

Aus der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das Postembolisationssyndrom nach Transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit
Hepatozellulärem Karzinom – eine klinische Untersuchung

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

Vorgelegt von

Floriona Berisha
aus Heidelberg

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 17.04.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
1 Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Zielsetzung.....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Epidemiologie des HCC.....	3
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des HCC.....	4
2.2.1 Leberzirrhose.....	4
2.2.2 Virushepatitiden.....	5
2.2.3 Alkoholabusus.....	6
2.2.4 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung.....	6
2.2.5 Weitere Ursachen.....	7
2.3 Klinik und Diagnostik des HCC.....	7
2.3.1 Klinik des HCC.....	7
2.3.2 Diagnostik des HCC.....	7
2.4 Klassifikationssysteme.....	13
2.4.1 Child-Pugh-Score.....	13
2.4.2 MELD-Score.....	14
2.4.3 ALBI-Score.....	15
2.5 Staging.....	15
2.5.1 ECOG Performance Status.....	16
2.5.2 BCLC-Klassifikation.....	16
2.6 Therapie des HCC.....	17
2.6.1 Prävention.....	17
2.6.2 Operative Therapieoptionen.....	18

2.6.3	Interventionelle Therapieoptionen.....	19
2.6.4	Therapie im fortgeschrittenen Stadium.....	19
2.7	TACE.....	20
2.7.1	Intervention.....	20
2.7.2	Therapieansprechen.....	21
2.7.3	Prognose.....	22
2.7.4	Komplikationen.....	22
2.7.5	Postembolisationssyndrom.....	23
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	26
3.2	TACE.....	27
3.3	PES-Definition und -Schweregradeinteilung.....	28
3.4	Tumoransprechen mRECIST und Gesamtüberleben.....	28
3.5	Statistik.....	29
4	Ergebnisse.....	30
4.1	Patienteneigenschaften.....	30
4.1.1	Allgemeine epidemiologische Daten.....	30
4.1.2	Ätiologie und Klassifikation des HCC im Patientenkollektiv.....	31
4.1.3	Staging der HCC-Patienten und Tumorcharakteristika.....	34
4.1.4	Präinterventionelle Therapie.....	36
4.1.5	Interventionsparameter.....	37
4.1.6	Tumoransprechen und Prognose.....	38
4.2	Prädiktoren für das PES-Auftreten.....	39
4.2.1	Tumorgröße.....	39
4.2.2	TACE-Modalität.....	39
4.2.3	Leberzirrhose.....	41
4.2.4	Laborparameter.....	43
4.2.5	Multivariable Analyse.....	45

4.3	Behandlungserfolg und Prognose.....	47
4.3.1	Einflussfaktoren auf die DCR.....	47
4.3.2	Gesamtüberleben.....	49
4.4	Subgruppenanalyse.....	50
5	Diskussion.....	54
5.1	Methodik.....	55
5.2	Patientencharakteristika im Vergleich zu anderen Kollektiven.....	57
5.2.1	PES-Inzidenz.....	57
5.2.2	Allgemeine epidemiologische Daten.....	58
5.2.3	Ätiologie, Staging und Tumorcharakteristika.....	59
5.2.4	Therapeutische Parameter und Prognose.....	60
5.3	Prädiktoren des PES.....	61
5.3.1	Tumorgröße.....	62
5.3.2	TACE-Modalität.....	63
5.3.3	Leberzirrhose.....	64
5.3.4	Laborparameter.....	65
5.4	Behandlungserfolg und Prognose.....	66
5.5	Limitationen.....	69
5.6	Fazit und Ausblick.....	70
6	Zusammenfassung.....	71
7	Hinweise.....	73
8	Literaturverzeichnis.....	74
9	Anhang.....	84
10	Danksagung.....	87
11	Tabellarischer Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALBI	Albumin-Bilirubin-Grad
ALD	alcohol-associated liver disease
ALT	Alanin-Aminotransferase
APHE	arterial phase hyperenhancement
ASH	alkoholische Steatohepatitis
ASR	age-standardized incidence rate
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	best supportive care
CEUS	contrast-enhanced ultrasound
CR	complete response
CT	Computertomographie
cTACE	conventional transarterial chemoembolization
DAA	direct acting antivirals
DCR	disease control rate
DEB-TACE	drug-eluting beads transarterial chemoembolization
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HAE	Hepatic Artery Embolization
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
HSP70	Hitze-Schock-Protein 70
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilabstand (interquartile range)
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
LT	Lebertransplantation
MAFLD	metabolic associated fatty liver disease
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation

NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
OR	objective response
OS	overall survival
PES	Postembolisationssyndrom
PD	progressive disease
PONV	postoperative nausea and vomiting
PR	partial response
PVT	Portalvenenthrombose
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	Radiofrequenzablation
SBP	Spontan Bakterielle Peritonitis
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SD	stable disease
SIRT	selective internal radiation therapy
STIKO	Ständige Impfkommission
SWOG	Southwest Oncology Group
SVR	sustained virological response
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TNM	Tumor-Nodes-Metastasen
WHO	World Health Organization
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: APHE bei HCC im CT	9
Abbildung 2: Wash-Out-Phänomen bei HCC im CT	9
Abbildung 3: APHE bei HCC im CT	10
Abbildung 4: Wash-Out-Phänomen bei HCC im CT	10
Abbildung 5: Vaskularisation des HCC-Herdes	11
Abbildung 6: APHE bei HCC im MRT	11
Abbildung 7: Wash-Out-Phänomen bei HCC im MRT	12
Abbildung 8: PES-Schweregradverteilung	30
Abbildung 9: mRECIST nach 30-90 Tagen	38
Abbildung 10: Maximaler Tumordurchmesser bei Patienten ohne und Patienten mit PES ...	39
Abbildung 11: PES-Häufigkeit bei cTACE und DEB-TACE	40
Abbildung 12: PES-Häufigkeit bei Patienten ohne Zirrhose und bei Patienten mit Zirrhose..	41
Abbildung 13: PES-Häufigkeit bei Child-A- und Child-B-Leberzirrhose	42
Abbildung 14: INR-Werte im Gruppenvergleich	43
Abbildung 15: Bilirubin-Werte im Gruppenvergleich	43
Abbildung 16: Albumin-Werte im Gruppenvergleich	44
Abbildung 17: Thrombozytenzahl im Gruppenvergleich	44
Abbildung 18: DCR und PD im Gruppenvergleich	47
Abbildung 19: DCR und PD im Gruppenvergleich nach PES-Schweregradaufteilung	48
Abbildung 20: Kumulative Mortalitätsinzidenz bei Patienten mit schwerem PES im Vergleich zu den anderen PES-Gruppen	50
Abbildung 21: Auswirkung von PES auf das Sterberisiko in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation.....	14
Tabelle 2: Einteilung in PES-Schweregrade	28
Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung	30
Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung nach PES-Schweregrad.....	31
Tabelle 5: Ätiologie der Leberzirrhose/des HCC	32
Tabelle 6: Ätiologie der Leberzirrhose/des HCC nach PES-Schweregrad	32
Tabelle 7: Stadium der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation und ALBI-Grad	33
Tabelle 8: Stadium der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation und ALBI-Grad nach PES-Schweregrad.....	33
Tabelle 9: Staging der HCC-Patienten nach BCLC und ECOG-Einteilung.....	34
Tabelle 10: BCLC-Stadien nach PES-Schweregradeinteilung.....	34
Tabelle 11: Tumorcharakteristika	35
Tabelle 12: Tumorcharakteristika nach PES-Schweregradeinteilung	35
Tabelle 13: Vorausgehende Therapie.....	36
Tabelle 14: Vorausgehende Therapie nach PES-Schweregradeinteilung	36
Tabelle 15: TACE-Modalität und chemotherapeutisches Agens.....	37
Tabelle 16: TACE-Modalität und chemotherapeutisches Agens nach PES-Schweregradeinteilung.....	37
Tabelle 17: Tumoreigenschaften der HCC-Patienten je nach TACE-Modalität	40
Tabelle 18: Auswirkung der TACE-Modalität auf den Schweregrad des PES	41
Tabelle 19: Auswirkung der Leberzirrhose auf den Schweregrad des PES	42
Tabelle 20: PES-Prädiktoren in der Gesamtpopulation	45
Tabelle 21: Prädiktion des schweren PES in der Gesamtpopulation.....	46
Tabelle 22: Auswirkung klinischer Parameter auf die DCR	48
Tabelle 23: Multivariables konkurrierendes Risikomodell zur Vorhersage des OS mit LT als konkurrierendem Risiko.....	49
Tabelle 24: PES-Prädiktoren in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose	51

Tabelle 25: Prädiktion des schweren PES in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose	51
Tabelle 26: Auswirkung klinischer Parameter auf die DCR in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose	52
Tabelle 27: Multivariables konkurrierendes Risikomodell zur Prädiktion des OS in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose .	52
Tabelle 28: Erfasste Parameter im Studienkollektiv.....	84
Tabelle 29: Graduierung der erfassten Komplikationen nach TACE	86

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste Form maligner Lebertumoren und gehört zu den weltweit häufigsten Neoplasien: 2022 waren Lebermalignome weltweit gesehen die sechsthäufigste Krebsentität und die dritthäufigste Krebstodesursache [1-3]. Ungefähr 90% der HCC-Fälle entstehen auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung, insbesondere auf dem Boden einer Leberzirrhose [3, 4]. Ätiologisch kommen hierbei infektiöse Ursachen wie Virushepatitiden B und C und metabolische Ursachen wie Alkoholabusus oder die Nicht-alkoholische Steatohepatitis infrage [3-5]. Nach Diagnosestellung erfolgt die Therapieempfehlung für HCC-Patienten nach den aktuellen Leitlinien [6], am häufigsten zur Verwendung kommt hierbei die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation [7, 8]. Die BCLC-Klassifikation unterteilt Patienten in Stadien, unterschieden werden ein sehr frühes (BCLC 0), ein frühes (BCLC A), ein intermediäres (BCLC B) und ein fortgeschrittenes Stadium (BCLC C) sowie das Endstadium (BCLC D) [7, 8].

