) bezeichnet.

Bei nicht-reserzierbaren HCCs zeigt sich im Vergleich zu keiner aktiven Behandlung, bei dieser Form der TACE eine reduzierte 2-Jahres Mortalität (88). Bei fortgeschrittenem Leberzellkarzinom wird das Gesamtüberleben und das progressfreie Intervall verlängert (89). Für den Ablauf der cTACE besteht kein einheitliches Therapieschema.

Eine weitere häufig genutzte Methode, um eine Tumornekrose mittels Embolisation zu initiieren ist die Verwendung von drug-eluting-beads (DEB-TACE). Hierbei handelt es sich um sphärische Polymermikropartikel. Diese können in einer definierten Größe synthetisiert werden. Die Partikelgröße sollte abhängig von der Größe des Tumors gewählt werden, damit diese nach tumornaher intraarterieller Gabe über einen Mikrokatheter ihre optimale Wirkung entfalten können, bei größtmöglicher Schonung des gesunden Parenchyms. Im Rahmen der Behandlung eines HCCs werden Partikel mit einem Durchmesser von ca. 100-300 µm verwendet (90).

Diese aus Polyvinyl bestehenden Mikrosphären sind aufgrund ihrer Sulfonatgruppen in der Lage mit Zytostatika, wie Doxorubicinhydrochlorid beladen zu werden (DEBDOX). Hierdurch kann eine genauere und auf die Tumorgröße und weitere Variablen angepasste Dosierung des Zytostatikums ermöglicht werden.

Die Beladung kann kurz vor dem Eingriff erfolgen und die erzeugten Doxorubicin-Beads in einer Ein-Schritt-Prozedur im Anschluss appliziert werden.

Durch dieses Verfahren ist eine zeitlich und örtlich kontrollierte Abgabe des Zytostatikums aus den Mikropartikeln möglich, wodurch einerseits die Dosis des Zytostatikums erhöht werden kann, um eine kontrollierte und selektive Nekrose der Tumorzellen zu initiieren, andererseits system-toxische Nebenwirkungen zu minimieren (91,92).

Weitere Embolisationsmittel, wie autologe Blutkoagel können ebenfalls verwendet werden, zeigen jedoch keine signifikanten Verlängerungen im Gesamtüberleben (93).

Die am häufigsten genutzten TACE-Verfahren sind die cTACE und DEB-TACE, wobei die aktuelle Studienlage nicht klar aufzeigen kann, ob es hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Techniken gibt (94).

Eine multizentrische randomisiert kontrollierte Studie von Lammer *et al.*, welche ein Patientenkollektiv mit nicht-reserzierbarem HCC beinhaltete, weist bei DEBDOX auf ein besseres Ansprechen hinsichtlich EASL-Kriterien hin, jedoch ohne statistische Signifikanz (95).

Hinsichtlich der Dosierung mit Zytostatika weist die DEB-TACE Vorteile auf, da diese, wie zuvor beschrieben, genauer und mit höherer Konzentration durchgeführt werden kann und durch kontinuierliche Freisetzung das Risiko für systemische und hepatische Nebenwirkungen minimiert (96). Im Gegensatz zu Lipiodol, können DEB-Beads in post-TACE CT-Untersuchungen nicht detektiert werden, wodurch Fehlplatzierungen unbemerkt bleiben können. Größte Herausforderung bei der cTACE besteht darin, dass bisher kein standardisiertes Durchführungsverfahren existiert und das Zytostatika-Lipiodol-Verhältnis die Effektivität der Tumornekrose beeinflusst (97).

Leberzellkarzinome betreffend hat die TACE ihren häufigsten Einsatz im Rahmen der palliativen Therapie, um einen Progress zu verlangsamen und die Überlebenszeit zu verlängern (98). Indiziert ist diese bei inoperablem HCC, bzw. Ablehnung einer operativen Therapie, sowie als Erstlinientherapie im BCLC Stadium B, bei multilokulärem Befall mit Herdgrößen größer 3 cm. Hierbei muss eine gute Leberfunktion erhalten, keine Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasen vorhanden sein und keine tumorassoziierten Beschwerden bestehen (99). Ebenso wird die TACE im Rahmen neoadjuvanter Verfahren genutzt. Sie kann als Überbrückung bis zur kurativen Lebertransplantation dienen und einem Progress vorbeugen (100).

Eine Reduktion der Größe bei fortgeschrittenen Tumoren, welche nicht die Milan-Kriterien erfüllen, ist ebenfalls möglich, um im Verlauf die Anforderungen für eine Lebertransplantation zu erfüllen. Auch ist durch TACE-Behandlung ein Downstaging des HCCs möglich, um eine Resektion zu ermöglichen. Die Entscheidung zum Einsatz der TACE sollte immer durch ein interdisziplinäres Tumorboard gefällt werden.

Der Erfolg der TACE wird anhand einer computertomographischen Bildgebung festgestellt, indem das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung mit Hilfe der mRECIST-Kriterien beurteilt wird (101).

Hierfür werden einerseits anatomische Kriterien, sowie das Kontrastmittelverhalten des vitalen, perfundierten Tumors herangezogen. Ergänzend können Lymphknotenstatus, Pfortaderthrombose oder klinische Parameter, wie Aszites oder Pleuraergüsse berücksichtigt werden. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt in verschiedenen Kategorien, welche von „complete response“, dem Ausbleiben einer Kontrastmittelanreicherung in der Zielstruktur, bis „progressive disease“, welche eine Zunahme des vitalen Tumordurchmessers von mindestens 20 % beschreibt, geht.

Eine erneute Intervention bei eventuellen Residuen, kann bei entsprechendem Ansprechen des Tumors und nach interdisziplinärer Beratung erfolgen. Ausschlusskriterien der TACE beinhalten unter anderem eine über 75 % der Leber betreffende Tumorerkrankung oder eine fortgeschrittene Leberinsuffizienz, z.B. im Stadium Child C, bei hepatischer Enzephalopathie oder einem Serum-Bilirubin-Wert von größer als 3 mg/dL. Ebenfalls müssen schwere kardiopulmonale Komorbiditäten, der klinische Zustand des Patienten, sowie bestehende Infektkonstellationen berücksichtigt werden (102).

TACE-Eingriffe sind jedoch nicht nur dem HCC vorbehalten. Auch bei anderen hepatischen Tumorleiden können sie angewendet werden. Hierunter fallen cholangiozelluläre Karzinome, hepatische Metastasen bei kolorektalen Karzinomen oder Metastasen bei neuroendokrinen Tumoren.

Die TACE ist ein Verfahren, bei dem in 4-7 % der Fälle schwere Komplikationen auftreten, bei einer 30-Tages Mortalität von ca. 1 % (103). Die häufigste Nebenwirkung dieses Verfahrens ist das Postembolisationssyndrom, welches sich mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen präsentiert. Abhängig von der Technik, eingesetzter Menge an Zystostatikum und Embolisat, tritt diese Komplikation in 10-90% der Fälle nach TACE auf, ist jedoch in der Regel in wenigen Tagen reversibel und kann symptomatisch behandelt werden (104). Ein vorübergehender Anstieg der Leberfunktionsparameter kommt häufig postinterventionell vor, bildet sich jedoch meist innerhalb von sieben Tagen vollständig zurück (105). Jedoch kann sich auch ein schwerwiegendes, nicht therapierbares Leberversagen manifestieren. Das Risiko hierfür ist abhängig vom Grad der Leberschädigung vor dem Eingriff.

Neben den Zielstrukturen können auch ungewollt weitere Arterien verschlossen werden, durch fehlerhafte Embolisation oder durch Verschleppen des Embolisats. Hierdurch kann neben gesundem Lebergewebe, auch ein Teil des biliären Systems verschlossen werden und zu Nekrosen führen.

Ebenso können extrahepatische Embolien, z.B. im Gehirn oder in der Lunge auftreten (106,107).

Arteriovenöse Fisteln oder Pseudoaneurysmen im Punktionsbereich stellen seltene Komplikationen dar. Leberabszesse können bei HCC-Patienten in ca. bis zu 7% der Fälle entstehen (108). Systemische Nebenwirkungen durch die verwendeten Chemotherapeutika sind durch die lokale Applikation deutlich seltener als bei systemischer Gabe, jedoch sind auch hämatologische Veränderungen wie Anämien, Thrombozytopenien oder Myelosuppressionen möglich (95). Durch die Verwendung von Anthrazyklinen wie Doxorubicin sind ebenfalls kardiotoxische Effekte möglich.

2.8 Prognose

Die Prognose des HCCs ist in den meisten Fällen vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig, wird jedoch durch fehlende Frühsymptome erschwert. Um ein kuratives Therapieverfahren einzuleiten ist eine regelmäßige Kontrolle von Risikopatienten wichtig (40). Weiterhin sind die therapeutischen Möglichkeiten zur Heilung der Patienten eingeschränkt, da das HCC eine Resistenz gegen klassische systemische Chemotherapeutika, als auch gegen Bestrahlung aufweist (109). In nicht-fortgeschrittenem BCLC-Stadium 0 ist die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach Resektion bei ca. 80-90%. Im Stadium A sinkt die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit auf ca. 50-70%. Ab dem Stadium B wird ein palliativer Therapieansatz verfolgt, wobei das mediane Überleben der Patienten ca. 16 Monate beträgt. Im fortgeschrittenen Stadium des HCCs sinkt die Lebenserwartung auf einen Zeitraum von 6 bis 8 Monate, während im Endstadium ein medianes Überleben von 3 bis 4 Monaten zu erwarten ist (40).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Studienaufbau

Bei der durchgeführten Studie handelt sich um eine monozentrische, prospektive Längsschnittstudie, welche nach den Grundsätzen für medizinischen Forschung am Menschen entsprechend der Deklaration von Helsinki (sechste Revision, 2008) durchgeführt wurde. Vor Beginn wurde ein positives Votum durch die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingeholt. Alle Patienten wurden über Ziele, Freiwilligkeit und Risiken der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine Einwilligungserklärung (Nummer: 837.242.17 [11076]). Zum Datenschutz wurde eine Pseudonymisierung durchgeführt.

Die Datenerhebung des Patientenkollektivs erfolgte von Dezember 2017 bis Mai 2021 in der I. medizinischen Klinik an der Universitätsmedizin Mainz und beinhaltete 30 Patienten. Eingeschlossen wurden hierbei volljährige Patienten mit radiologisch oder histologisch gesichertem HCC, welche nach Empfehlung des Tumorboards für eine erste TACE geplant waren und eine Lebenserwartung von länger als 3 Monaten hatten. Ausgeschlossen wurden neben Patienten mit schweren Komorbiditäten, Patienten mit vorangegangener TACE bzw. TARE, Systemtherapie mit Sorafenib oder onkologischer Behandlung in den letzten vier Wochen. Weitere Ausschlusskriterien sind in Abbildung 7 zu finden.

Der Nachbeobachtungszeitraum der Patienten erfolgte für mindestens 12 Monate nach der ersten TACE. Bei durchgeführter Lebertransplantation wurden die Patienten zensiert.

Das Gesamtüberleben, der Zeitpunkt zwischen erster TACE bis zum Tod bzw. bis zum letzten Follow-up, wurde als primärer Endpunkt definiert.

Von den zu Beginn der Studie eingeschlossenen 30 Patienten wurden insgesamt zehn Patienten ausgeschlossen. Fünf dieser Patienten konnten für die Baseline-Messung nicht eingeschlossen werden, da bei diesen keine LiMAx-Messung vor erster TACE (n=2) durchgeführt werden konnte bzw. verfügbar war (n=2) oder von Seiten der Patienten abgebrochen wurde (n=1). Die weiteren fünf Patienten wurden für die Längsschnittanalyse ausgeschlossen, da diese keine weitere LiMAx-Messung nach erster TACE erhalten hatten.