Therapeutisch gibt es zur Behandlung des HCC chirurgische, interventionelle und systemtherapeutische Ansätze [6-8]. Nach BCLC-Algorithmus eignen sich Patienten im Intermediärstadium BCLC B für eine Transarterielle Chemoembolisation (TACE) [7, 8]. Bei der TACE handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, das auch zum Bridging oder Downstaging vor Lebertransplantation Anwendung finden und die Prognose der Patienten verbessern kann [7, 8]. Zwei gängige Formen werden unterschieden: die sogenannte conventional TACE (cTACE) und die drug-eluting beads TACE (DEB-TACE) [6]. Der Eingriff sollte heutzutage superselektiv und nach sorgfältiger Indikationsstellung erfolgen, damit ein besseres Tumoransprechen und ein geringeres Risiko für schwerwiegende Komplikationen erreicht werden kann [6, 9-11].

Eine häufig auftretende Komplikation nach TACE ist das sog. „Postembolisationssyndrom“ (PES) [12, 13]. Hierbei handelt es sich um einen Symptomkomplex aus Fieber, Bauchschmerzen und Übelkeit bzw. Erbrechen [12-14]. Bezüglich der Inzidenz gibt es in der Literatur unterschiedliche Aussagen, sie reicht von unter 10% [15] bis über 60% [13, 14]. Auch sind bislang nur wenige Risikofaktoren bekannt, welche mit dem PES-Auftreten assoziiert sein könnten. Mehrere Studien verdächtigen die Größe des Tumordurchmessers sowie die Dosis des chemoembolischen Mittels als wichtige Risikofaktoren [13, 15-21].

1.2 Zielsetzung

Eine Identifizierung von Prädiktoren und Risikofaktoren ist für die Therapie sowie Prävention des PES von Bedeutung. Problematisch ist hierbei, dass das PES zu selten erkannt, erfasst und auch ernst genommen wird. Da es keine klare Definition gibt, scheint die PES-Diagnose außerdem unabhängig von der Schwere der Symptomatik zu erfolgen. Auch die Auswirkung des PES-Auftretens auf die Prognose betroffener Patienten ist nur wenig erforscht.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit soll das PES in einem Studienkollektiv zweier großer Zentren, der Universitätsmedizin Mainz und der Universitätsklinik Freiburg, untersucht werden. Analysiert werden hierbei klinische, laborchemische und bildgebende Daten von Patienten, die zwischen September 2005 und Mai 2020 mittels TACE behandelt wurden.

Folgende Fragestellungen sollen primär überprüft werden:

1. Welche Eigenschaften weist das Studienkollektiv dieser Dual-Center-Studie auf? Sind die Eigenschaften mit anderen Studienpopulationen vergleichbar?
2. Wie häufig tritt das PES in dem Studienkollektiv auf?
3. Welche prädiktiven Faktoren lassen sich für das PES identifizieren?
4. Welchen Einfluss hat das PES, auch im Hinblick auf verschiedene Schweregrade, auf die Prognose betroffener Patienten?

2 Literaturdiskussion

2.1 Epidemiologie des HCC

Die Inzidenz maligner Lebertumoren ist über die letzten Jahrzehnte tendenziell steigend [6]. Sie stellen 2022 nach Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)-Daten die weltweit sechshäufigste Krebsart mit schätzungsweise 865.300 Neudiagnosen und 757.900 Todesfällen dar [1]. Damit war Leberkrebs 2022 die dritthäufigste Krebstodesursache weltweit [1]. Die Prognose maligner Lebertumoren ist schlecht: Im Zeitraum von 2000-2014 lag die relative Fünfjahresüberlebensrate je nach Land zwischen 5 und 30% [22]. In den Vereinigten Staaten von Amerika und einigen europäischen Ländern, darunter Deutschland, lag sie im Bereich von 10 bis 19% [22]. Die schlechte Prognose der Krankheit wird auch durch die Ähnlichkeit der weltweit jährlichen Neuerkrankungen zu den Todesfällen betont (865.300 zu 757.900) [2, 23, 24].

In der geographischen Verteilung maligner Lebertumoren finden sich deutliche Unterschiede, wobei mehr als die Hälfte der Fälle auf den ostasiatischen Raum lokalisierbar sind [1, 25]. 2022 traten 70,2% der Leberkrebsneuerkrankungen in Asien auf, während der Anteil in Europa bei 10,3% lag [1]. Die Unterschiede lassen sich mithilfe von GLOBOCAN auch anhand der altersstandardisierten Inzidenzrate (ASR, Age-standardized-incidence-Rate) verdeutlichen: in Ostasien lag diese 2022 beispielsweise bei 14,7/100.000, während sie in Westeuropa bei 5,5/100.000 lag [1]. Eine besonders hohe ASR fand sich in der Mongolei mit 96,1/100.000 [1]. In Deutschland war die ASR für Lebertumoren mit 4,5/100.000 vergleichsweise gering [1]. Während die Inzidenz- und Sterblichkeitsraten in einigen ostasiatischen Ländern – darunter Japan, Korea und China – gesunken sind, scheinen sie in Ländern mit zuvor niedriger Inzidenz – wie USA, Australien und einigen europäischen Ländern – weiter zu steigen [5, 24, 26]. Zwischen 1990 und 2015 stieg die Inzidenz der Leberkrebsfälle um 75 %, was sich zum Großteil auf den demographischen Wandel durch die älter werdende Bevölkerung sowie das Bevölkerungswachstum zurückführen lässt [4]. Rumgay et al. [27] prognostizierten in ihrer Studie einen 55-prozentigen weltweiten Anstieg der jährlichen Neuerkrankungen zwischen 2020 und 2040 – mit einer möglichen Inzidenz von 1,4 Millionen betroffenen Menschen und voraussichtlich 1,3 Millionen Todesfällen im Jahr 2040.

Das HCC definiert über 60-80% aller primären Leberkrebserkrankungen [26, 28]. Seine Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter der betroffenen Patienten, ist jedoch aufgrund verschiedener Risikofaktorkonstellationen geographisch unterschiedlich: So liegt das Durchschnittsalter bei HCC-Diagnose in China bei 55-59 Jahren, in Europa und Nordamerika bei 63-65 Jahren [5]. Bei den Inzidenzraten werden in fast allen Ländern

geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet, das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt dabei durchschnittlich bei 2-3:1 [1, 25, 26].

2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des HCC

Rund 90 % aller HCC-Fälle lassen sich auf eine bestimmte Ätiologie zurückführen [6]. Bei der Mehrheit der Patienten liegt eine Leberzirrhose vor, welche als Präkanzerose unabhängig von ihrer Ursache einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung eines HCC darstellt [6, 29, 30]. Ätiologisch liegen am häufigsten eine Exposition gegenüber Virushepatitiden, Ethanol oder Aflatoxinen vor, doch in der Risikoexposition zeigen sich globale Unterschiede [4]. 2015 waren im weltweiten Durchschnitt eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion für 33%, Alkoholkonsum für 30% und eine Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion für 21% der Todesfälle durch Leberkrebs verantwortlich; 16% der Leberkrebstodesfälle waren auf andere Ursachen zurückzuführen [4]. Zu weiteren Risikofaktoren zählt beispielsweise die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) bzw. nach neuer Nomenklatur die metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD, metabolic associated fatty liver disease) [31], die auch in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom, Diabetes und Adipositas das HCC-Risiko zu steigern scheint – vor allem in industrialisierten Ländern [24, 32-34]. Auf einzelne Faktoren wird im Folgenden näher eingegangen.

2.2.1 Leberzirrhose

Leberzirrhose ist das Endstadium einer fortschreitenden Leberfibrose [35]. Sie entsteht durch chronische Entzündungsprozesse mit parenchymaler Nekrose und diffuser Fibrosierung der Leber, wobei die physiologisch lobuläre Struktur zerstört wird [35]. Es handelt sich um eine chronische, progressive Erkrankung [35].

Die Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose können toxischer (bspw. Alkoholkonsum, Medikamente) oder inflammatorischer (bspw. Virushepatitiden, autoimmun, bakteriell) Genese sein; auch Stoffwechselerkrankungen (bspw. Diabetes mellitus Typ II, Hämochromatose) können zu einer Zirrhose führen [36]. Allgemein entwickeln ca. 30% aller Zirrhose-Patienten im Laufe ihres Lebens ein HCC [37], das kumulative 5-Jahresrisiko liegt je nach Ursache bei 5-30% [5]. Laut Langzeitstudien liegt die HCC-Inzidenz bei Zirrhose-Patienten zwischen 1,5 bis 6,7 pro 100 Patientenjahre [38-40]. Diese Inzidenz ist abhängig von der Risikofaktorkonstellation und variiert je nach Vorliegen einer Virushepatitis, Diabetes, Fettleibigkeit und der Thrombozytenzahl [40].

Die HCC-Entstehung auf dem Boden einer Leberzirrhose bedeutet – auch unabhängig vom Stadium dieser Leberzirrhose – eine Erhöhung der Mortalität [29, 41]. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose stellt das HCC eine häufige Todesursache dar; es ist verantwortlich für 50-70% der leberbedingten Todesfälle [42].

Das HCC kann jedoch auch bei Patienten entstehen, die an chronischen Lebererkrankungen leiden, ohne eine Leberzirrhose zu entwickeln. Dies kann beispielsweise bei Patienten mit HBV-Infektion der Fall sein [43].

2.2.2 Virushepatitiden

Besonders hervorzuheben im Zusammenhang mit dem HCC sind die Hepatitisviren B und C [6, 44]. Infektionen mit HBV und HCV können chronifizieren und somit Leberschäden wie Fibrose, Zirrhose und Karzinome nach sich ziehen [44, 45].

2.2.2.1 HBV

Weltweit leiden ungefähr 350-400 Millionen Menschen an einer chronischen HBV-Infektion, welche für ca. 50 % aller HCC-Fälle verantwortlich ist [5]. Besonders für Menschen aus dem subsaharischen Afrika und dem asiatischen Raum spielt die HBV-Infektion eine große Rolle: Hier wird das HCC in den meisten Fällen durch Hepatitis B ausgelöst [4, 5]. In diesen Regionen entstehen die Infektionen vor allem perinatal oder durch horizontale Übertragung [5]. Neben der Übertragung durch Geburt sind die häufigsten Infektionswege Sexualkontakt oder die gemeinsame Nutzung von Nadeln, beispielsweise beim Drogenkonsum [46]. Bei Erwachsenen führen nur ca. 5% der akuten Infektionen zu einer Chronifizierung [46].

2.2.2.2 HCV

Eine HCV-Infektion stellt vor allem in der westlichen Gesellschaft eine wichtige Ursache für ein HCC dar. Die Prävalenz wird weltweit auf ca. 180 Millionen infizierte Menschen geschätzt [5]. Auch HCV erhöht das HCC-Risiko, indem es eine Leberfibrose und letztlich Zirrhose induziert [5]. Mit dem Fibrorestadium steigt auch das Risiko, ein HCC zu entwickeln [5]. 5-25% der HCV-infizierten Patienten entwickeln über eine Zeitspanne von 10-20 Jahren eine Leberzirrhose [46]. Bei etablierter Zirrhose liegt die jährliche HCC-Risikorate dann bei 1-4% [5, 46]. Neuinfizierte Patienten erleben in über 50% der Fälle eine Chronifizierung der Erkrankung, der Hauptinfektionsweg stellen hier vor allem kontaminierte Nadeln oder Spritzen beim intravenösen Drogenkonsum dar [46].

2.2.3 Alkoholabusus

Alkoholabusus ist ein zentraler Risikofaktor für die Entstehung eines HCC. Chronischer Konsum kann zu einer Schädigung des Lebergewebes bis hin zur Leberzirrhose führen, welche wie oben beschrieben das Risiko für die Entstehung eines HCC erhöhen kann [29, 30]. Die Leberschäden, die durch diesen chronischen Konsum entstehen können, werden unter dem Begriff „Alkohol-assoziierte Lebererkrankungen“ (ALD, alcohol-associated liver disease) zusammengefasst, mit darunter fallen auch die Alkoholische Steatohepatitis (ASH) und die Alkoholassoziierte Zirrhose [47]. Nach Fattovich et al. [29] gingen bei HCC-Patienten mit Leberzirrhose 4-38% der Fälle auf starken Alkoholkonsum zurück; bei Patienten ohne Zirrhose lag der Anteil bei 0-28% [29]. Das relative Risiko, ein HCC zu entwickeln, liegt bei starken Alkoholtrinkern im Vergleich zu Nichttrinkern bei 2,07 [48].

2015 war Alkoholkonsum global gesehen für 30% der Leberkrebsmortalität verantwortlich [4]. 2019 gingen global 19% der Leberkrebssterbefälle auf Alkoholkonsum zurück, in Europa lag der Anteil sogar bei 35% [49].

Alkohol kann darüber hinaus synergistische Effekte mit anderen Risikofaktoren aufweisen, beispielsweise mit Hepatitis B- oder C-Infektionen [5, 50]. Durch den Kofaktor Alkohol erhöht sich das Risiko einer Leberzellschädigung, die Karzinomentstehung wird damit begünstigt [5, 50].

2.2.4 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Die Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung stellt einen immer bedeutsameren Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar [51, 52]. Wie der Name bereits aussagt, kommt es bei der NAFLD zu einer nicht-alkoholbedingten Verfettung der Leber [51, 52]. Die Erkrankung ist mit Adipositas, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, metabolischem Syndrom, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie assoziiert [51, 52]. Eine Unterform der NAFLD ist die Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) [51, 52]. Sie kann einen progressiveren Verlauf einnehmen und in eine Leberzirrhose münden, wodurch die Entstehung eines HCC begünstigt wird [51, 52]. Younossi et al. [53] veröffentlichten 2023 in ihrem systematischen Review, dass die Prävalenz der NAFLD mit 30% global zunehmend sei, die Prävalenz der NASH lag global bei 5,27%. Estes et al. [54] projizierten sogar einen bis zu 56%igen Anstieg der NASH-Prävalenz zwischen 2016 bis 2030 in einigen Ländern, darunter China, USA und Deutschland. Die Inzidenz des NAFLD-assoziierten HCC ist nicht sehr hoch (0,44 pro 1.000 Patientenjahre) [55]. Ascha et al. [56] gaben die jährliche kumulative HCC-Inzidenz auf dem Boden einer NASH-Zirrhose mit 2,6% an.

2.2.5 Weitere Ursachen

Für die Entstehung eines HCC gibt es weitere Ursachen, die jedoch deutlich seltener auftreten als die bisher genannten. Dazu zählen genetische Erkrankungen wie Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Glykogenspeicherkrankheiten, Autoimmunerkrankungen wie die Autoimmune Hepatitis oder Primär Biliäre Cholangitis [29, 57, 58].

Die ernährungsbedingte Exposition gegenüber Aflatoxin B1 spielt vor allem im asiatischen und afrikanischen Raum eine Rolle [5, 59, 60]. Hierbei handelt es sich um eine Pilzkontamination von Grundnahrungsmitteln, die insbesondere bei bereits vorliegender HBV-Infektion zu einer starken Erhöhung des HCC-Risikos führt [5, 59, 60].

Lässt sich keine Ursache für das HCC oder die zugrundeliegende Leberzirrhose erörtern, spricht man von einer kryptogenen Genese.

2.3 Klinik und Diagnostik des HCC

2.3.1 Klinik des HCC

Die Klinik des HCC ist sehr variabel [36]. In frühen Phasen bleibt das HCC oft asymptomatisch, wodurch die Diagnosestellung verzögert wird [36]. Im weiteren Verlauf können unspezifische Symptome auftreten: Dazu zählen Oberbauschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Ikterus [36, 61]. Bei vorbestehender Leberzirrhose kann es im fortgeschrittenen Stadium klinisch zu einer Dekompensation kommen, welche sich durch Aszites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie oder auch eine Ösophagusvarizenblutung äußern kann [36, 62, 63].

2.3.2 Diagnostik des HCC

Das HCC kann sowohl histologisch als auch anhand kontrastverstärkter Bildgebung diagnostiziert werden [64]. Im Anbetracht des erhöhten HCC-Risikos bei Vorliegen einer Leberzirrhose und des initial meist asymptomatischen Verlaufs ist eine routinemäßige Krebsvorsorge empfohlen: Initial dient die Sonographie zum Screening bei Risikopatienten [64]. Die Früherkennung kann durch die Bestimmung des Laborwertes Alpha-Fetoprotein (AFP) ergänzt werden, diesbezüglich zeigte die Metaanalyse von Tzartzeva et al. [65] eine erhöhte Sensitivität für die HCC-Früherkennung. Bei Patienten mit Zirrhose und einer Läsionsgröße von größer als 1cm dient die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CT) am besten zur Diagnosestellung [66].

Die Diagnosestellung basiert vor allem auf der Kontrastmitteldynamik des HCC: bildmorphologisch kommt es in der kontrastmittelgestützten MRT oder CT bei einem HCC zu einer Hypervaskularisation bzw. einem sogenannten Hyperenhancement der Läsion in der arteriellen Phase (APHE, arterial phase hyperenhancement) und zu einem Auswaschen in der venösen bzw. spätvenösen Phase (sogenanntes „Wash-Out“) [6, 67, 68]. Wenn diese Kriterien zutreffen, reicht bei Risikopatienten mit Leberzirrhose meistens die Bildgebung zur HCC-Diagnosestellung aus [69, 70].

2.3.2.1 Sonographie

Wie bereits erwähnt, dient die Sonographie initial zur Einschätzung bei Risikopatienten [64]. So sind bei bestehender Leberzirrhose halbjährliche sonographische Kontrollen empfohlen [64]. Darüber hinaus besteht die diagnostische Möglichkeit einer kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchung (CEUS, contrast-enhanced ultrasound). Auch hierbei beruht die Diagnostik auf dem arteriellen Hyperenhancement. Neuere prospektive Studien belegen die hohe diagnostische Genauigkeit des CEUS [71-73]. CEUS kann sowohl zur Initialdiagnostik bei Verdacht auf ein HCC als auch zur Verlaufskontrolle bei unklaren Befunden genutzt werden [64]: Bei unklaren Leberherden, die kleiner als 1cm sind, erhalten Leberzirrhose-Patienten nach Diagnosealgorithmus des Leitlinienprogramms Onkologie [64] eine Verlaufskontrolle mittels Bildgebung nach drei Monaten [70].

2.3.2.2 MRT vs. CT

Eine Bildgebung ist auch per kontrastmittelverstärktem CT oder MRT möglich, wobei die MRT-Untersuchung den Goldstandard darstellt [64]. Auch in diesen beiden Verfahren beruht die Diagnosefindung auf der arteriellen Hypervaskularisation und dem spätvenösen Auswaschen [69]. Es gibt einige Studien, die die diagnostische Wertigkeit der CT im Vergleich zur MRT untersuchten. Im Systemischen Review und der Meta-Analyse von Lee et al. [66] zeigte sich für die MRT-Diagnostik eine Sensitivität von 88% mit einer Spezifität von 94%. Auch die Sensitivität pro Läsion lag in dieser Studie beim MRT höher als beim CT. Beim MRT sowie beim CT ist die Sensitivität abhängig von der Läsionsgröße: Sie steigt bei HCC-Läsionen, die größer als 2cm sind [66].