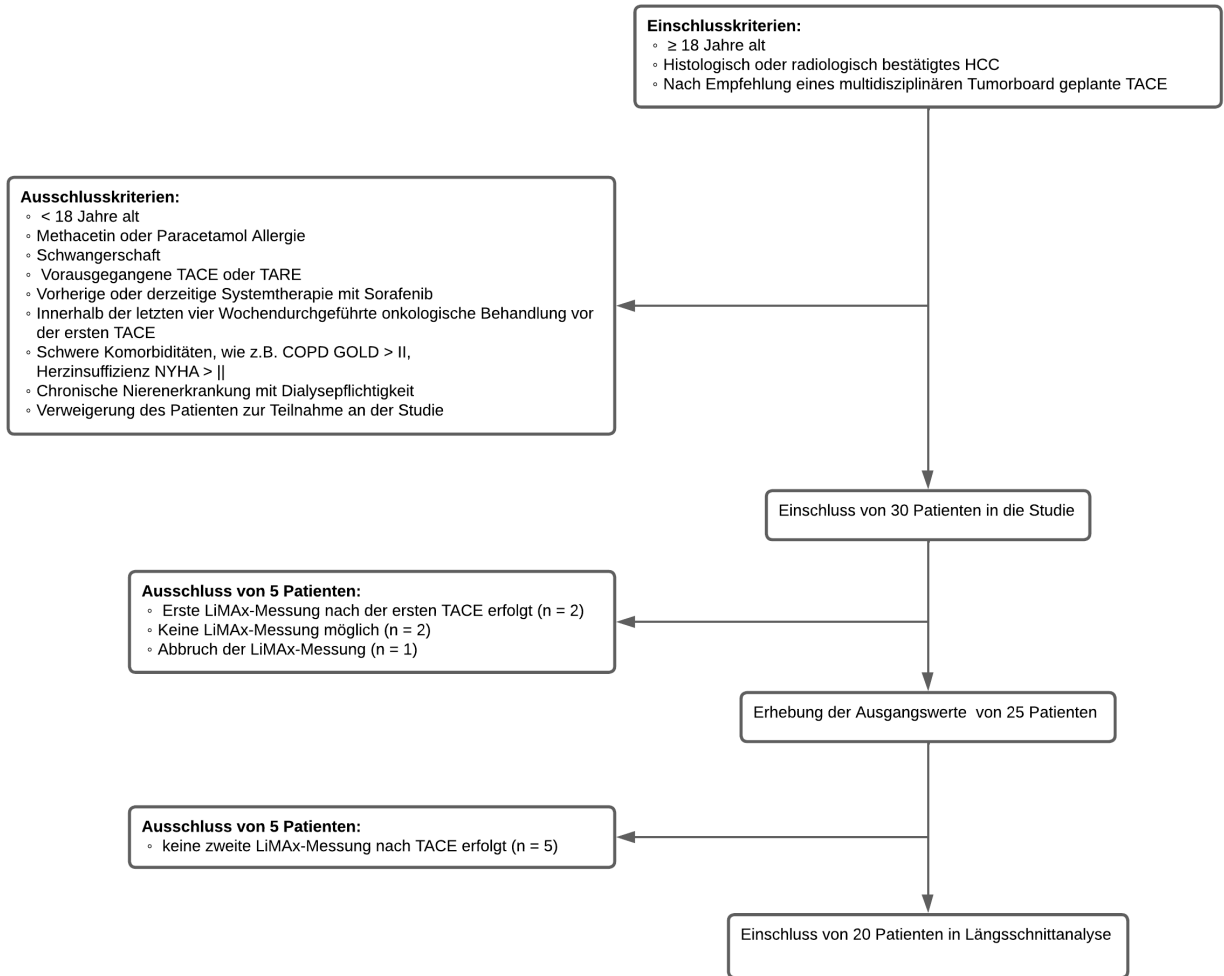


Abbildung 7: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Erfasste Daten

Im Vorfeld der LiMAx-Messungen und Ermittlung serologischer Leberfunktionsparameter wurde zur Erstellung einer Ausgangsanalyse bei allen Patienten eine Anamnese, sowie Bestimmung von Alter, Geschlecht und Körpergröße durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Einschätzung des Allgemeinzustands der Tumorpatienten anhand des Performance Status der European Cooperative Oncology Group (ECOG).

Bei bekannter Leberzirrhose wurde, wenn möglich, die Ätiologie ermittelt. Die Einteilung erfolgte hierbei in ethyltoxische-, infektiöse Genese (Hepatitis B oder Hepatitis C), nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen, Autoimmunhepatitiden oder Genese anderer Art. Weiterhin wurden Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes Mellitus oder Koronare Herzkrankheit erfasst. Tumorgröße, Anzahl der Tumorherde, sowie das BCLC-Stadium bei Erstdiagnose wurden ermittelt. Eine vorangegangene HCC-Therapie wurde abgefragt, wie z.B. eine Hemihepatektomie oder Leberteilresektion.

Die venösen Blutentnahmen zur Bestimmung verschiedener Laborparameter bzw. die LiMAx-Messungen erfolgten in nüchternem Zustand (mindestens drei Stunden zuvor keine Nahrungsaufnahme) in kurzem Zeitabstand vor der ersten TACE, sowie vor der zweiten TACE. Die ermittelten Scores, LiMAx-Werte und Anamnesedaten wurden digitalisiert und pseudonymisiert.

3.3 Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE wurde nach standardisiertem Verfahren in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Empfehlung zur TACE wurde durch ein multidisziplinäres Tumorboard getroffen. Vor jeder TACE muss eine Kontrastmittel-unterstützte Bildgebung des Abdomens mittels CT oder MRT erfolgen, um Auffälligkeiten zu erkennen und extrahepatische Komorbiditäten auszuschließen. Ebenfalls ist ein aktuelles Blutbild und die Bestimmung von Gerinnungs-, Nierenretentions- und leberspezifischen Parametern, sowie des AFP-Werts nötig.

Obligat ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten, sowie Nüchternheit sechs Stunden vor dem Eingriff. Der Einsatz einer prophylaktischen antibiotischen Therapie wird individuell entschieden. Es erfolgt eine adäquate Analgesie. Nach Einbringen eines Makrokatheters über die A. femoralis communis, werden der Truncus coeliacus und eventuell die A. mesenterica superior sondiert, worüber die Darstellung der die Leber versorgenden Arterien erfolgt. Im Anschluss wird per Mikrokatheter der Tumor selektiv sondiert. Weiterhin wird hierbei auf arteriovenöse und arterioportale Shunts geachtet.

Vor Applikation muss ein möglicher Reflux in extrahepatische Gefäße ausgeschlossen werden, in dem ein vorwärtsgerichteter Fluss sichergestellt wird. Im Anschluss erfolgt die Chemoembolisation.

Nach zwei bis vier Wochen erfolgt eine erneute Bildgebung, um das Ansprechen des Tumors auf die Therapie zu evaluieren. Die Beurteilung hierfür wird Anhand der mRECIST-Kriterien getroffen.

3.4 Ermittlung der Leberfunktion

3.4.1 Laboruntersuchungen

Die Untersuchungen zur Erhebung der Child-Pugh-, MELD-, ALBI- und HAP-Scores wurden am Tag der LiMax-Messung vor der TACE durchgeführt. Hierfür wurden neben den laborchemischen Parametern, wie Blutgerinnung, Serum-Albumin, Nierenfunktion und AFP, auch klinische Parameter bestimmt. Falls einzelne serologische Parameter nicht am Tag der TACE bestimmt wurden, wurden entsprechende Laborwerte von einer früheren Blutentnahme bis zu 30 Tage vor dem TACE-Eingriff verwendet.

3.4.2 LiMax

Zur Durchführung des LiMax®-Tests ist eine mindestens dreistündige Nahrungs- und Nikotinkarenz obligat. Nach Anlage einer Venenverweilkanüle in der Ellenbeuge (18 GA oder 20 GA) wird der Patient in liegender Position gelagert. Im Anschluss wird eine Nasen-Mund-Atemmaske mit Verbindung zur Detektionseinheit angelegt und auf Dichtigkeit geprüft. Zu Beginn der Messung wird vor intravenöser Injektion des ^{13}C -Methacetins, die Aufnahme der Basalwerte des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses durchgeführt. Danach wird im Bolus eine zuvor gewichtsadaptierte Menge ^{13}C -Methacetin (2mg/kg Körpergewicht) innerhalb von 10 Sekunden injiziert, mit sofortiger Spülung von mindestens 20 mL 0,9%iger NaCl über einen angelegten Drei-Wege-Hahn. Nach Injektion erfolgt für 60 weitere Minuten die Aufnahme und Darstellung der Echtzeitwerte des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses.

Die LiMax FLIP 2.0 Detektionseinheit, sowie die ^{13}C -markierten Substrate wurden von der Firma Humedics (Berlin, Deutschland) zur Verfügung gestellt. LiMax-Tests wurden in möglichst kurzen Zeitabstand vor der ersten (Prä-TACE) und kurz vor der zweiten TACE (Post-TACE) durchgeführt.

3.5 Statistische Auswertung

Der Datensatz wurde zunächst in Microsoft Excel (Version 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingepflegt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Überführung der Daten mittels IBM SPSS Statistics (Version 27.0.1.0, IBM, Armonk, USA).

Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum zwischen erster TACE bis zum Zeitpunkt des Todes oder letzter follow-up definiert. Um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen wurde das Cox-Regressionsmodell angewendet und in Form von Hazard Ratios (HR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden metrische Daten mittels Median und Interquartilabstände ermittelt. Die Darstellung kategorialer Merkmale erfolgte mittels relativer Häufigkeiten. Die Prüfung auf Normalverteilung der Daten wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Abhängig von den Voraussetzungen wurden ein gepaarter T-Test, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder Vorzeichentest durchgeführt, um auf signifikante Unterschiede zwischen prä- und post-TACE ermittelten Parametern zu prüfen. Bei einem Signifikanzniveau von 95%, wurden p-Werte $\leq 0,05$ als statistisch relevant angesehen.

Zur Testung auf Zusammenhang zwischen LiMax-Werten und den ermittelten Scores, wurde die Rangkorrelation nach Spearman angewendet. Die Überlebenszeitanalyse der Patienten mittels Kaplan-Meier-Kurven, erfolgte für die gemessenen Ausgangswerte (LiMax, Child-Pugh, MELD, ALBI, HAP). Zur Feststellung signifikanter Unterschiede wurde eine Log-Rank-Test durchgeführt. Um den Einfluss der verschiedenen Variablen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen wurde das Cox-Regressionsmodell angewendet und in Form von Hazard Ratios (HR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% angegeben. Um die Aussagekraft gemessener Parameter vor erster TACE und die Änderungen zwischen erster und zweiter TACE hinsichtlich der 90-Tage Mortalität zu prüfen, wurden als Maßstab receiver operating curves - (ROC-)Analysen durchgeführt, sowie die entsprechenden area under the curve (AUROC) berechnet.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Darstellung der Studienpopulation

Tabelle 7: Baseline-Messwerte der Studienpopulation

Gesamtzahl der Studienkohorte	25
Alter im Median in Jahren	71 (IQR: 68-75)
Geschlecht	
männlich	21
weiblich	4
BMI im Median in kg/m²	26.2 (IQR: 25,50 – 30,53)
ECOG-Performance-Status	
0	8 (32 %)
1	12 (48 %)
2	5 (20 %)
Ätiologie	
Alkohol	15 (60 %)
HBV	2 (8 %)
HCV	1 (4 %)
NAFLD	2 (8 %)
Autoimmunhepatitis	1 (4 %)
Weitere	4 (16 %)
BCLC-Stadium	
A	2 (8 %)
B	23 (92 %)
Komorbiditäten	
Diabetes mellitus	13 (52 %)
Koronare Herzkrankheit	4 (16 %)
Anzahl an HCC-Tumorherden	
2	3 (12 %)
≥ 3	22 (88%)
Größter Tumorherd im Median in cm	4,20 (IQR: 2,60 – 5,80)
Labor-Parameter	
Albumin im Median in g/L	35 (IQR: 30,00-38,00)
Bilirubin im Median in mg/dL	1,2 (IQR: 0,75 – 2,07)
INR im Median	1,2 (IQR: 1,1 – 1,3)
Kreatinin im Median in mg/dL	0,94 (IQR: 0,78 – 1,33)
CRP im Median in mg/dL	8,6 (IQR: 2,2 – 17,0)
AFP im Median in ng/mL	33,0(IQR: 4,35 – 496,50)
HCC-Therapie vor TACE-Therapie	
Keine vorherige Therapie	19 (76 %)
Hemihepatektomie	1 (4 %)
Partielle Leberresektion	5 (20%)

LiMAX-Werte vor erster TACE im Median in µg/kg/h	261 (IQR: 159 – 387)
Child-Pugh-Score im Median	6 (IQR: 5 – 7)
Child-Pugh-Stadium	
A	18 (72%)
B	6 (24%)
C	1 (4%)
MELD-Score im Median	10 (IQR: 8 – 13)
ALBI-Score im Median	-2,13 (IQR: -2,51 bis -1,55)
ALBI-Grad	
1	5 (20%)
2	17 (68%)
3	3 (12%)
HAP-Score im Median	2 IQR (1,5 – 2)
HAP-Risikogruppe	
B	6 (24%)
C	14 (56%)
D	5 (20%)

Wie zuvor berichtet, wurden in der vorliegenden Studie zunächst 30 Patienten in das zu untersuchende Kollektiv eingeschlossen, wobei 5 Patienten zur Analyse der Ausgangswerte und 5 weitere Personen für die Längsschnittanalyse ausgeschlossen wurden.