Ein Vorteil der CT-Diagnostik ist, dass sie unabhängig vom Untersucher und ubiquitär verfügbar ist. Dagegen ersparen MRT-Aufnahmen den Patienten die Strahlenexposition. Darüber hinaus ist die MRT-Sensitivität bei Nutzung von Gadoxetsäure-haltigem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Bayer Healthcare, Berlin) signifikant höher [66].

Auch die prospektive Studie von Di Martino et al. [74] zeigte eine höhere Sensitivität der MRT im Vergleich zur CT, die Detektion von HCC wurde vor allem durch die Verwendung von dynamischen und hepatobiliären Sequenzen verbessert.

Auf den folgenden CT-Schnittbildern eines HCC erkennt man die klassische Hypervaskularisation und das Wash-Out-Phänomen.



Abbildung 1: APHE bei HCC im CT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)



Abbildung 2: Wash-Out-Phänomen bei HCC im CT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)



Abbildung 3: APHE bei HCC im CT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)

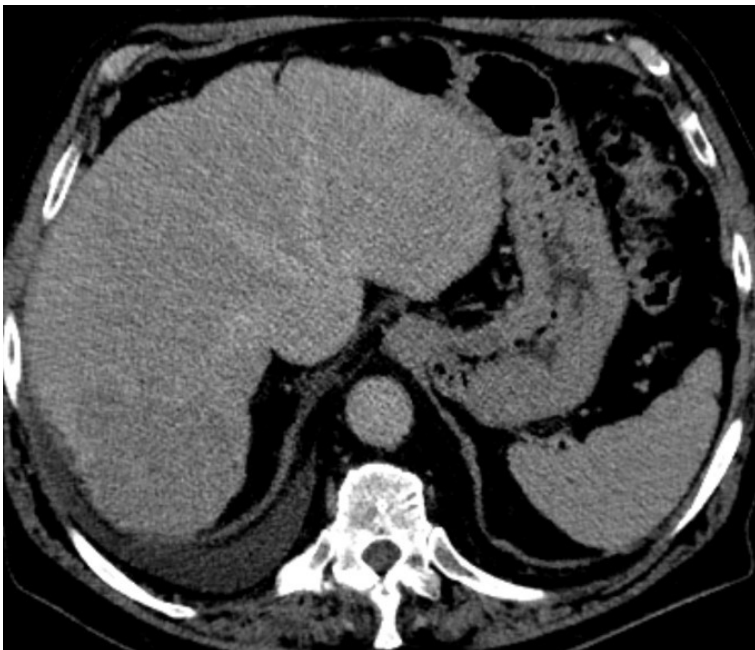


Abbildung 4: Wash-Out-Phänomen bei HCC im CT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)

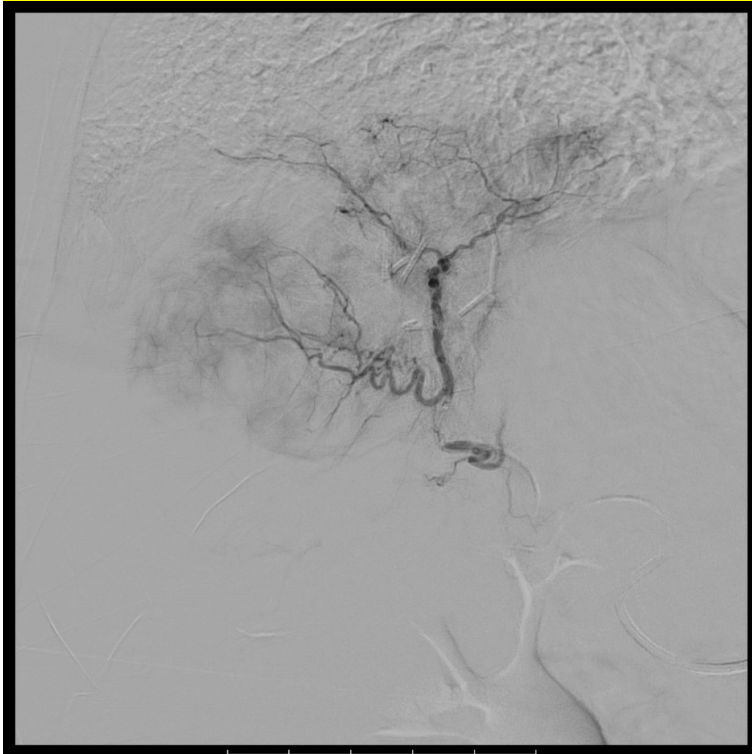


Abbildung 5: Vaskularisation des HCC-Herdes (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)

Anhand der folgenden MRT-Schnittbilder lässt sich ebenfalls die charakteristische Kontrastmittelverteilung bei HCC einsehen:

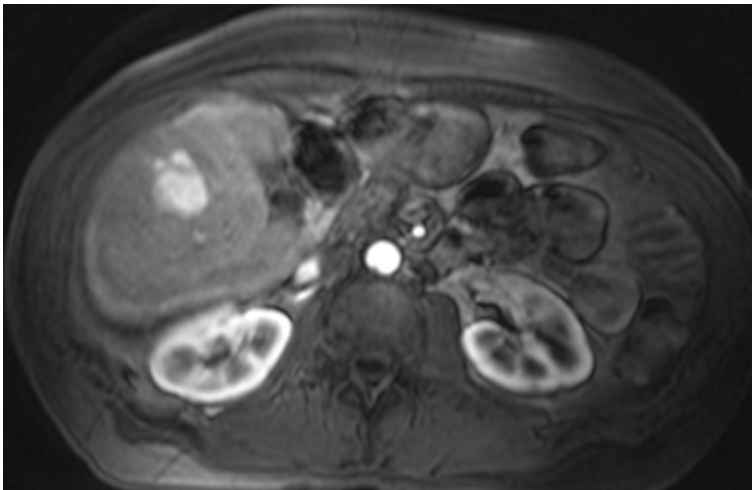


Abbildung 6: APHE bei HCC im MRT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)

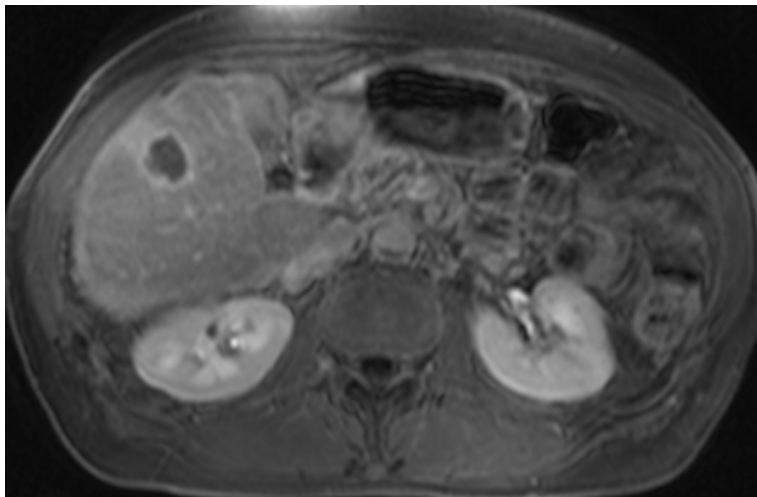


Abbildung 7: Wash-Out-Phänomen bei HCC im MRT (zur Verfügung gestellt von Dr. med. Fabian Stöhr, Mainz)

2.3.2.3 LI-RADS

Zur Standardisierung der radiologischen Klassifikation von Leberläsionen bei Patienten mit einem hohen HCC-Risiko dient das Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) des American College of Radiology [75]. Die Einteilung der Läsionen erfolgt in folgenden Kategorien [75]:

- LR-1: definitiv gutartige Läsion, z.B. Zyste, Hämangiom
- LR-2: wahrscheinlich gutartige Läsion
- LR-3: mittlere Malignitäts-Wahrscheinlichkeit
- LR-4: wahrscheinlich HCC
- LR-5: definitiv HCC
- LR-M: maligne Läsion, aber nicht sicher HCC-typisch
- LR-NC: nicht kategorisierbar wegen fehlender Beurteilbarkeit, z.B. bei schlechter Bildqualität
- LR-TIV: definitiver Nachweis einer Tumorerfiltration in die Portalvene

Mithilfe dieser Kategorisierung lassen sich gutartige von bösartigen Läsionen unterscheiden. Diese Unterteilung dient der weiteren Kontrolle sowie Therapieentscheidung. Die Kriterien zur Unterteilung sind: Ob ein APHE vorliegt oder nicht, die Läsionsgröße, sowie ob eines oder mehr Hauptmerkmale vorliegen [75]. Zu den Hauptmerkmalen zählen eine anreichernde Kapsel, das Wash-Out sowie Schwellenwachstum, das heißt eine Größenzunahme über 50% in unter 6 Monaten [75].

2.3.2.4 Histopathologische Diagnostik

Die Bildgebung genügt jedoch nicht bei allen Patienten zur HCC-Diagnose. Bei einigen Patienten ist zur Diagnosestellung oder Therapieentscheidung eine Biopsie mit histopathologischer Diagnostik notwendig. Dazu zählen vor allem Patienten ohne Leberzirrhose, die bildmorphologisch eine HCC-verdächtige Läsion haben, aber auch Patienten mit Leberzirrhose aber bildmorphologisch unklarer Raumforderung [6]. Eine Biopsie soll darüber hinaus auch bei Progredienz und uncharakteristischem Kontrastmittelverhalten im MRT sowie vor geplanter Systemtherapie erfolgen [64].

Die pathologische Einteilung des HCCs erfolgt anhand von Klassifikationssystemen der World Health Organization (WHO) und der International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia [76-78]. Auch bei Resektion oder Explantation der betroffenen Leber erfolgt die HCC-Einteilung anhand der Tumor-Nodes-Metastasen (TNM)-Klassifikation mit Beurteilung des Resektionsrandes und des Differenzierungsgrades (Grading) [64].

Die Spezifität kann für Leberbiopsien bei bis zu 100% liegen [79]. Die Sensitivität ist abhängig von mehreren Faktoren wie der Größe der Läsion, dem Differenzierungsgrad oder auch der Läsionslokalisation; sie kann bei ca. 90% liegen, bei Läsionen <2cm liegt sie jedoch nur bei ca. 60% [6, 79, 80]. Ein immunhistologisches Markerpanel aus Glypican 3, Hitze-Schock-Protein 70 (HSP70) und Glutaminsynthetase kann die Genauigkeit der histopathologischen Beurteilung bei kleinen Läsionen bzw. frühen HCC-Stadien verbessern [81].

2.4 Klassifikationssysteme

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme, die zur klinischen Einschätzung des HCCs wichtig sind [82-87]. Da bei der Mehrheit der Patienten eine Leberzirrhose vorliegt, dienen verschiedene Scores zu ihrer Prognoseeinschätzung. Dies ist für das Staging und für die weitere Therapie der Patienten von Bedeutung. Zu diesen Scores zählen die Child-Pugh-Klassifikation [82, 83], der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score [84, 85] und der Albumin-Bilirubin-Grad (ALBI) [87].

2.4.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score geht auf den Score von Child-Turcotte zurück, welcher durch Pugh modifiziert wurde [82, 83]. Dieser Score dient zur Bewertung des Schweregrades einer

vorliegenden Leberzirrhose, wurde jedoch ursprünglich zur intraoperativen Mortalitätsprognose eingeführt [82, 83].

Der Child-Pugh-Score unterteilt Leberzirrhose-Patienten nach Berechnung einer Punktzahl in drei Stadien. Die Berechnung erfolgt in der klinischen Praxis anhand der untenstehenden modifizierten Tabelle [83, 88]:

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation. Modifiziert nach Pugh et al. [83]

Klinische und laborchemische Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	>Grad II
Aszites	Kein	Leicht	Moderat
Bilirubin im Serum (in mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin im Serum (in g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR (International Normalized Ratio)	<1,7	1,7-2,2	>2,2

Anhand dieser Parameter ergeben sich folgende Child-Pugh-Stadien mit unterschiedlichen 1-Jahresüberlebensraten [83, 88, 89]:

- Child A: 5-6 Punkte; gute Leberfunktion, ca. 100%ige 1-Jahres-Überlebensrate
- Child B: 7-9 Punkte; mäßige Leberfunktion, ca. 85%ige 1-Jahres-Überlebensrate
- Child C: 10-15 Punkte; schlechte Leberfunktion, ca. 45%ige 1-Jahres-Überlebensrate

Darüber hinaus dienen diese Stadien zur Einschätzung der Gesamtmortalität bei abdominalen Eingriffen, was für die Abwägung der therapeutischen Optionen bei HCC-Patienten von Bedeutung ist [90, 91]. So liegt die Mortalitätsrate bei Child A bei 10%, bei Child B bei 30% und bei Child C bei 70-80%. Elektive Operationen sind bei Child C Patienten aufgrund des hohen Risikos kontraindiziert und auch bei Child B Patienten mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet [90, 91].

Trotz der einfachen Anwendbarkeit des Child-Pugh-Scores zeigen sich Probleme: die Variablen Aszites und Enzephalopathie sind subjektiv und damit vom Untersucher abhängig, ferner wird die Nierenfunktion nicht berücksichtigt [92, 93].

2.4.2 MELD-Score

Zur Priorisierung bei Lebertransplantationen in den Vereinigten Staaten von Amerika sowie zur Schweregradeinstufung von Lebererkrankungen dient weiter der MELD-Score [85, 94].

Seine Berechnung erfolgt anhand einer Formel, die die Parameter Gesamtbilirubin, INR und Serumkreatinin einbezieht [85, 94]. Durch eine zusätzliche Einbringung der Serumnatriumkonzentration und die damit einhergehende Abwandlung zum MELD-Na-Score gelingt eine bessere Überlebensvorhersage [86, 95]. Die über diesen Score erreichbaren Punktwerte reichen von 6 bis 40: niedrigere Werte stehen für eine hohe 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit, hohe Werte gehen mit einer geringen 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit und damit einem hohen Mortalitätsrisiko einher [84, 85]. Mithilfe dieser Berechnung lassen sich leberkranke Patienten identifizieren, deren Behandlung besonders hohe Priorität bedeutet.

2.4.3 ALBI-Score

Eine weitere Unterteilung bei HCC-Patienten kann mithilfe des ALBI-Scores erfolgen [87]. Er erlaubt eine objektive Erfassung der Leberfunktion bzw. -dysfunktion unabhängig vom Grad der zugrundeliegenden Leberfibrose, was gegenüber dem Child-Pugh-Score einen wichtigen Vorteil darstellt [96, 97]. Diese Objektivität ist wichtig, weil sich die Leberfunktion von HCC-Patienten aufgrund fortschreitender Medizin stetig verbessert. Deswegen verbessert der ALBI-Grad die Prognoseeinschätzung von HCC-Patienten [96, 97]. Er wird anhand eines Modells berechnet, das nur die Serumbilirubin- und Serumalbuminwerte berücksichtigt. Mit diesem Modell lassen sich die Patienten in drei Risikograde einstufen [87]:

- Grad 1: medianes Überleben liegt bei 18,5-85,6 Monaten (ALBI-Score $\leq -2,60$)
- Grad 2: medianes Überleben liegt bei 5,3-46,5 Monaten (ALBI-Score $> -2,60$ bis $\leq -1,39$)
- Grad 3: medianes Überleben liegt bei 2,3-15,5 Monaten (ALBI-Score $> -1,39$)

2.5 Staging

Nach der Diagnosestellung des HCCs erfolgt das Staging. Hierbei ist ein CT mit Kontrastmittel des Thorax und des Abdomens zur Ausbreitungsdiagnostik indiziert, sofern eine MRT-Bildgebung nicht das gesamte Abdomen abbildet [6].

Normalerweise erfolgt die Klassifikation von Tumoren anhand des TNM-Schemas. Bei HCC-Patienten ist dies jedoch anders: Hier muss das Staging-System die Tumorlast, die Leberfunktion sowie den Performance-Status des Patienten miteinbeziehen, da diese die weiteren Therapiemöglichkeiten sowie die Prognose des Patienten mitbestimmen [7, 98-100]. Daher empfehlen Leitlinien [6, 64, 68], das HCC-Staging nach der BCLC-Klassifikation [7, 8] zu

richten, welche diese Faktoren berücksichtigt. 2022 veröffentlichten Reig et al. [8] ein Update zur BCLC-Strategie. Zur Beurteilung der Leberfunktion werden mehrere Parameter hinzugezogen: Child-Pugh-Score, ALBI-Score, MELD-Score sowie der Laborwert AFP [8]. Der Performance-Status des Patienten lässt sich anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Schemas einteilen [7, 8, 101].

2.5.1 ECOG Performance Status

Der Performance Status beschreibt den körperlichen Zustand, die Aktivität und Selbstständigkeit eines onkologischen Patienten [101]. Die ECOG-Einteilung entsteht auf der Grundlage folgender Kriterien [101]:

- ECOG Grad 0: normaler körperlicher Zustand, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
- ECOG Grad 1: selbstversorgender Patient, Einschränkung bei anstrengender körperlicher Aktivität
- ECOG Grad 2: selbstversorgender Patient, keine Arbeitsfähigkeit, in >50% der Wachzeit mobil
- ECOG Grad 3: in >50% der Wachzeit bettlägerig, pflegebedürftig
- ECOG Grad 4: pflegebedürftiger, immobil Patient
- ECOG Grad 5: Tod

2.5.2 BCLC-Klassifikation

Die BCLC-Klassifikation wird von Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der American Association for the Study of the Liver (AASLD) sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie empfohlen [6, 64, 68]. Anhand dieser Klassifikation lassen sich auch Therapieempfehlungen ableiten, wie im nächsten Kapitel ersichtlicher wird. Folgende BCLC-Stadien ergeben sich aus der 2022 modifizierten Klassifikation [7, 8, 102, 103]:

Stadium 0 entspricht einem sehr frühen HCC. Hierbei liegt ein noch nicht-metastasierter, singulärer Herd mit einer maximalen Größe von 2cm vor. Der Patient hat in diesem Stadium einen sehr guten Gesundheitszustand, der dem ECOG Grad 0 gleichkommt sowie eine erhaltene Leberfunktion.

Stadium A entspricht einem frühen HCC. In diesem Stadium kann das HCC als singulärer Herd mit einer Größe von über 2cm vorliegen, oder höchstens drei Tumoren mit einer maximalen Ausbreitung von 3cm. Der ECOG-Performance-Status liegt auch hier bei 0, die Leberfunktion ist ebenfalls erhalten.

Stadium B entspricht einem intermediären HCC-Stadium. Hierbei finden sich mehrere Tumorherde mit Herdgrößen von über 3cm. Der ECOG-Grad ist weiterhin 0, die Leberfunktion ist erhalten.

Stadium C entspricht einem fortgeschrittenen HCC. Der ECOG-Grad liegt bei 1 bis 2, die Leberfunktion ist noch erhalten. Der Tumor klassifiziert sich in diesem Stadium durch Infiltration der Pfortader (Gefäßinvasion) oder durch die Ausbreitung des Tumors in Lymphknoten und extrahepatische Organe im Sinne einer Metastasierung.