Das Patientenkollektiv dieser Studie wies im Median einen Altersdurchschnitt von 71 Jahren (IQR 68-75) auf, mit den jüngsten Patienten in einem Alter von 63 und dem ältesten Patienten mit 85 Jahren. Ein Anteil von 84% (21) der Patienten war männlich.

Bei Einschluss in die Studie ergab sich für 23 (92 %) Patienten eine Einstufung in das BCLC-Stadium B, die weiteren Patienten wiesen das BCLC-Stadium A auf. Des Weiteren lag bereits bei 22 Personen ein multifokales HCC mit mindestens 3 oder mehr Tumorherden vor, mit einem im Median größten Herd von 4,2 cm (IQR: 2,6 – 5,8). Der größte Anteil der Patienten (19,8%) erhielt vor TACE keine HCC-spezifische Therapie. Fünf Patienten (20%) erhielten zuvor eine Hemihepatektomie, ein Patient (5%) wurde vor TACE einer Leberteilresektion unterzogen. In der vorliegenden Studie fand sich für die meisten HCC-Erkrankungen (15,6%) eine alkohol-assoziierte Leberzirrhose als Ätiologie. Ebenso fanden sich HBV- (2,8%), HCV-Infektionen (1,4 %), NAFLD (2,8%), sowie Autoimmunhepatitis (1,4%), als Ursache für das HCC in diesem Patientenkollektiv (4,2%).

Die Komorbiditäten betreffend, wurden bei 52% (13) des untersuchten Patientenkollektivs eine Diabetes mellitus Erkrankung und bei 16% (4) eine koronare Herzkrankheit festgestellt. Die mediane Follow-up Zeit betrug 365 Tage (IQR 220-644). Bis April 2023 waren 14 Patienten (56%) verstorben.

4.2 Leberfunktion-Scores und LiMAx-Messwerte vor der ersten TACE

Im Median betrug der ermittelte Child-Pugh-Score des Patientenkollektivs 6 (IQR: 5-7). Bei 18 Studienteilnehmern des Patientenkollektivs lag zu Studienbeginn der Child-Pugh-Stadium A (72%) vor, 6 Personen (24%) wurden in Grad B, sowie 1 Person (4%) in Grad C eingeteilt. Hinsichtlich des ALBI-Grads, wurden 5 (20%), 17 (68%) und 3 (12%) Patienten in die Grade 1, 2 und 3 eingestuft. Der mediane MELD-Score betrug 10 (IQR: 8-13). Insgesamt entsprachen 6 (24%), 14 (56%) und 5 (20%) Patienten den HAP-Risikogruppen B, C und D, bei einem medianen HAP-Score von 2 (IQR: 1,5-2).

Als Baseline wurde die erste LiMAx-Messung im Median einen Tag (IQR: 0-2) vor der ersten TACE durchgeführt und dauerte im Median 45 Minuten (IQR: 40,25-58,75). 96% der Patienten waren mit der LiMAx-Messung sehr zufrieden oder zufrieden. Der LiMAx-Wert betrug im Median 261 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (IQR: 159-387).

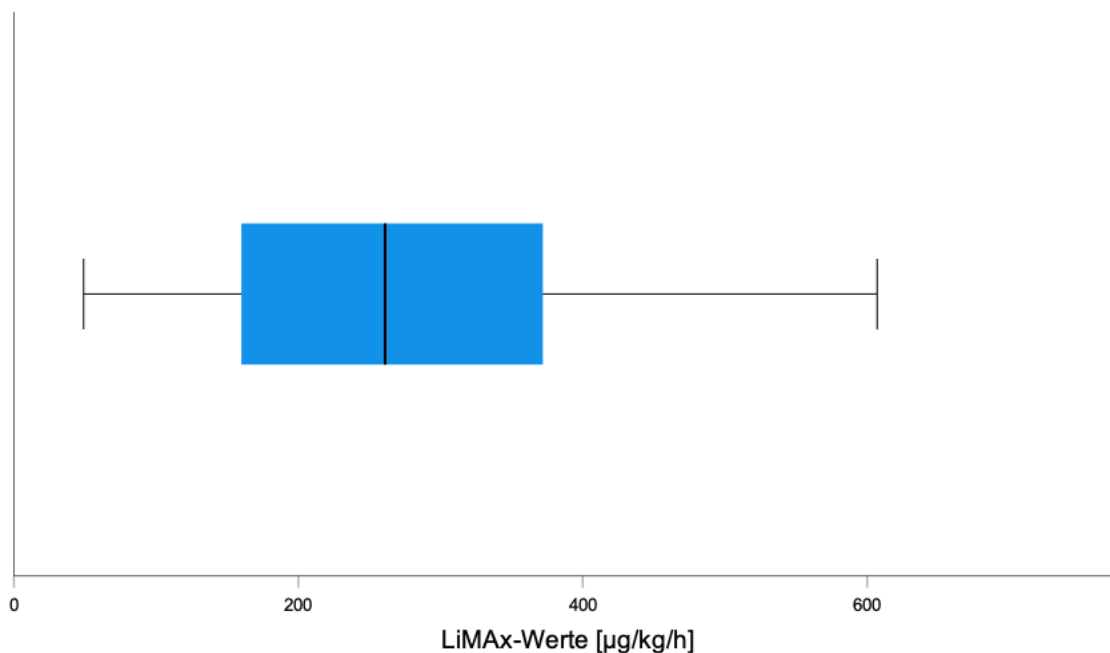


Abbildung 8: Ausgangswerte der LiMAx-Messung vor der ersten TACE

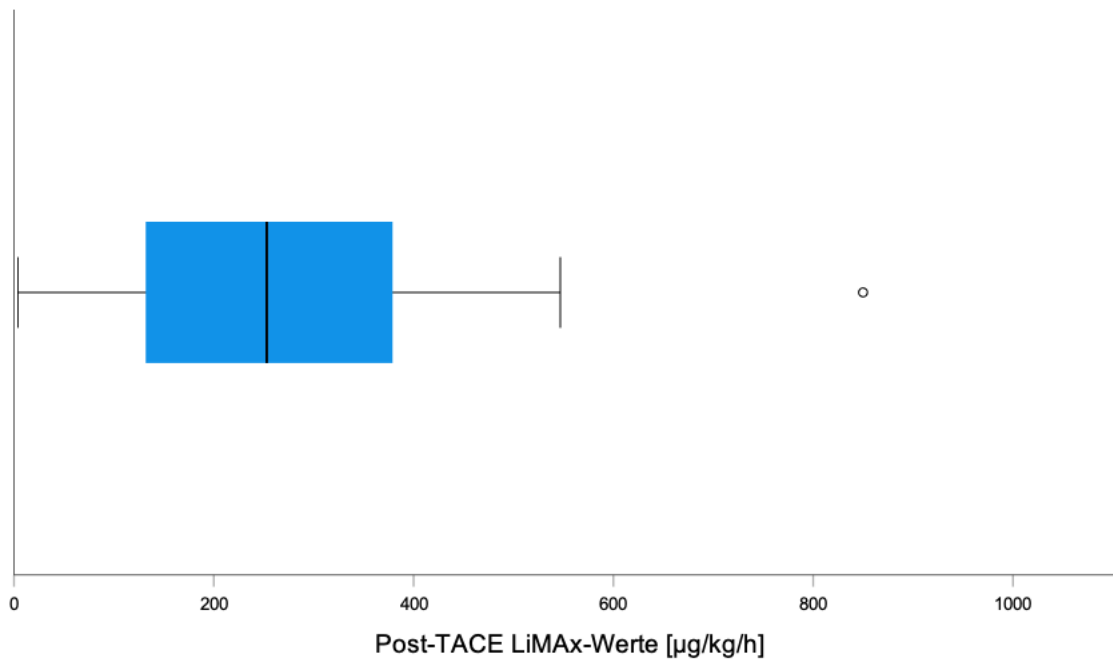
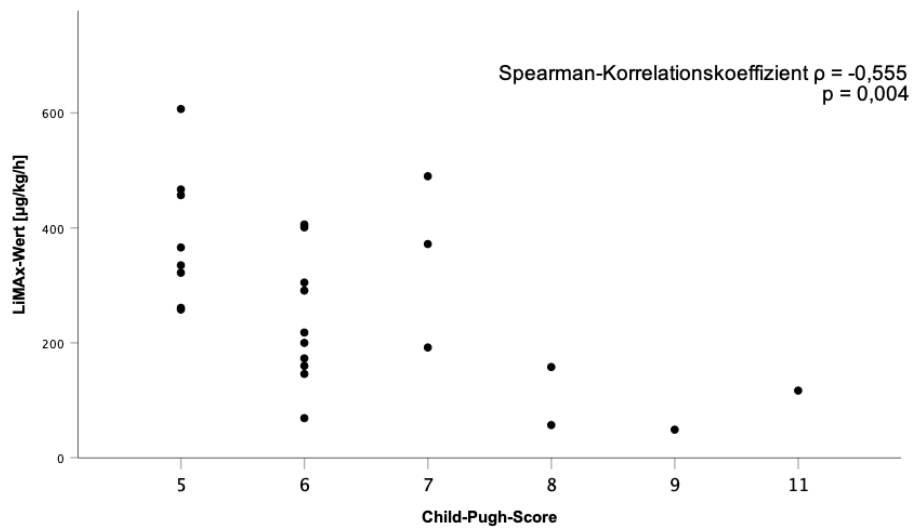
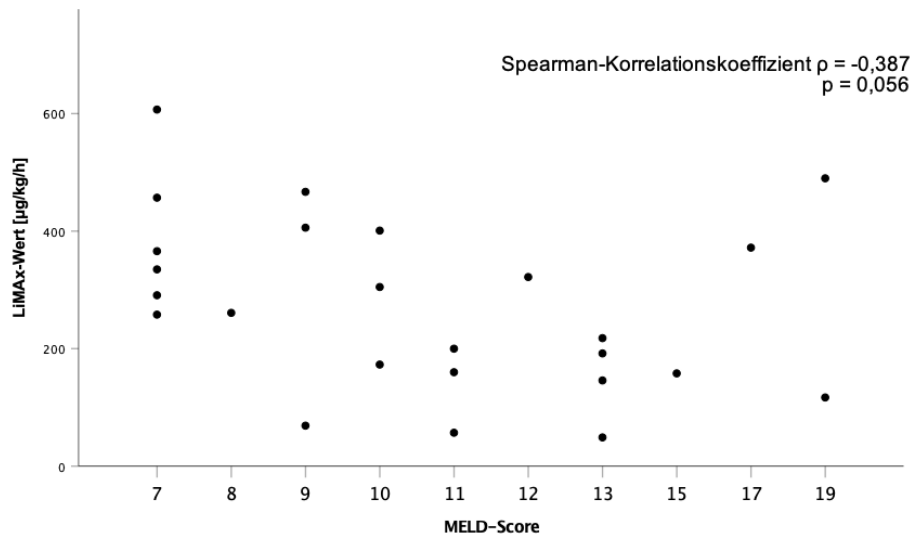
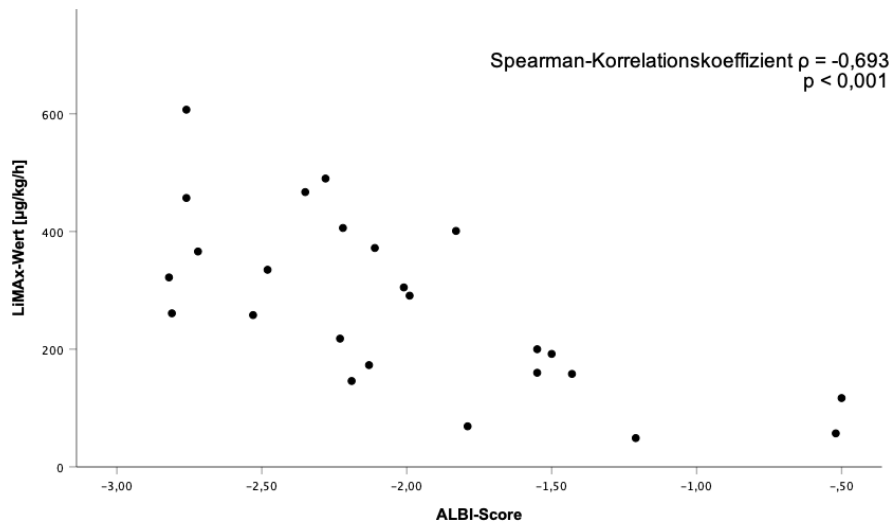


Abbildung 9: LiMAX-Messwerte nach der ersten TACE

4.3 Korrelation zwischen der Leberfunktionskapazität und etablierter Scores

In Abbildung 10 sind Streudiagramme dargestellt, welche die gemessenen LiMAX-Ausgangswerte mit den berechneten etablierten Leberfunktions-Scores zeigen.

Bei der bivariaten Analyse des Zusammenhangs zwischen ALBI-Scores und die ermittelten LiMAX-Werten zeigten sich bei der Kalkulation mit Hilfe des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten eine negative Korrelation mit einem Wert von $\rho=-0,693$, welches mit einem p-Wert von kleiner 0,001 als signifikant gewertet werden kann. Ebenfalls zeigt sich bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Child-Pugh-Scores und den LiMAX-Werten ein negativer Zusammenhang mit $\rho=-0,555$ und einer Signifikanz mit p-Wert von 0,004. Zwischen HAP-Score und LiMAX-Werten konnte eine geringe signifikante negative Korrelation mit $\rho=-0,454$ bei einem p-Wert von 0,023 beobachtet werden. Der Zusammenhang zwischen MELD-Score und LiMAX-Werten hingegen zeigte eine geringe Korrelation auf. Das Ergebnis ist jedoch mit einem p-Wert von 0,056 nicht signifikant.



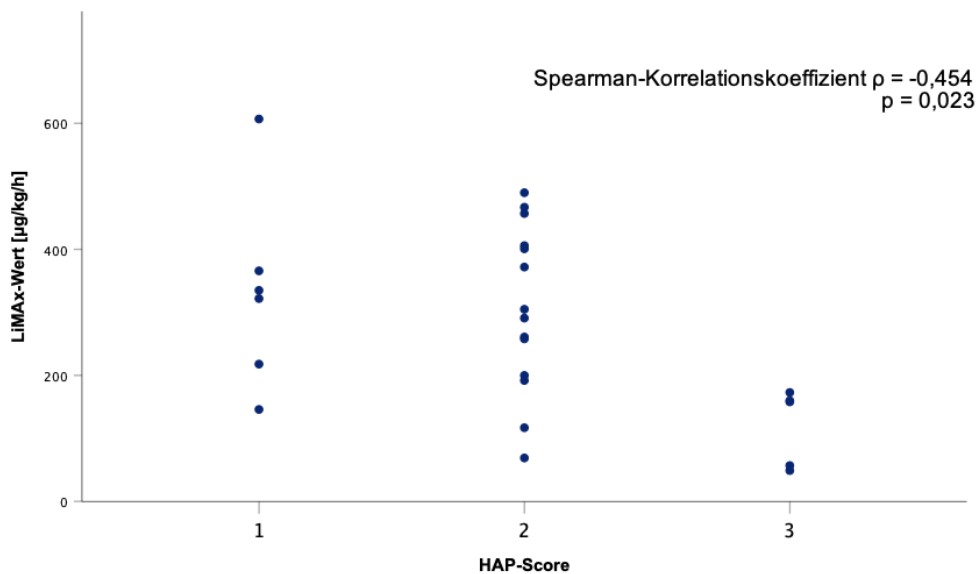


Abbildung 10: Streudiagramme und Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen LiMAx-Baseline-Werten und Leberfunktions-Scores (ALBI, MELD, Child-Pugh und HAP-Score), sowie p-Werte des zweiseitigen Signifikanztests

4.4 Überlebenszeitanalyse

Durch Anwendung univariater Cox-Regressions-Analysen (Tabelle 8), wurde die prognostische Aussagekraft der LiMAx-Messwerte ermittelt. Ebenso wurde dies für die etablierten Leberfunktions-Scores und weitere Parameter, wie z.B. Geschlecht und ECOG-Status durchgeführt. Für das Geschlecht zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem Überleben und für Männer ein ca. 5-fach höheres Risiko zu sterben (HR 5,170; 95% KI 1,407-18,999; $p = 0,015$). Bezüglich der Leberfunktions-Scores konnte für den ALBI-Score eine signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit gezeigt werden, sodass bei steigendem ALBI-Score eine kürzere Überlebenszeit zu erwarten ist (HR 10,808; 95% KI 3,415 – 34,202; $p < 0,001$). Weiterhin wiesen Patienten mit ALBI Grad 3 eine signifikant kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit ALBI Grad 1 und 2 auf (ALBI 3 vs ALBI 1: HR 18,672; 95% KI 2,481 – 140,531; $p = 0,004$; ALBI 3 vs. ALBI 2: HR 7,191; 95% KI 1,576 – 32,823; $p = 0,011$). Zwischen Patienten mit ALBI Grad 2 und 1 konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (HR 2,268; 95% KI: 0.495 – 10,381; $p = 0,291$). Ebenso ist der Child-Pugh-Score signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert (HR 1,632; 95% KI 1.148 – 2,320; $p = 0,006$). Zwischen den Child-Pugh-Stadien A und B konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (HR 1,834; 95% KI; 0.572 – 5,883; $p = 0,308$). Ein Vergleich mit Child-Pugh-Stadium C wurde nicht durchgeführt, da diesem Stadium nur einen Patienten zugeordnet wurde. Für den MELD-Score konnte keine Assoziation mit der Überlebenszeit beobachtet werden (HR 1,036; 95% KI 0,911 – 1,179; $p = 0,589$).

Für den HAP-Score konnte ebenfalls eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben gezeigt werden (HR 3,094; 95% KI 1,277 – 7,498; $p = 0,012$). Die Überlebenszeit der Patienten mit HAP Grad D war im Schnitt signifikant kürzer im Vergleich zu der Patientengruppe mit HAP Grad B und C (HAP D vs HAP B: HR 8,380; 95% KI 1,753 – 40,064; $p = 0,008$; HAP D vs HAP C: HR 4,340; 95% KI 1,283 – 14,684; $p = 0,018$). Zwischen Patienten mit HAP Grad C und B wurde hingegen kein signifikanter Unterschied gefunden. Für die vor erster TACE gemessenen LiMAx-Werte zeigte sich eine Assoziation mit dem Gesamtüberleben (HR 0,994; 95% KI 0,989 – 0,998; $p = 0,008$). Zur genaueren Untersuchung wurden die LiMAx-Werte in drei Gruppen unterteilt. Diese Gruppierung wurde in vorherigen Studien bereits angewandt und unterteilt die LiMAx-Werte in Abhängigkeit ihrer Leberfunktion. Messwerte größer 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ entsprechen einer normalen Leberfunktion, Werte zwischen 140 – 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sind einer moderat eingeschränkten Leberfunktion zugeordnet. Messwerte kleiner als 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ entsprechen einer schweren Leberfunktionsschädigung (13). Hierbei zeigte sich für Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion eine signifikant verkürzte Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit normaler oder moderat eingeschränkter Leberfunktion (HR 14,932; 95% KI 2,784 – 80,075; $p = 0,002$ und HR 5,942; 95% KI 1,283 – 27,521; $p = 0,023$).

Zwischen der Patientengruppe mit normaler Leberfunktion und moderat eingeschränkter Leberfunktion konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (HR 1,455; 95% KI 0,455 – 4,651; $p = 0,527$). Auf eine multivariable Cox-Regressions-Analyse wurde aufgrund einer unzureichenden Anzahl an Ereignissen verzichtet.

Für die Kaplan-Meier Analyse wurden die LiMAx-Werte vor erster TACE in zwei Gruppen aufgeteilt. Als Cut-off wurde ein Messwert von 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ verwendet, da niedrigere Werte einer schweren Leberfunktionseinschränkung entsprechen. Hierbei war für die Gruppe mit LiMAx-Werten $\geq 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ das mediane Überleben 28,5 Monate (95% KI 11,7 – 45,3).

Für Patienten im Bereich $< 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ war das mediane Überleben 3,5 Monate (95% KI 0,0 – 8,0). Zur Erstellung einer Kaplan-Meier-Kurve für ALBI-, HAP-Grade und Child-Pugh-Stadien, wurden diese in je drei Gruppen unterteilt. Für den MELD-Score wurde eine Aufteilung in zwei Gruppen anhand des Medians durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 11.

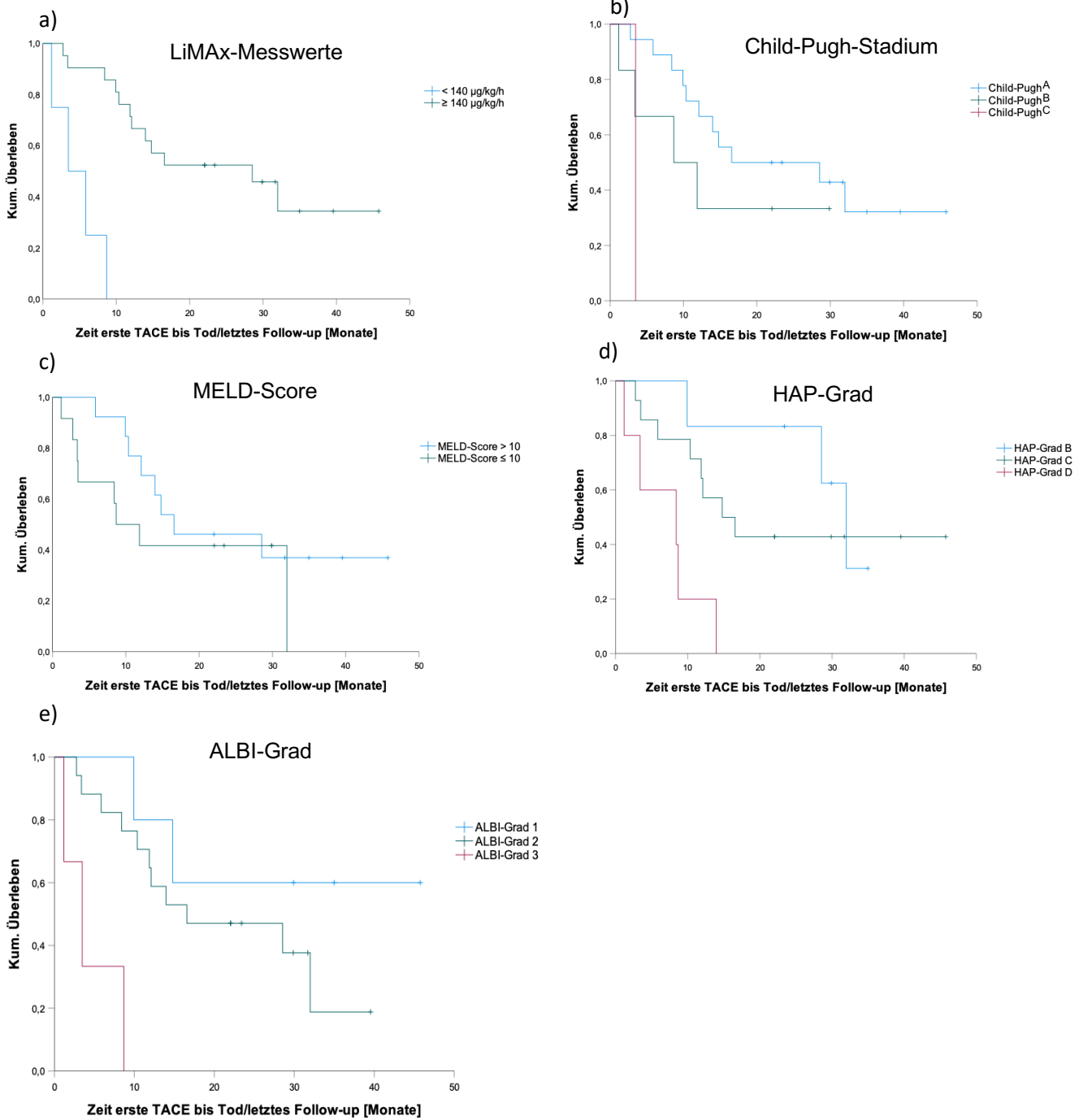


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Baseline LiMAx-Werte und Leberfunktions-Scores. a) LiMAx-Baseline-Werte: dichtomisierung mit cut-off $140 \mu\text{g/kg/h}$. Log-rank-p $< 0,001$. b) Baseline Child-Pugh-Stadien: Aufteilung in drei Grade. Log-rank-p = $0,074$. c) Baseline MELD-Score: dichtomisiert anhand des Medians. Log-rank-p = $0,328$. d) HAP-Grad: Aufteilung in drei Gruppen. Log-rank-p = $0,004$. e) ALBI-Grad: Aufteilung in drei Gruppen. Log-rank-p = $0,001$.