Stadium D beschreibt das Endstadium. In diesem Stadium kann der Tumor in jeglicher Konfiguration und Größe vorliegen. Die Patienten weisen einen sehr schlechten Allgemeinzustand, entsprechend ECOG Grad über 2, sowie eine Beeinträchtigung der Leberfunktion auf.

2.6 Therapie des HCC

Für die Therapie des HCCs gibt es – je nach Stadium der Erkrankung – verschiedene Ansätze. Die Therapieoptionen umfassen operative, interventionelle und systemische bzw. palliative Möglichkeiten. Abhängig von Tumoreigenschaften und Patientencharakteristika soll dabei eine für den Patienten passende Therapie im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards gefunden werden [6, 64, 68].

2.6.1 Prävention

Um das Risiko einer HCC-Entstehung zu senken, spielt die Prävention eine wichtige Rolle. Unterschieden werden hierbei Maßnahmen zur primären, sekundären und tertiären Prävention. Impfungen stellen einen wichtigen Grundpfeiler der Primärprävention dar: Beim HCC ist dies die Hepatitis B-Impfung [104]. Die Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) empfiehlt diese Impfung unter anderem für alle Säuglinge und noch nicht geimpfte Kinder bis zum 17. Lebensjahr sowie Risikogruppen (z.B. Gesundheitspersonal) [64, 105].

Sekundärpräventiv steht die Behandlung chronischer Lebererkrankungen im Vordergrund, um einen HCC-Progress oder dessen Entwicklung zu vermeiden [64], bei chronischer HBV- oder HCV-Infektion bspw. mittels antiviraler Therapie.

Antivirale Therapien spielen auch bei der Tertiärprävention eine wichtige Rolle. Bei der Entwicklung eines HCCs auf dem Boden einer chronischen HBV-Infektion ist die antivirale

Therapie mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert [106]. Auch das Überleben von HCV-Patienten mit HCC ist durch eine antivirale Therapie mit direkt antiviralen Agentien (DAA, direct acting antivirals) besser [107]. Eine retrospektive Kohortenstudie von Dang et al. [108] bestätigte den Überlebensvorteil von Patienten, die durch eine DAA-Therapie eine anhaltende virologische Remission (SVR, sustained virological response) erreichten, gegenüber den Patienten, die keine Therapie erhielten.

2.6.2 Operative Therapieoptionen

Zu den operativen Therapiemöglichkeiten zählen die Leberresektion sowie die Lebertransplantation [6, 64]. Für eine Leberresektion kommen vor allem Patienten in den BCLC-Stadien 0 und A infrage [8]. Aber auch bei Vorliegen eines fortgeschritteneren Stadiums können einzelne Patienten von einer Resektion profitieren [109].

Bei Patienten mit rein lokalem HCC-Befall ohne zugrundeliegende Leberzirrhose stellt eine Leberresektion eine potenziell kurative Therapiemöglichkeit dar [110]. Das Vorliegen einer Leberzirrhose stellt zwar kein Ausschlusskriterium für eine Leberresektion dar, bei diesen Patienten muss jedoch genauer evaluiert werden, ob sie sich für eine Resektion eignen [6, 64, 68]. Dabei spielen Faktoren wie die verbliebene Leberfunktion und Tumoreigenschaften eine wichtige Rolle [6, 64, 68].

Die Lebertransplantation (LT) ist eine optimale Therapiemöglichkeit für Patienten mit einem frühen HCC-Stadium, bei denen eine Resektion nicht möglich ist [6]. Gründe hierfür können eine schlechte Leberfunktion oder das Auftreten multipler HCC-Herde sein [68]. Neben dem HCC wird mit dieser Therapiemöglichkeit auch eine zugrundeliegende Leberzirrhose behandelt; Patienten erreichen durch eine LT ein sehr gutes Gesamtüberleben [111]. Kontraindikationen für die Durchführung einer LT sind eine extrahepatische Manifestation sowie eine makrovaskuläre Gefäßinvasion [112, 113]. Die Priorisierung der Patienten erfolgt anhand der Mailand-Kriterien: danach kann ein einzelner HCC-Knoten mit einer maximalen Größe von 5cm vorliegen bzw. maximal drei HCC-Herde mit einer maximalen Ausbreitung von 3cm [114]. Bis zur Durchführung einer LT kann es – unter anderem aufgrund des Mangels an Spenderorganen – zu einer langen Wartezeit kommen. Um einen Progress des Tumorleidens zu verzögern oder zu vermeiden, empfehlen sowohl die europäische als auch die deutsche Leitlinie für Patienten innerhalb der Mailand-Kriterien mit erhaltener Leberfunktion eine Bridging-Therapie [6, 64]. Für Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien kann ein Downstaging, also eine Tumorverkleinerung durch Vorbehandlung, prognostische Bedeutung haben [111, 115]. Für das Bridging und Downstaging zur LT eignen sich verschiedene

Verfahren: Resektion, Ablation und transarterielle Therapien (TACE, Transarterielle Chemoembolisation; TARE, Transarterielle Radioembolisation) [64, 115, 116].

2.6.3 Interventionelle Therapieoptionen

Zu den interventionellen Optionen zählen die perkutane Ablation, transarterielle Verfahren (TACE, TARE) und die Hochpräzisionsradiotherapie (SBRT, Stereotactic Body Radiotherapy) [6, 64].

Die Ablation ist für Patienten mit singulärem HCC-Herd im BCLC-Stadium 0 empfohlen, sofern weder eine LT noch eine chirurgische Resektion möglich sind [6, 8]. Auch im BCLC-Stadium A kann eine Ablation indiziert sein, wenn Kontraindikationen für eine LT vorliegen [6, 8]. Zu den empfohlenen und am häufigsten angewandten Ablationsmöglichkeiten zählen die Radiofrequenzablation (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA) [6]. Beide Verfahren führen durch lokale Hitzeentwicklung zu einer lokalen Destruktion des Tumorgewebes [117].

Eine Alternative zur Ablation stellen Katheter-gestützte transarterielle Verfahren wie die TACE oder TARE dar. Da die TACE einen zentralen Bestandteil der vorliegenden Arbeit einnimmt, wird sie im nächsten Kapitel ausführlicher thematisiert. Bei der TARE handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, welches auch als Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT, selective internal radiation therapy) bekannt ist [6]. Das Verfahren beruht auf Radioembolisation: Hierfür werden Mikrokügelchen, welche mit radioaktivem Yttrium-90 beladen sind, in die Leberarterie eingebracht [118].

Eine SBRT kann auch in Betracht gezogen werden, wenn sich keines der bereits erwähnten Verfahren für die Patienten eignen [64, 68, 119]. Hierbei wird die Strahlung hochdosiert und präzise unter Schonung des umliegenden Lebergewebes auf das Tumorgewebe appliziert [120].

2.6.4 Therapie im fortgeschrittenen Stadium

In fortgeschritteneren Tumorstadien ist für bestimmte Patienten noch eine Systemtherapie eine Therapieoption. Sie eignet sich für einige Patienten im BCLC-Stadium B, bei denen aufgrund eines diffus-infiltrativen Tumorwachstums keine TACE durchgeführt werden kann [8]. Vor allem Patienten im BCLC-Stadium C kann eine Systemtherapie angeboten werden [8, 121]. Mehrere Phase-III-Studien zeigten für folgende Systemtherapeutika als Erst-Linien-Therapie Wirksamkeitsnachweise: Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Bevacizumab [122], Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab [123], Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib [124, 125] und Lenvatinib [126].

Patienten im Endstadium BCLC D sind schwerwiegend symptomatisch mit schlechter Leberfunktion. In diesen Fällen sind eine palliativmedizinische Anbindung sowie symptomorientierte Therapie (BSC, best supportive care) empfohlen [7, 8].

2.7 TACE

Gemäß den EASL- und AASLD-Leitlinien sowie dem Leitlinienprogramm für Onkologie stellt die TACE die empfohlene Therapieoption bei Patienten im intermediären BCLC-Stadium B dar [6, 64, 68]. Das BCLC-Update von 2022 unterteilt dieses Stadium nochmals in drei Subgruppen in Anbetracht der Tumorlast und der Leberfunktion: Demnach eignen sich solche Patienten für eine TACE, welche gut abgrenzbare Tumorknoten, einen erhaltenen Pfortaderfluss sowie einen selektiven Gefäßzugang aufweisen [8]. Auch in früheren BCLC-Stadien kann die TACE zur Anwendung kommen, beispielsweise bei Nichtanwendbarkeit anderer Verfahren, zum Downstaging oder auch zum Bridging zur LT [8, 115, 116]. Für Patienten, die sich nicht für kurative Therapieoptionen eignen, stellt die TACE den am häufigsten angewandten lokoregionalen Behandlungsansatz dar [9].

2.7.1 Intervention

HCC-Knoten sind bei der Tumorentstehung und dem -progress aufgrund von Neoangiogenese vor allem arteriell gespeist [6, 127]. Die Embolisation zielt darauf ab, die Sauerstoffzufuhr über die arterielle Versorgung vollständig zu unterbinden und dadurch eine Tumorschämie mit folgender Nekrose auszulösen [6, 127]. Durch die zusätzliche lokale Infusion eines chemotherapeutischen zytotoxischen Agens wird dieser Effekt verstärkt [6, 127].

Um das Toxizitätsrisiko des Eingriffs so niedrig wie möglich zu halten, sollte die Indikationsstellung bedacht getroffen werden [128]. Kriterien, die hierbei berücksichtigt werden sollten, umfassen Tumorlast, Leberfunktion bzw. -dysfunktion sowie ECOG Performance Status [6, 64, 68]. Wichtig ist vor allem, dass die Indikation zur Durchführung oder Wiederholung von TACE-Behandlungen kontinuierlich im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards überprüft und diskutiert wird [128].

Man unterscheidet zwei gängige TACE-Verfahren: die conventional TACE (cTACE), welche auch als Lipiodol-TACE bekannt ist, und die drug-eluting beads TACE (DEB-TACE) [6].

Vor Durchführung der Chemoembolisation im Rahmen einer cTACE erfolgt nach transarterieller Punktion der Arteria femoralis und Vorschub des Katheters eine Angiographie

zur Darstellung der Gefäßversorgung der Leber und zur Identifikation tumorversorgender Arterien und Kollateralen [129]. Durch die Lokalisation dieser Arterien kann unter angiographischer Kontrolle eine superselektive Platzierung eines Mikrokatheters in die Tumorarterien erfolgen [129]. Die superselektive cTACE führt zu einem verstärkten intratumoralen Effekt und gleichzeitig zur Verringerung des Risikos für das Auftreten schwerer Komplikationen [10, 11, 130]. Über den Mikrokatheter erfolgt dann die Injektion des Chemoembolisates, was ein Gemisch aus Lipiodol und einem Zytostatikum darstellt, mit anschließender Partikelembolisation [129]. Lipiodol dient als Embolisat und führt zu einem kapillaren Verschluss, darüber hinaus dient es als Kontrastmittel [129, 131, 132]. Als Zytostatika eignen sich Anthrazykline wie beispielsweise Doxorubicin und Epirubicin oder Mitomycin C [6, 129, 133].

Eine Alternative zur cTACE stellt die DEB-TACE dar. Hier ist das Ziel, eine höchstmögliche lokale bzw. intratumorale Konzentration und eine kleinstmögliche systemische Konzentration des Chemotherapeutikums zu erreichen [6]. Dafür kommen sogenannte drug-eluting beads zum Einsatz: Es handelt sich um Mikrosphären, welche das einzusetzende Chemotherapeutikum (meist Doxorubicin) binden und intratumoral abgeben [134]. Die DEB-TACE hat sich als effektive Therapieoption herausgestellt; im Vergleich zur cTACE zeigten sich hier nachweislich niedrigere Systemkonzentrationen an chemotherapeutischem Agens [135].

2.7.2 Therapieansprechen

Zur Einordnung des Therapieansprechens nach Durchführung einer TACE bei HCC dienen die modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST-Kriterien) [136, 137].

Mithilfe dieser Kriterien kann das Therapieansprechen in komplettes Ansprechen (CR, complete response), partielles Ansprechen (PR, partial response), stabile Erkrankung (SD, stable disease) und Krankheitsprogress (PD, progressive disease) unterteilt werden [136, 137]. Dazu werden HCC-Zielläsionen identifiziert und deren Tumovitalität anhand einer Bildgebung (CT oder MRT) posttherapeutisch beurteilt. HCC-Zielläsionen sind nach mRECIST solche, die mindestens 1cm messen, für wiederholte Messungen geeignet sind und ein intratumorales arterielles Kontrastmittelenhancement aufweisen [136]. Eine CR liegt vor, wenn das intratumorale arterielle Hyperenhancement in allen Zielläsionen verschwunden ist [136, 137]. Eine PR liegt bei einer 30%igen Verringerung der Summe der Durchmesser arteriell KM-anreichernder Zielläsion im Vergleich zum Ausgangswert vor [136, 137]. Bei einer 20%igen Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur kleinsten gemessenen Summe seit Therapiebeginn oder bei Auftreten neuer HCC-Läsionen spricht man

von einer PD [136, 137]. Wenn keine Veränderung der Läsionen auftritt, handelt es sich um eine SD [136, 137].

Durch diese Einteilung lassen sich die Patienten in Responder (CR und PR) und Non-Responder (SD und PD) einteilen. Studien zeigten ein besseres Überleben von Respondern im Vergleich zu Non-Respondern [138, 139]. Das objektive Ansprechen (OR, objective response) umfasst Patienten mit komplettem und partiellem Therapieansprechen, bei TACE-Patienten korreliert die OR-Rate mit dem Gesamtüberleben (OS, overall survival) [138, 139].

2.7.3 Prognose

Dass bei Patienten mit nicht-resektablem HCC die TACE im Vergleich zu supportiver Therapie (BSC) einen signifikanten Überlebensvorteil bietet, zeigte sich vor allem in den beiden prospektiv randomisierten Vergleichsstudien aus dem Jahre 2002 von Llovet et al. [140] und Lo et al. [141]. 2016 veröffentlichten Lencioni et al. [14] einen systematischen Review bezüglich Lipiodol-TACE bei HCC-Patienten, hier zeigte sich eine OR-Rate von 52,5%. Das OS lag nach einem Jahr bei 70,3%, nach zwei Jahren bei 51,8%, nach drei Jahren bei 40,4% und nach fünf Jahren bei 32,4%. Das mediane OS entsprach 19,4 Monaten [14]. Auch die 2020 publizierte multizentrische Studie von Han et al. [142] zeigte ein medianes OS von 19,9 Monaten. In weiteren Studien ergab sich ein medianes Überleben von 26 bis 40 Monaten [143, 144]. Maßnahmen wie strenge Indikationsstellung, Patientenselektion und superselektive TACE mit Minderung von Kollateralschäden des gesunden Lebergewebes können zu einer besseren Prognose mit deutlich höherem medianen Gesamtüberleben führen [6, 68, 143].

Im Vergleich zwischen DEB-TACE und cTACE zeigten mehrere Studien keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das Tumoransprechen oder das Überleben der Patienten [145-148]. DEB-TACE und cTACE werden daher als gleichwertige Verfahren angesehen und die Entscheidung über die Interventionsmethode obliegt den behandelnden interventionellen Radiologen [6, 64, 145, 148].

2.7.4 Komplikationen

Nach einer TACE können Patienten verschiedene Komplikationen entwickeln. Eine typische Komplikation stellt das PES dar, welches im folgenden Kapitel ausführlicher behandelt wird [14, 149, 150]. Im systematischen Review von Lencioni et al. [14] waren die häufigsten erfassten unerwünschten Ereignissen nach Lipiodol-TACE: Veränderungen der Leberenzymwerte, Fieber, hämatologische bzw. Knochenmarkstoxizität, Schmerzen und Erbrechen. Komplikationen wie Leberdekomensation bis hin zum Leberversagen, Abszesse

oder gastrointestinale Blutungen zeigten sich deutlich seltener [14]. In der randomisiert kontrollierten Studie (RCT, randomised controlled trial) von Golfieri et al. [145] zeigte sich im Vergleich zwischen cTACE und DEB-TACE kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse – mit Ausnahme postprozeduraler Schmerzen: Diese traten bei cTACE-Patienten häufiger und schwerer auf.

2.7.5 Postembolisationssyndrom

Das PES ist – wie bereits erwähnt – ein häufiges unerwünschtes Ereignis in Folge einer TACE-Behandlung. Hierbei handelt es sich um einen Symptomkomplex aus Fieber, Übelkeit bis hin zu Erbrechen und Schmerzen im rechten Oberbauch [12]. Die genaue Pathogenese des PES ist noch unklar: Wahrscheinlich liegt ein Zusammenspiel aus Ischämie und Nekrose des Tumorgewebes sowie der Freisetzung von Entzündungsfaktoren vor [12, 13, 151, 152].

Die Metaanalyse von Facciorusso et al. [153] zeigte, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach TACE in den eingeschlossenen Studien die Komponenten des PES bildeten, also: Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Fieber. Auch aus dem systematischen Review von Lencioni et al. [14] geht hervor, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse PES-Komponenten sind. Bezüglich einer genauen Inzidenz des PES gibt es in der Literatur heterogene Werte. Sie reicht je nach Studie und Kohorte von unter 10% [15] bis hin zu über 60% [12, 14, 154-156]. Mosconi et al. [155] führten diese Heterogenität auf mindestens drei zugrundeliegende Faktoren zurück: Zum einen seien postprozedurale Schmerzen subjektiv, weiter komme es auf die Genauigkeit bei der PES-Diagnosestellung an und drittens unterscheiden sich die behandelten Patienten in ihrem individuellen klinischen Krankheitsprofil.

Interessant ist darüber hinaus die Auftretenswahrscheinlichkeit des PES in Abhängigkeit von der TACE-Modalität. In der prospektiven PRECISION V-Studie von Lammer et al. [148] zeigte sich kein großer Unterschied im Vergleich zwischen cTACE und DEB-TACE: Die Inzidenz des PES lag nach cTACE bei 25,9% und nach DEB-TACE bei 24,7%. Die bereits erwähnte RCT von Golfieri et al. [145] betrachtete zwar nicht das PES als gesamten Symptomkomplex, zeigte jedoch im Hinblick auf den Parameter „postprozedurale Schmerzen“ einen signifikanten Unterschied ($p=0,001$): Diese traten bei 71,6% der Patienten nach cTACE und nur bei 24,7% der Patienten nach DEB-TACE auf.

Im Regelfall ist das PES selbstlimitierend, kann supportiv behandelt werden und heilt innerhalb einiger Tage ab [12, 13]. Bei einzelnen Patienten kann es jedoch auch zu einem prolongierten Krankenhausaufenthalt sowie einer Einschränkung der Lebensqualität kommen [13, 157, 158]. Bei postprozeduralen Schmerzen können Analgetika wie bspw. Oxycodon therapeutisch

wirksam sein [159]. Bei Übelkeit und oder Erbrechen dienen Antiemetika wie bspw. Ondansetron als Therapeutikum [160].

2.7.5.1 Risikofaktoren und Prognose

Zur Risikoabschätzung und zur Prävention eines PES ist die Identifikation von Risikofaktoren, die mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit assoziiert sind, notwendig. Bislang sind nur wenige bekannt. Auch die Auswirkung des PES auf die Prognose des Patienten ist bislang wenig erforscht. Um einen Überblick über bereits erforschte Prädiktoren und den Einfluss des PES auf die Prognose zu schaffen, werden nachfolgend einige für diese Arbeit relevante Studiendaten chronologisch dargestellt.