Tabelle 8: Univariates Cox-Regressions-Modell für die Baseline-Werte (n=25)

Kovariaten	Univariable		
	Hazard-Ratio	95% KI	p-Wert
Alter (in Jahren)	1,010	0,944 – 1,080	0,774
Geschlecht (weiblich vs. Männlich)	5,170	1,407-18,999	0,013
BMI (kg/m ²)	1,033	0,907 – 1,177	0,622
ECOG-Status (1/2 vs 0)	2,149	0,686 – 6,733	0,189
Ätiologie (Rest vs. Alkohol)	1,031	0,373 – 2,853	0,953
Vorbehandlung (chirurgisch vs. keine)	1,574	0,573 – 4,617	0,408
BCLC-Stadium (A vs. B)	0,400	0,890 – 1,794	0,231
Anzahl an Herden (≥3 vs. 2)	1,169	0,264 – 5,174	0,837
Größter Herd (cm) ^a	0,997	0,787 – 1,263	0,983
LiMAx (µg/kg/h)	0,994	0,989 – 0,998	0,008
LiMAx-Gruppe			
140 – 315 µg/kg/h (2) vs > 315 µg/kg/h (1)	1,455	0,455 – 4,651	0,527
< 140 µg/kg/h (3) vs > 315 µg/kg/h (1)	14,932	2,784 – 80,075	0,002
< 140 µg/kg/h (3) vs 140 – 315 µg/kg/h (2)	5,942	1,283 – 27,521	0,023
ALBI score	10,808	3,415 – 34,202	<0,001
ALBI-Grad			
2 vs 1	2,268	0,495 – 10,381	0,291
3 vs 1	18,672	2,481 – 140,531	0,004
3 vs 2	7,191	1,576 – 32,823	0,011
Child-Pugh-Stadium	1,632	1,148 – 2,320	0,006
Child-Pugh B vs A	1,834	0,572 – 5,883	0,308
MELD-Score	1,036	0,911 – 1,179	0,589
HAP-Score	3,094	1,277 – 7,498	0,012
HAP C vs B	1,636	0,430 – 6,233	0,471
HAP D vs B	8,380	1,753 – 40,064	0,008
HAP D vs C	4,340	1,283 – 14,684	0,018
a) Zwei fehlende Werte von Patienten			

Zur Validierung der Aussagekraft der LiMAx-Messwerte und Leberfunktions-Scores hinsichtlich der kurzfristigen Überlebenszeit, wurden ROC-Kurven genutzt. Hierfür wurde die 90-Tage-Mortalität als Zeitraum ab der ersten TACE oder nach der zweiten LiMAx-Messung bis zum Tod definiert. Für die 90-Tage-Mortalität ab der ersten TACE wurden die Daten von 25 Patienten, während für den Zeitraum nach der zweiten LiMAx-Messung die Daten von 20 Patienten genutzt wurden. Die ROC-Kurven nach erster TACE sind in Abbildung 12 dargestellt. Bei der Ermittlung der AUROC (Area under the receiver operating characteristic curve) konnte jedoch kein signifikanter Wert ermittelt werden.

Für den Zeitraum nach der zweiten LiMAX-Messung wurde die relative Differenz der LiMAX-Messwerte und Scores vor und nach TACE zur ROC-Analyse verwendet. ALBI-, HAP- und Child-Pugh-Score konnten aufgrund von fehlenden Daten zu Serum-Albumin bei zwei Patienten nicht ermittelt werden. Ebenfalls fehlte für die Berechnung des HAP-Scores der AFP-Wert eines Patienten, weshalb dieser nicht berücksichtigt wurde. Da ein Patient 80 Tage nach zweiter LiMAX-Messung eine Lebertransplantation erhielt, wurde dieser von der Analyse ausgeschlossen. Die graphische Darstellungen werden in Abbildung 13 gezeigt.

Die relativen Delta-Werte der LiMAX-Messungen zeigten eine AUROC von 1,000 (95% KI 1,000 – 1,000, $p = 0,007$). AUROC für Delta-Werte des ALBI-Scores war 0,9525 (95% KI 0,843 – 1,000, $p = 0,017$), für Delta-Werte des MELD-Scores 0,938 (95% KI 0,808 – 1,000, $p = 0,019$) und für Delta-Werte des Child-Pugh-Scores (0,976 95% KI 0,907 – 1,000, $p = 0,012$). Die ROC-Analyse für Delta-Werte des HAP-Scores waren nicht signifikant.

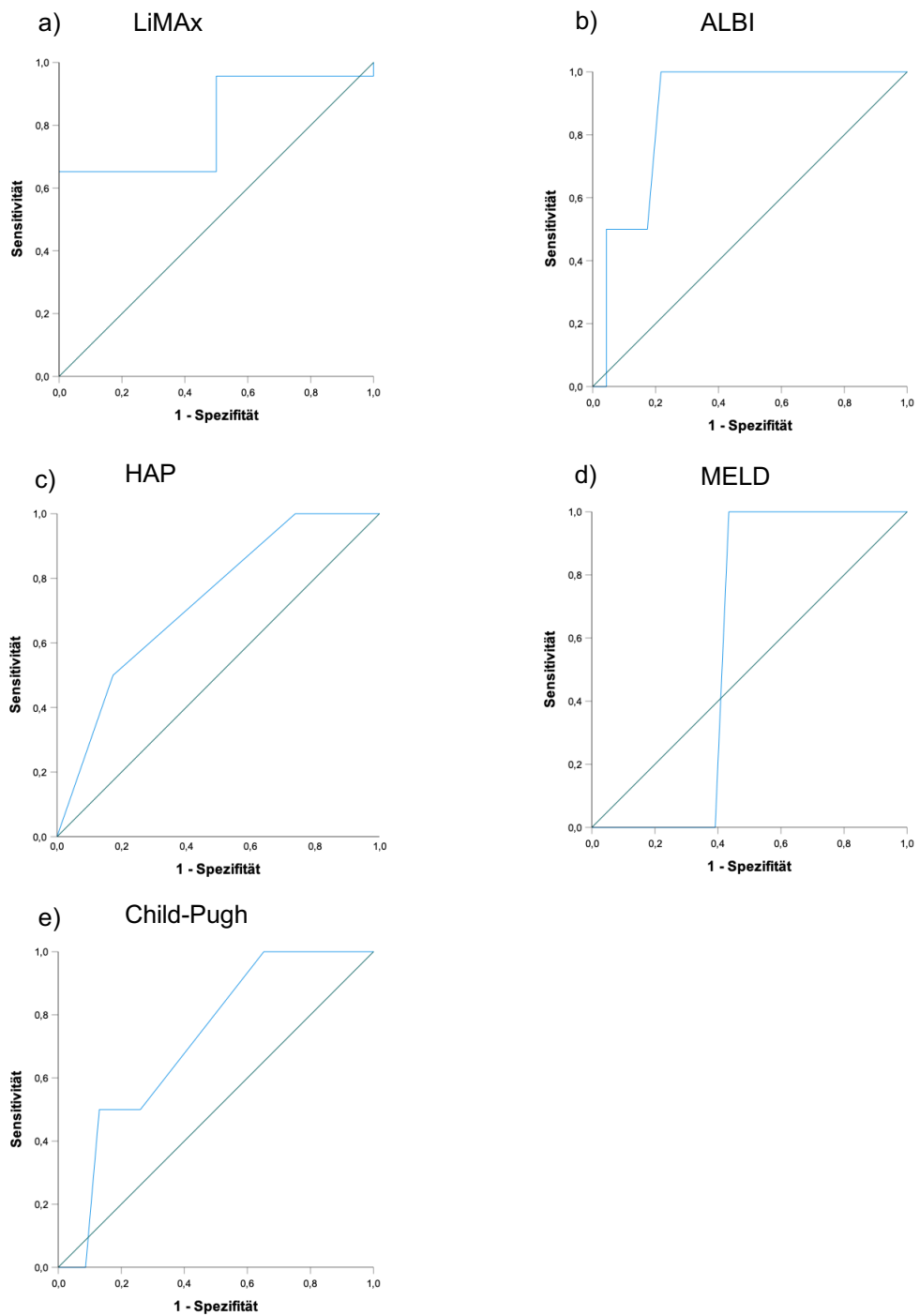


Abbildung 12: Aussagekraft für die 90-Tage-Mortalität nach der ersten TACE anhand der Baseline-Werte. $n = 25$ a) LiMAx: AUROC: 0,804; $p = 0,161$. b) ALBI: AUROC: 0,880; $p = 0,080$. c) HAP: AUROC: 0,728; $p = 0,293$. d) MELD: AUROC: 0,587; $p = 0,689$. e) Child-Pugh: AUROC: 0,717; $p = 0,317$.

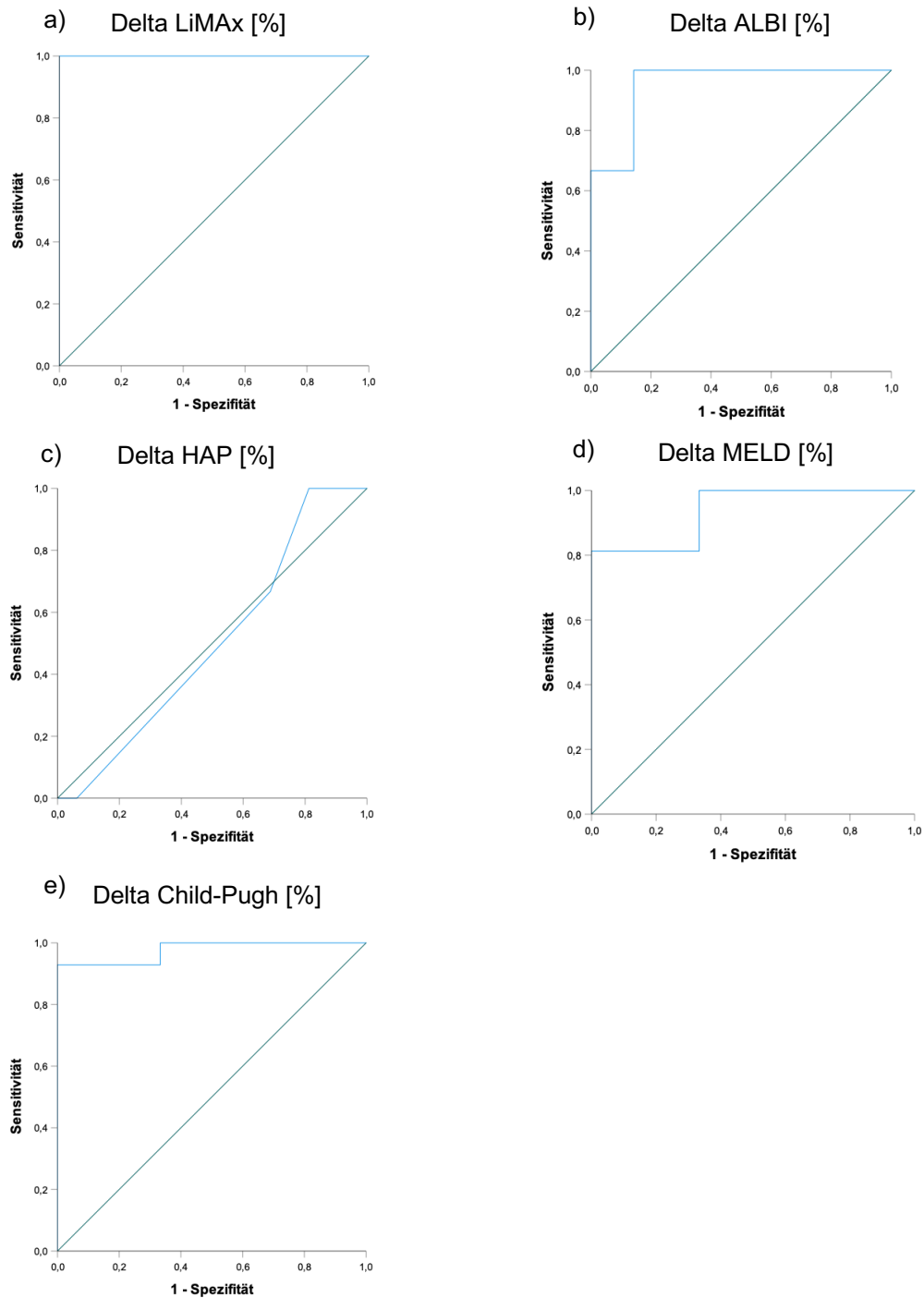


Abbildung 13: Aussagekraft für die 90-Tage-Mortalität nach der zweiten LiMax-Messung anhand der relativen Delta-Werte. $n = 19$ (LiMax, MELD und HAP), $n = 17$ (ALBI und Child-Pugh) a) Delta-LiMax-Werte: AUROC: 1,000; $p = 0,007$. b) Delta-ALBI: AUROC: 0,952; $p = 0,017$. c) Delta-HAP: AUROC: 0,5; $p = 1,000$. d) Delta-MELD: AUROC: 0,938; $p = 0,019$. e) Delta-Child-Pugh: AUROC: 0,976; $p = 0,012$.

4.5 Längsschnittanalyse der Prä- und Post-TACE Daten

In der folgenden Tabelle 9 sind verschiedene Messwerte und Scores vor nach der ersten TACE gegenübergestellt.

Zwischen der ersten und zweiten LiMAX-Messung lagen im Median 39 Tage (IQR 33 – 58). Für die longitudinale Analyse wurden die Daten von 20 Patienten genutzt. Die LiMAX-Werte nach TACE betragen im Median 254 µg/kg/h (IQR 124 – 386). Ein signifikanter Unterschied zwischen den LiMAX-Werten vor und nach der TACE konnte nicht gezeigt werden (Median LiMAX Delta -0,5 µg/kg/h (IQR -60,00 – 73,25); p = 0,952).

Jedoch fanden sich für den MELD-Score signifikante Unterschiede prä- und post-TACE (Median MELD Delta -1,00 (IQR -2,00 – 0,00), p = 0,024). Dies zeigte sich ebenfalls für den ALBI-Score (Median ALBI Delta -0,19 (IQR -0,40 – 0,12), p = 0,027). Der HAP-Score sowie der Child-Pugh-Score hingegen zeigten keine signifikanten Unterschiede vor und nach der Intervention (Median HAP Delta -0,05 (IQR -1,00 – 0,00) p = 0,183; Median Child-Pugh Delta 0,00 (-1,00 – 0,00) p = 0,289). Für Serumparameter wie Albumin und CRP wurde ein signifikanter Unterschied gezeigt (Median Albumin Delta 2,00 (IQR -1,25 – 5,00), p = 0,037; Median CRP Delta -7,50 (IQR -18,85 – 0,25), p = 0,012).

Tabelle 9: Vergleich der prä- und post-TACE Messwerte und Scores (n=20)

Variable Median (IQR)	Baseline n = 20	Post-TACE n = 20	Delta im Median	p- Wert
LiMAX-Wert [µg/kg/h]	275 (163 – 371)	253 (124 – 386)	-0,50 (-60,00 – 73,25)	0,952
ALBI-Score	-2,12 (-2,52 – -1,55)	-2,09 (-2,51 – -1,41) ^a	-0,19 (-0,40 – 0,12) ^a	0,027
MELD-Score	11 (7 – 13)	11 (7 – 15)	-1,00 (-2,00 – 0,00)	0,024
Child-Pugh- Score	6 (5 – 7)	6 (5 – 8) ^a	0,00 (-1,00 – 0,00) ^a	0,289
HAP-Score	2,00 (1,25 – 2,00)	2,00 (1,00 – 2,00)	-0,50 (-1,00 – 0,00)	0,070
Bilirubin [mg/dl]	1,15 (0,80 – 2,14)	0,95 (0,70 – 2,68)	0,09 (-0,38 – 0,40)	0,823
Albumin [g/l]	35 (30 – 38)	33 (30 – 38) ^a	-3,00 (-5,00 – 0,75) [†]	0,037
INR	1,10 (1,10 – 1,30)	1,20 (1,00 – 1,38)	0,05 (0,00 – 0,10)	0,181
Kreatinin [mg/dl]	0,90 (0,73 – 1,34)	0,95 (0,75 – 1,19)	0,015 (-0,08 – 0,14)	0,908
CRP [mg/dl]	8,85 (2,15 – 17,00)	14,50 (10,00 – 25,00)	7,50 (-0,25 – 18,85)	0,012
AFP [ng/ml]	31,00 (4,28 – 570,25)	36,00 (3,80 – 85,00) ^b	0,10 (-7,70 – 123,00) ^b	0,646

a) Werte von zwei Patienten fehlend. b) Ein Patienten-Wert fehlend.

5 Diskussion

In dieser prospektiven Längsschnittstudie wurde die dynamische Leberfunktion eines an einem HCC erkrankten Patientenkollektivs im BCLC-Stadium B oder C vor und nach erster TACE ermittelt. Folgend wurde auf einen möglichen Zusammenhang der dynamischen Leberfunktion mit anderen Messwerten, sowie laborchemisch und klinisch berechneten Scores untersucht. Hierfür wurden für das HCC bereits etablierte Scores, wie der ALBI-, Child-Pugh- und MELD-Score genutzt, aber auch der HAP-Score, welcher darauf abzielt, das Überleben nach TACE abzuschätzen. Weiterhin wurden die erhobenen LiMAx-Werte hinsichtlich ihrer Aussagekraft für das Gesamtüberleben und die Kurzzeit-Mortalität nach TACE untersucht und ein Vergleich mit etablierten Scores durchgeführt.

5.1 Analyse der Patientendaten

Für die vorliegende Arbeit wurden zu Beginn 30 Patienten rekrutiert. Ausgewertet wurden zur Messung der Scores und Leberfunktionskapazität vor der ersten TACE 25 Patienten, fünf Patienten wurden ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren Messabbruch durch den Patienten, Nicht-Durchführbarkeit der LiMAx-Messung sowie die Erhebung der LiMAx-Messung erst nach der ersten TACE. Weitere fünf Patienten wurden im Zuge der Längsschnitt-Analyse ausgeschlossen, da bei diesen keine zweite LiMAx-Messung erfolgte.

Das untersuchte Patientenkollektiv war im Median 71 Jahre alt, mit einer Altersspanne von 63 bis 85 Jahren. Dies entspricht dem typischen Alter von HCC-Patienten in westlichen Industrieländern, da HCC-Erkrankungen selten vor dem 50. Lebensjahr auftreten und ein Altersgipfel erst ca. nach dem 70. Lebensjahr erreicht wird. Es gilt zu beachten, dass in anderen Gebieten, wie z.B. Entwicklungsländern, welche eine hohe Prävalenz von chronischen HBV- und HCV-Infektionen aufweisen, die HCC-Inzidenz in jüngeren Jahren seinen Höhepunkt erreicht (2).

In der vorliegenden Studienpopulation ist die Geschlechterverteilung mit 84% auf Seiten männlicher Probanden deutlich. Dies stellt sich ebenfalls im Verhältnis von HCC-erkrankten Männern zu Frauen mit 5,25:1 dar. Hinsichtlich der Geschlechter-Verteilung des HCCs ist dies nicht als ungewöhnlich zu bewerten, da laut Literatur das Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit 2-2,5:1, teilweise bis 4:1 beschrieben wird (1,18). Das höhere Erkrankungsverhältnis kann durch den höheren Alkoholkonsum und folglich durch einen erhöhten Anteil an alkohol-induzierten Leberzirrhosen erklärt werden, da diese eine der häufigsten Ätiologien des HCCs darstellt.

Ebenfalls ist ein protektiver Effekt gegenüber HCC-Erkrankungen durch Östrogen zu diskutieren, welcher zu einer niedrigeren Inzidenz des HCCs bei Frauen beitragen könnte (24,25).

Mit 60% Anteil findet sich als häufigste Ursache für das HCC die alkohol-assoziierte Leberzirrhose. Dies ist zu erwarten, da die äthyltoxische Genese der Leberzirrhose die häufigste Ätiologie in westlichen Ländern ist. In (Nord-)Europa und Japan ist die chronische HCV-Infektion führende Ursache des HCCs, jedoch findet sich nur ein Patient in dem Patientenkollektiv mit HCV-Infektion (34). Dies lässt sich am ehesten durch eine zu kleine Studienpopulation erklären.

Bezüglich der LiMax-Messungen waren 96% der Patienten sehr zufrieden oder zufrieden, was zeigt, dass die Anwendung des LiMax-Geräts mit Hilfe der Atemmaske als patientennahe Methode zur Ermittlung der Leberfunktionskapazität toleriert und genutzt werden kann, was ebenfalls in vorherigen Studien gezeigt werden konnte.

5.2 Zusammenhang zwischen etablierten Scores und der gemessenen Leberfunktionskapazität

Als Teil dieser Studie wurde eine mögliche Beziehung der gemessenen maximalen Leberfunktionskapazität und bereits etablierter und regelmäßig angewendeter Score-Systeme zur Abschätzung der Leberfunktion untersucht.

In dieser Studie zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem ALBI-Score und den gemessenen LiMax-Werten vor der ersten TACE. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $\rho=-0,693$ bei zweiseitiger Signifikanz mit einem p-Wert von 0,001 konnte ein starker negativer Zusammenhang gezeigt werden.

Ebenfalls stellte sich zwischen dem Child-Pugh-Score und den LiMax-Messwerten mit $\rho=-0,555$ und $p=0,004$ eine starke negative Korrelation dar.

Auch für den HAP-Score mit $\rho=-0,454$ und $p=0,023$ eine signifikante moderate negative Korrelation aufgezeigt werden.

Somit sind bei niedrigen LiMax-Messwerten vor der ersten TACE aufgrund der negativen Korrelation höhere Werte für die oben genannten Scores zu erwarten.

Kommt es durch die HCC-Erkrankung sowie die vorbestehende Leberzirrhose zum Parenchymschaden der Leber ist eine eingeschränkte Leberfunktion zu erwarten. Hierdurch wird unter anderem die Synthese von Gerinnungsfaktoren und Plasmaproteinen vermindert, Serum-Bilirubin erhöht, aber auch die Entstehung von Aszites durch Albuminmangel und eine portale Hypertension gefördert. Dies hat in den hier verwendeten Score-Systemen eine erhöhte Punktzahl zur Folge. Auch ist das enzymatische Cytochrom-P450-System betroffen, hierunter auch das CYP1A2-Enzym.

Die verminderte Aktivität des Enzyms führt im Rahmen der LiMAx-Messung dazu, dass das Substrat ^{13}C -Methacetin in geringerer Menge zu Acetaminophen und dem gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ umgesetzt wird. Als Folge dessen kommt es zu niedrigeren Werten für die dynamische Leberfunktion. Es zeigt sich die stärkste negative Korrelation zwischen ALBI-Score und LiMAx-Werten, während der HAP-Score die geringste Korrelation aufweist.

Auch beim HAP-Score sollte eine starke negative Korrelation zu erwarten sein, da dieser zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit und Risikostratifizierung bei TACE verwendet wird. Am ehesten lässt sich die geringe Korrelation mit der niedrigen Studienpopulation erklären.

Zwischen MELD-Scores und LiMAx-Werten zeigt sich zwar eine negative Korrelation, jedoch mit einem p-Wert von 0,056 ein nicht-signifikantes Ergebnis. Die Größe der Studienpopulation ist hierbei sicherlich zu berücksichtigen. Mit einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten ist ebenfalls eine bessere Aussage hinsichtlich der Signifikanz oder der Korrelation zwischen den Scores und den LiMAx-Werten zu erwarten. Dies wird dadurch bekräftigt, dass Leyh et al. und Reichert et al. bei ihren Untersuchungen von LiMAx-Messwerten, ALBI-, sowie MELD-Scores vor Radioembolisation und TACE bei HCC, eine signifikante Korrelation aufzeigen konnten (110,111).

5.3 Lebenszeitanalysen

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven der LiMAx-Werte und etablierten Scores in Abbildung 11 stellen die Überlebenszeit der Patienten nach der ersten TACE dar. Für die LiMAx-Messungen zeigt sich, dass sich nach Aufteilung der Patienten anhand des cut-offs von $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit darstellen lässt, wobei diese für Patienten mit LiMAx-Messwerten niedriger als $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ verkürzt ist. Auch die Kaplan-Meier-Kurven des ALBI- und Child-Pugh-Scores zeigten nach Aufteilung in je drei Subgruppen signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten, in der bei höherem Score eine kürzere Überlebenszeit zu erwarten ist.

Zur weiteren Untersuchung der erhobenen Daten vor erster TACE wurde eine univariate Cox-Regressions-Analyse genutzt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sowohl LiMAx-Messwerte, als auch ALBI- und Child-Pugh- Scores eine Aussagefähigkeit auf das post-TACE Überleben haben. Nachdem die Baseline LiMAx-Werte in drei Subgruppen entsprechend der Leberdysfunktion aufgeteilt wurden, zeigte sich in der Analyse ein signifikanter Unterschied im Überleben für die Patientengruppe mit schwerer Leberfunktionsschädigung (LiMAx-Gruppe 3) zur Gruppe mit normaler Leberfunktion (LiMAx-Gruppe 1), sowie zur Gruppe mit eingeschränkter Leberfunktion (LiMAx-Gruppe 2). Für den Vergleich zwischen LiMAx-Gruppe 2 mit -Gruppe 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Da mit Hilfe der LiMAX-Messungen die aktuelle Leberfunktion evaluiert werden kann und diese ein wichtiger Faktor zur Risikostratifizierung der TACE ist, ist eine genaue Einteilung der LiMAX-Grenzwerte von großer Bedeutung. Hierdurch könnte diese unterstützend bei der Vorhersage der Überlebenszeit nach Intervention herangezogen werden.

Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Überlebens zwischen den ALBI-Graden, vor allem im Vergleich von ALBI-Grad 3 mit ALBI-Grad 1 und ALBI-Grad 2.

Gairing et al. zeigten weiterhin für diese Studienpopulation, dass eine Veränderung der LiMAX-Messwerte vor und nach TACE ebenfalls mit der Überlebenszeit assoziiert sind. Dies gilt auch für eine Veränderung der etablierten ALBI-, Child-Pugh- und MELD-Scores vor und nach (112). Um die Aussagekraft der erhobenen Messwerte und Scores in Bezug auf die 90-Tage-Mortalität zu prüfen, wurden ROC-Analysen durchgeführt und die entsprechenden AUROC-Werte ermittelt. Für die Baseline LiMAX-Werte und etablierten Scores zeigte sich keine signifikante Aussage zur 90-Tage-Mortalität nach der ersten TACE. Hingegen ist für die relativen Änderungen der LiMAX-Messwerte vor und nach TACE eine signifikante Aussage zur 90-Tage-Mortalität nach der zweiten LiMAX-Messung möglich. Diese Ergebnisse zur Kurzzeit-Mortalität sind von wichtiger Bedeutung. Die aktuelle Restleberfunktion spielt eine wichtige Rolle zur Planung der Therapie und muss auch bei einem Wechsel der Therapie berücksichtigt werden. Ebenfalls hat die Leberfunktion Einfluss auf die post-TACE Mortalität. Daher ist die Vorhersage der 90-Tage-Mortalität eine gute Möglichkeit, um zu evaluieren, ob eine TACE-Therapie ein zu großes Mortalitätsrisiko für Patienten darstellt. Gerade in Zeiten von neuen systemischen Therapieoptionen, wie Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren, sollte ein Therapiewechsel bei zu hohem Risiko für eine TACE in Betracht gezogen werden. Auch für ALBI- und Child-Pugh- und MELD-Score konnte eine signifikante Vorhersage der 90-Tage-Mortalität durch die relativen Differenzen vor und nach TACE festgestellt werden.

5.4 Limitationen

Als Limitation der Studie ist die Größe der Studienpopulation zu nennen, sodass eine Verallgemeinerung der Ergebnisse hierdurch erschwert ist. Auch ist es durch die geringe Anzahl an Studienteilnehmern nicht möglich gewesen. Unterschiede in Bezug auf die Vorhersage der Kurzzeit-Mortalität und der Überlebenszeit zwischen LiMAx-Werten und etablierten Scores zu zeigen, sowie eine signifikante Veränderung der erhobenen Daten vor und nach TACE nachzuweisen. Auch ist die Ätiologie der HCC-erkrankten Probanden zu berücksichtigen. Mit 60% hat die Alkohol-induzierte Leberzirrhose den größten Anteil bei der Ursache für die HCC-Erkrankung der Patienten in dieser Studie.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass bei Patienten mit Alkohol-assoziierten Erkrankungen eine gesteigerte Aktivität oder Expression von CYP1A2 besteht (113). Dies würde dazu führen, dass fälschlicherweise die durch die LiMAx-Messung ermittelte Leberfunktion als zu hoch eingeschätzt wird.

Ob und wie stark sich LiMAx-Messwerte nach mehreren TACE-Interventionen verändern und welchen Einfluss sie auf das Überleben haben, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden, da aufgrund der geringen Anzahl an Test-Kits nur zwei LiMAx-Messungen pro Patienten möglich waren.

6 Zusammenfassung

Die Indikation zur TACE bei HCC-Patienten kann verschiedene Gründe haben. So ist sie laut Leitlinie und EASL-Kriterien bei Patienten im BCLC-Stadium B empfohlen, kann jedoch auch zur zeitlichen Überbrückung für Patienten genutzt werden, welche auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen.

Mit Hilfe der TACE wird eine Tumornekrose induziert, wobei das Risiko besteht gesundes Leberparenchym weiter zu schädigen und die Funktionsleistung der Leber zu vermindern, was im schlimmsten Fall ein Leberversagen zur Folge hätte. Zur Beurteilung des Risikos für die TACE spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, wie z.B. die Tumorlast, der körperliche Zustand des Patienten und die aktuelle Restleberfunktion.

Um eine Aussage über die noch vorhandene Leberfunktion zu treffen, wurden bereits verschiedenen Scores eingesetzt und finden Anwendung im Rahmen des Stagings, der Listung für eine Lebertransplantation oder auch speziell zur Risikostratifizierung für die TACE.

Jedoch basiert die Berechnung der Scores zum Großteil auf serologischen Parametern, welche als Aussage für die aktuelle Leberfunktion nur gering sensitiv sind, da erst im Verlauf eine Veränderung dieser Werte zu erwarten ist. Es existiert derzeit kein einheitliches Verfahren zur Risikostratifizierung bei TACE.

Als Möglichkeit die aktuelle noch vorhandene Leberfunktion zu bestimmen, findet die dynamische Leberfunktionsmessung (LiMAX) als patientennahe, nicht-invasive Methode bereits Verwendung. Jedoch ist der Einsatz der LiMAX-Messungen im Bereich der TACE bisher noch gering.

Ziel dieser prospektiven Studie war die Untersuchung auf Korrelation zwischen gemessenen LiMAX-Werten vor erster TACE und etablierten Leberfunktions-Scores sowie die Untersuchung auf mögliche Korrelation der LiMAX-Werte mit dem Gesamtüberleben nach TACE. Hierfür wurden im Zeitraum von 2017 bis 2021 Patienten mit HCC und Indikation für eine TACE, in diese Studie eingeschlossen. Die Erhebung der serologischen und klinischen Parameter, sowie die LiMAX-Messungen fanden kurze Zeit vor oder am selben Tag der ersten und der zweiten TACE statt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Baseline-Werte der LiMAX-Messungen mit den etablierten ALBI- und Child-Pugh-, und HAP-Scores in negativer Korrelation stehen.

Eine signifikante Änderung der LiMAX-Messwerte vor und nach TACE stellte sich nicht dar. Keine der bisherigen Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen LiMAX-Messwerten mit der Überlebenszeit bei TACE-Patienten.

Ebenfalls sind die gemessenen LiMAX-Werte mit der Überlebenszeit des Patientenkollektivs assoziiert.

Hier spielt die Etablierung von Grenzwerten eine wichtige Rolle, da anhand dieser die Überlebenszeit besser abgeschätzt werden kann. Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen unterteilt, wobei sich eine signifikant verkürzte Überlebenszeit für Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler oder moderat eingeschränkter Leberfunktion zeigte. Zwischen der Patientengruppe mit normaler Leberfunktion und moderat eingeschränkter Leberfunktion konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ebenfalls konnte eine signifikante Assoziation der Überlebenszeit in Abhängigkeit des ALBI-Grades, Child-Pugh- und HAP-Scores gezeigt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint eine Einteilung der Patienten anhand der Grenzwerte sinnvoll, um genauer zwischen regulärer und reduzierter Leberfunktion differenzieren zu können.

Weiterhin zeigte diese Forschungsarbeit, dass anhand der relativen Änderung der LiMAX-Werte vor und nach TACE eine Vorhersage der 90-Tages-Mortalität getroffen werden kann.

Dies könnte zur Risikostratifizierung genutzt werden, um Patienten zu identifizieren, welche von einer weiteren TACE nicht profitieren würden. Weiterhin würde hierdurch eine Evaluation zur Änderung der Therapiestrategie, z.B. Umstellung auf eine Systemtherapie oder Beendigung der Therapie möglich.

Ein solches Instrument mit hoher klinischer Relevanz würde von weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv profitieren.

Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan 1;73(Suppl 1):4.
3. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1683–91
4. Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options. *J Hepatol*. 2022 Feb 1;76(2):446–57.
5. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
6. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [Internet]. Vol. 16, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 589–604.
7. Gui B, Weiner AA, Noshier J, Lu SE, Foltz GM, Hasan O, et al. Assessment of the Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as a Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Radioembolization. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2018 Sep 1;41(9):861–6.
8. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. A nssessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach - The albi grade. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):550–8.
9. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O’Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2565–70.
10. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2002;94(6):1747–52.
11. Field KM, Dow C, Michael M. Part I: Liver function in oncology: biochemistry and beyond. Vol. 9, *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2008. p. 1092–101.
12. Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, et al. Enzymatic Liver Function Capacity Correlates with Disease Severity of Patients with Liver Cirrhosis: A Study with the LiMAX Test. *Dig Dis Sci*. 2014 Nov 19;59(12):2983–91.
13. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: A new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB*. 2010 Mar 1;12(2):139–46.
14. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAX test. *Transplant International*. 2010 Oct 1;23(10):1023–32.
15. Buechter M, Kersting S, Gerken G, Kahraman A. Enzymatic liver function measured by LiMAX – a reliable diagnostic and prognostic tool in chronic liver disease. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1):1–8.
16. Reichert MC, Massmann A, Schulz A, Buecker A, Glanemann M, Lammert F, et al. Volume–Function Analysis (LiMAX Test) in Patients with HCC and Cirrhosis Undergoing TACE-A Feasibility Study. *Dig Dis Sci*. 2020;66(7):2452–60.
17. Barzakova ES, Schulze-Hagen M, Zimmermann M, Lurje G, Bednarsch J, Pedersoli F, et al. Monitoring Liver Function of Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization (TACE) by a ¹³C Breath Test (LiMAX). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(12):1702–8.

18. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer*. 2020 Jul 7;147(2):317.
19. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. Vol. 109, Journal of the National Cancer Institute. Oxford University Press; 2017.
20. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatology Research*. 2007 Sep;37(s2 Fourth JSH S):S88–94.
21. Schönfeld I, Kraywinkel K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Germany. *Onkologie*. 2018 Sep 1;24(9):653–8.
22. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal Radiology*. 2018 Jan 1;43(1):13–25.
23. Fact sheets by Population-GLOBOCAN-IARC. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
24. Kohi MP. Gender-Related Differences in Hepatocellular Carcinoma: Does Sex Matter? Vol. 27, Journal of Vascular and Interventional Radiology. Elsevier Inc.; 2016. p. 1338–41.
25. Ren J, Chen GG, Liu Y, Su X, Hu B, Leung BCS, et al. Cytochrome P450 1A2 Metabolizes 17 β -Estradiol to Suppress Hepatocellular Carcinoma. Gong Z, editor. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4):e0153863.
26. Suh JK, Lee J, Lee JH, Shin S, Tchoe HJ, Kwon JW. Risk factors for developing liver cancer in people with and without liver disease. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
27. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma.
28. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):529–38.
29. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Apr 1;295(1):65–73.
30. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):328–32.
31. Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food Chem Toxicol*. 2013 Oct;60:218–37.
32. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, la Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008 Jul 1;48(1):137–45.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016;274.
34. Sawatzki M, Semela D. Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms. Vol. 33, Tumor Diagnostik und Therapie. 2012. p. 10–5.
35. Schönfeld I, Kraywinkel K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Germany. *Onkologie*. 2018 Sep 1;24(9):653–8.
36. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – Current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol*. 2019;57(4):508–17.
37. Zoller H, Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1151–60.
38. Herzer K, Roeb E. Modernes Management und neue Herausforderungen bei Fettlebererkrankungen Diagnostik, Therapie und Lebertransplantation. Vol. 45, Klinikarzt. BioMed Central Ltd.; 2016. p. 596–601.
39. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Mar 1;47(6):704–14.

40. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
41. Kaiser K, Mallick R, Butt Z, Mulcahy MF, Benson AB, Cella D. Important and relevant symptoms including pain concerns in hepatocellular carcinoma (HCC): A patient interview study. *Supportive Care in Cancer.* 2014 Nov 21;22(4):919–26.
42. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellären Karzinoms und biliärer Karzinome.
43. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellären Karzinom. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Feb 14;111(7).
44. Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1(SUPPL. 1):143–7.
45. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015 Apr 1;275(1):97–109.
46. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, et al. Additional value of gadoteric acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: Comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2011 Jul 1;34(1):69–78.
47. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis.
48. Pinato DJ, Karamanakos G, Arizumi T, Adjogatse D, Kim YW, Stebbing J, et al. Dynamic changes of the inflammation-based index predict mortality following chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Dec 1;40(11–12):1270–81.
49. Karnofsky DA, Burchenal JH. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am J Med.* 1950;8(6):767–88.
50. Duseja A. Staging of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 2014 Aug 1;4:S74–9.
51. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1–85.
52. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–9. h
53. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–37.
54. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864–71.
55. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464–70.
56. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan 1;124(1):91–6.
57. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transplantation.* 2005 Mar 1;11(3):336–43.
58. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine.* 2008 Sep 4;359(10):1018–26.
59. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):550–8.

60. Gui B, Weiner AA, Noshier J, Lu SE, Foltz GM, Hasan O, et al. Assessment of the Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as a Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Radioembolization. *Am J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;41(9):861–6.
61. Na SK, Yim SY, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. ALBI versus Child-Pugh grading systems for liver function in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2018 Apr 1;117(5):912–21.
62. Fragaki M, Sifaki-Pistolla D, Orfanoudaki E, Kouroumalis E. Comparative evaluation of ALBI, MELD, and Child-Pugh scores in prognosis of cirrhosis: is ALBI the new alternative? 2019; www.annalsgastro.gr
63. Na SK, Yim SY, Suh SJ, Jung YK, Kim JH, Seo YS, et al. ALBI versus Child-Pugh grading systems for liver function in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2018 Apr 1;117(5):912–21.
64. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Zanella M, del Gaudio M, et al. Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease. *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):670–6.
65. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O’Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2565.
66. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin M v., Guengerich FP, Aklillu E, et al. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 May;16(5):359–67.
67. Palmer CNA, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology*. 1992 Sep 1;16(3):682–7.
68. Guengerich FP, Krauser JA, Johnson WW. Rate-Limiting Steps in Oxidations Catalyzed by Rabbit Cytochrome P450 1A2 †. *Biochemistry*. 2004;43(33):10775–88.
69. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC. 13C abundances of nutrients and the effect of variations in 13C isotopic abundances of test meals formulated for 13CO₂ breath tests. *Am J Clin Nutr*. 1980 Nov 1;33(11):2375–85.
70. Kasicka-Jonderko A, Jonderko K, Chabior E, Błońska-Fajfrowska B. Exact profiles of 13CO₂ recovery in breath air after per oral administration of [13C]methacetin in two groups of different ages. *Isotopes Environ Health Stud*. 2008;44(3):295–303.
71. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, et al. Reliable assessment of liver function using LiMax. *Journal of Surgical Research*. 2015 Jan 1;193(1):184–9.
72. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg*. 2009;250(1):119–25.
73. Friso Lock J, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Isabel Röhl R, Markus Niehues S, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity.
74. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010 Feb;16(2):172–80.
75. Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Neuhaus P, et al. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMax test. *Ann Hepatol*. 2013 Jul 1;12(4):388–94.
76. Czauderna C, Marquardt JU, Galle PR, Wörns MA. Das hepatozelluläre Karzinom. *Internist*. 2017 May 1;58(5):469–79.
77. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017 Jul 10;15(1).
78. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplantation*. 2011 Oct 1;17(S2):S44–57.

79. Faivre S, Rimassa L, Finn RS. Molecular therapies for HCC: Looking outside the box. *J Hepatol*. 2020 Feb 1;72(2):342–52.
80. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter Intraarterial Therapies: Rationale and Overview. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):641.
81. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 May 1;35(5):1164–71.
82. Cejna M. Chemoembolisation bei hepatozellulärem Karzinom (HCC). *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen - Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes*. 2006;4 (2):12–6. www.kup.at/gastroenterologie
83. Zangos S, Gille T, Eichler K, Engemann K, Woitaschek D, Balzer JO, et al. Transarterielle Chemoembolisation bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung, Ergebnisse. *Radiologe*. 2001;41:906–14.
84. Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, Duvauferrier R, Coornaert S, Darnault P, et al. Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology*. 1988 Aug 1;168(2):541–5.
85. Nakao N, Uchida H, Kamino K, Nishimura Y, Ohishi H, Takayasu Y, et al. CardioVam and Interventional Radiology Determination of the Optimum Dose Level of Lipiodol in Transcatheter Arterial Embolization of Primary Hepatocellular Carcinoma Based on Retrospective Multivariate Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1994;17:76–80.
86. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):762–73.
87. Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H, Imai H, Kamei A, Sekoguchi B, et al. Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized Adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992 Jan;31(1 Supplement):S60–4.
88. Camma C, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi AC, et al. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology*. 2002;224(1):47–54.
89. Kalva SP, Pectasides M, Liu R, Rachamreddy N, Shravani S, Kalpana S, et al. Safety and Effectiveness of Chemoembolization with Drug-Eluting Beads for Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:381–7.
90. Lee K-H, Liapi E, Vossen JA, Buijs M, Prieto Ventura V, Georgiades C, et al. Distribution of Iron Oxide-containing Embosphere Particles after Transcatheter Arterial Embolization in an Animal Model of Liver Cancer: Evaluation with MR Imaging and Implication for Therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:1490–6.
91. Buijs M, Vossen JA, Frangakis C, Hong K, Georgiades CS, Chen Y, et al. Nonresectable Hepatocellular Carcinoma: Long-term Toxicity in Patients Treated with Transarterial Chemoembolization—Single-Center Experience. *Radiology*. 2008 Oct;249(1):346.
92. 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. *J Hepatol*. 2007 Mar 1;46(3):474–81.
93. Kwok PCH, Chan SCH, Wong WK, Chan MK, Lam TW, Chung CP, et al. A randomized clinical trial comparing autologous blood clot and gelfoam in transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2000 Jun 1;32(6):955–64.
94. Kloeckner R, Weinmann A, Prinz F, Pinto dos Santos D, Ruckes C, Dueber C, et al. Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2015 Dec 12;15(1):1–10.
95. 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. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41.

96. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson AF. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: Results from the PRECISION V randomized. *Article in American Journal of Roentgenology*. 2011;197:W562–70.
97. Woo Choi J, Cho H-J, Park J-H, Baek SY, Chung JW, Kim D-D, et al. Comparison of Drug Release and Pharmacokinetics after Transarterial Chemoembolization Using Diverse Lipiodol Emulsions and Drug-Eluting Beads. 2014;
98. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*. 2004;10(2 SUPPL. 1).
99. 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.
100. 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*. 2003 Jun 1;9(6):557–63.
101. Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60.
102. Schultheiß, Maruschke. Transarterielle Chemoembolisation (TACE). *Gastroenterologie up2date*. 2017;13:12–7.
103. Liapi E, Geschwind J-FH. Transcatheter Arterial Chemoembolization for Liver Cancer: Is It Time to Distinguish Conventional from Drug-Eluting Chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):37–49.
104. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001 Mar 1;12(3):321–6.
105. Miyoshi S, Minami Y, Kawata S, Imai Y, Saitoh R, Noda S, et al. Changes in hepatic functional reserve after transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: Assessment by maximal removal rate of indocyanine green. *J Hepatol*. 1988 Jan 1;6(3):332–6.
106. Brown KT. Fatal Pulmonary Complications after Arterial Embolization with 40–120- μ m Tris-acryl Gelatin Microspheres. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2004 Feb 1;15(2):197–200.
107. Yoo KM, Yoo BG, Kim KS, Lee SU, Han BH. Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):181–3.
108. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol*. 2006 Sep 1;59(3):407–12.
109. Kumari R, Sahu MK, Tripathy A, Uthansingh K, Behera M. Hepatocellular carcinoma treatment: hurdles, advances and prospects. *Hepat Oncol*. 2018 Apr 1;5(2):HEP08.
110. Leyh C, Heucke N, Schotten C, Büchter M, Bechmann LP, Wichert M, et al. LiMAx Prior to Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma as an Additional Tool for Patient Selection in Patients with Liver Cirrhosis. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 1;14(19):4584.
111. Reichert MC, Massmann A, Schulz A, Buecker A, Glanemann M, Lammert F, et al. Volume-Function Analysis (LiMAx Test) in Patients with HCC and Cirrhosis Undergoing TACE-A Feasibility Study. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul 1;66(7):2452–60.
112. Gairing SJ, Kuchen R, Müller L, Cankaya A, Weerts J, Kapucu A, et al. 13C-Methacetin Breath Test Predicts Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Oct 1;13(10):e00529.
113. Zhu Q, Huang C, Meng X, Li J. CYP1A2 contributes to alcohol-induced abnormal lipid metabolism through the PTEN/AKT/SREBP-1c pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 May 28;513(2):509–14.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie für die stets aufmunternden Worte und die liebevolle Unterstützung bedanken.

Lebenslauf

Alper Cankaya-Plein

Geburtsname	Cankaya
Geburtsdatum	01.09.1987
Geburtsort	Mainz
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Bildungsweg und berufliche Tätigkeit

Seit 02/2024	Arzt in Weiterbildung im Fachbereich Anästhesiologie im St. Josefs-Hospital Wiesbaden
03/2023 – 02/2024	Arzt in Weiterbildung in der medizinischen Klinik III im St. Josefs-Hospital Wiesbaden
04/2016 – 11/2022	Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Bestehen des 3. Staatsexamens, Note „gut“
04/2008 – 06/2014	Studium der Biomedizinischen Chemie an der Johannes Gutenberg -Universität Mainz Abschluss: Diplom Chemiker, Note „sehr gut“
03/2007	Abitur Gymnasium Gonsenheim, Mainz (Gesamtnote: gut)

Weitere Qualifikationen und Tätigkeiten

Seit 2020	Promotion an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in der I. Medizinischen Klinik Thema: Evaluation der Leberfunktion von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom unter transarterieller Chemoembolisation mittels dynamischer Leberfunktionsmessung (maximum liver function capacity – LiMax-Test)
06/2014 – 2016	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Polymerforschung im Arbeitskreis Landfester/AG: Wurm Schwerpunkt: Polyphosphonate
2007	Qualifikation zum Rettungssanitäter am Bildungsinstitut des DRK-Landesverbandes Rheinland-Pfalz e.V.

2007 – 2022

Nebentätigkeit als Rettungssanitäter bei der
DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH

Publikationen

- 2022
LiMAx test predicts survival in HCC patients undergoing TACE-results from a prospective proof-of-concept study
S. Gairing, R. Kuchen, L. Müller, A. Cankaya, J. Weerts, A. Kapucu, S. Sachse, C. Czauderna, M.B. Pitton, J. Mittler, B.K. Straub, J.U.Marquardt, J. M. Schattenberg, C. Labenz, R. Kloeckner, A. Weinmann, P.R. Galle, M-A. Wörns, F. Foerster
- 2016
Side-chain poly(phosphoramidate)s via acyclic diene methatesis polycondensation
A. Cankaya, M. Steinmann, Y. Bülbül, I. Lieberwirth, F. Wurm
- 2013
Role of Amphiphilicity in the Design of Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides with Gram negative Activity
H. Thaker, A. Cankaya, R.W. Scott, G. N. Tew

Mainz, den 13.12.2024