Leung et al. [13] veröffentlichten 2001 ihre Studie zu Einflussfaktoren des PES. Eine Embolisation der Gallenblase führte zu einem erhöhten PES-Risiko und war darüber hinaus mit einer längeren Krankenhausverweildauer assoziiert. Auch die chemoembolisch verabreichte Dosis war ein positiver Prädiktor des PES [13].

Shim et al. [17] untersuchten 2009 die prognostische Auswirkung von Postembolisationsfieber. Hier zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten des Fiebers. Darüber hinaus zeigte sich in der Studie ein signifikant längeres medianes OS für nicht-betroffene Patienten. Postembolisationsfieber stellte sich als signifikanter unabhängiger Prädiktor für ein ungünstigeres OS heraus [17].

Die 2013 veröffentlichte Studie von Jun et al. [161] betrachtete ebenfalls Risikofaktoren für das Auftreten von Postembolisationsfieber. Als signifikante unabhängige Risikofaktoren stellten sich in der multivariaten Analyse die Lipiodol-Dosis sowie die Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT) nach TACE heraus. Das Fieber infolge einer TACE zeigte hier keine Korrelation mit dem betrachteten 20-Monats-Überleben oder dem radiologischen Ansprechen [161].

Siriwardana et al. [16] untersuchten 2015 eine Kohorte mit HCC auf dem Boden einer NASH und alkoholischer Zirrhose auch auf das Auftreten von Postembolisationsfieber. Bei diesen Patienten stellten sich in der multivariaten Analyse folgende Parameter als unabhängige Vorhersagefaktoren für das Fieber post-TACE heraus: ein hoher Serumbilirubinwert prä-TACE, das Vorhandensein von Aszites, ein größerer Tumordurchmesser und das weibliche Geschlecht [16].

Mason et al. [156] fanden in ihrer 2015 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten, die ein PES entwickelten, im Vergleich zu Nichtbetroffenen.

Khalaf et al. [18] veröffentlichten 2018 ein Vorhersagemodell für PES nach TACE bei HCC-Patienten. Prädiktoren für einen verzögerten Heilungsprozess wegen PES waren demnach: eine große Tumorlast, die Durchführung einer DEB-TACE sowie ein bereits in der Patientenvorgeschichte aufgetretenes PES [18].

Auch Lima et al. [15] assoziierten 2018 eine Doxorubicin-Dosis über 75mg, den größten Tumordurchmesser und das weibliche Geschlecht mit einem höheren PES-Risiko.

2019 veröffentlichten Arslan und Degirmencioglu [19] ihre retrospektive Analyse zu Risikofaktoren des PES. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PES lag in ihrer Studienkohorte vor bei einem über 5cm messenden Tumordurchmesser, bei der Behandlung von mehr als einem Tumorknoten und bei der Durchführung eines nicht-supraselektiven Verfahrens [19].

Bian et al. [20] analysierten Patienten, die infolge einer TACE mittelschwere bis schwere (Postembolisations-) Schmerzen entwickelten. In dieser 2020 veröffentlichten Studie wurden mehrere signifikante unabhängige Prädiktoren des PES vorgeschlagen, darunter die Vorgeschichte einer TACE, die Vorgeschichte von Bauchschmerzen post-TACE, die Tumorgröße, das Vorhandensein mehrerer Tumoren, die Blutgefäßinvasion und die Durchführung einer DEB-TACE [20].

He et al. [162] folgerten in ihrer 2021 veröffentlichten retrospektiven Studie, dass Medikamenten-beladene Mikrosphären und Serumalbumin protektiv für PES seien und die Medikamentenbeladung einen Risikofaktor darstelle. Demnach seien Patienten mit hohem Serumalbumin nach DEB-TACE weniger anfällig für die Entwicklung eines PES im Vergleich zu Patienten nach cTACE mit niedrigem Serumalbumin. Eine hohe Medikamentenbeladung führe im Vergleich zu einer geringen Medikamentenbeladung bei DEB-TACE-Patienten jedoch möglicherweise zu einer höheren PES-Wahrscheinlichkeit [162].

Die 2021 veröffentlichte prospektive Interventionsstudie von Bessar et al. [21] zeigte, dass im Vergleich von 50mg zu 100mg Doxorubicin die geringere Dosis mit weniger PES-Symptomen assoziiert war.

2021 identifizierten Agrawal et al. [158] das weibliche Geschlecht und eine alkoholassoziierte Ätiologie des HCC als unabhängige prädiktive Faktoren des PES.

2022 untersuchten Rmilah et al. [163], ob eine Assoziation zwischen PES und Leberzirrhose in einer Studienpopulation mit primären und sekundären Lebertumoren vorlag. Die Studienpopulation erhielt keine TACE, sondern eine blande Leberarterienembolisation. Die retrospektive Analyse zeigte ein geringeres PES-Risiko bei Vorliegen einer Leberzirrhose [163].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich wiederholt die Größe des Tumordurchmessers sowie die Dosis des chemoembolischen Mittels als wichtige Risikofaktoren herausstellten [13, 15-21]. Andere Parameter, wie Laborwerte oder die TACE-Modalität, ergaben keine homogenen Erkenntnisse in Bezug auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines PES nach TACE [20, 145, 148, 162]. Auch die prognostische Bedeutung von Risikofaktoren und des PES wurden bislang nur in wenigen Studien untersucht [17, 156, 161].

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, das PES in einem Studienkollektiv zweier großer Zentren – der Radiologie der Universitätsmedizin Mainz und der Inneren Medizin der Universitätsklinik Freiburg – weiter zu charakterisieren. Die retrospektive Analyse umfasste klinische, laborchemische und bildgebende Daten von Patienten, die zwischen September 2005 und Mai 2020 mittels TACE bei einem bestehenden HCC behandelt wurden.

Die Durchführung dieser retrospektiven Dual-Center-Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Mainz (EK/2020-15304) und der Universitätsklinik Freiburg (EK355/20) genehmigt und erfolgte gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert und konnten nur über das Krankenhausinformationssystem entschlüsselt werden.

Einschlusskriterien der Studie waren die Diagnose HCC, welches mittels erstmaliger TACE behandelt wurde. Das HCC musste gemäß den aktuellen Leitlinien bildmorphologisch oder histologisch gesichert sein.

Zu den Ausschlusskriterien zählte die nur lückenhafte Erfassung der unten aufgeführten erwünschten Daten. Patienten, die aufgrund einer anderen Diagnose (bspw. Lebermetastasen bei extrahepatischem Primarius) eine TACE erhielten sowie Patienten mit vorheriger TACE-Behandlung wurden ebenfalls ausgeschlossen. Das Vorliegen eines BCLC-D-Stadiums führte auch zu einem Studienausschluss.

Zu Beginn der Datenerhebung wurden alle Patienten in einer Excel-Tabelle erfasst, die seit September 2005 eine TACE erhielten, unabhängig von deren Indikation. In einem zweiten Schritt konnten anhand dieser Tabelle alle Patienten selektiert werden, die aufgrund eines HCC chemoembolisiert wurden. Insgesamt erfüllten 960 Patienten die Einschlusskriterien, 602 Patienten stammten aus Mainz, 398 aus Freiburg. Von diesem Kollektiv wurden sechs

Patienten ausgeschlossen. Bei ihnen lag eine Child-C-Zirrhose mit BCLC-Stadium D vor und die Indikation zur TACE-Therapie fiel im Rahmen sehr individueller Tumorboard-Entscheidungen. Die endgültige Gesamtkohorte umfasste somit 954 Patienten. Erfasst wurden im Rahmen dieser Studie klinische, radiologische, laborchemische und therapeutische Parameter der eingeschlossenen Patienten. Eine genaue Auflistung über die erhobenen Daten lässt sich den beigefügten Tabellen 28 und 29 im Anhang entnehmen.

Die Akquirierung der benötigten Daten erfolgte mithilfe des SAP-Krankenhausinformationssystems (SAP ®, Walldorf, Deutschland) sowie dem darin hinterlegten Laborinformationsprogramm LAURIS (LIS ®, Lauris SWISLAB, Berlin). Für die radiologischen Befundtexte und Bilddarstellungen dienten das Radiologieinformationssystem RIS (RIS ®, i-SOFT, i-SOLUTIONS, Siegen) der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie das hiermit verbundene Picture Archiving and Communication System (PACS ®, Sectra, Linköping, Schweden). Mithilfe dieser Software konnte auch die Tumorausprägung eingesehen und vermessen werden.

3.2 TACE

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine TACE, welche von erfahrenen und zertifizierten Fachärzten für Radiologie mit langjähriger Erfahrung in der interventionellen Onkologie durchgeführt wurde. Die Indikationsstellung zur Durchführung einer TACE erfolgte im Vorhinein in einem interdisziplinären Tumorboard. Die Entscheidung über die Art des Eingriffs (cTACE/DEB-TACE) erfolgte für jeden Patienten individuell durch den Interventionellen Radiologen. Während des Eingriffs erhielten alle Patienten ein Antiemetikum (Ondansetron, Granisetron oder Tropisetron), postinterventionell erfolgte die stationäre Aufnahme zur Überwachung für mindestens 48 Stunden in der Universitätsmedizin Mainz bzw. Universitätsklinik Freiburg. Hier konnten postprozedurale Symptome (Fieber, Erbrechen, etc.) sowie Komplikationen dokumentiert werden. Diese Daten konnten über das SAP-Krankenhausinformationssystem eingesehen werden. Poststationäre Symptome konnten hierbei nicht erfasst werden und wurden daher in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt.

3.3 PES-Definition und -Schweregradeinteilung

Das PES wird in dieser Arbeit als ein Syndrom definiert, welches 1-3 Tage nach TACE auftritt. Die Patienten müssen dabei mindestens eines der folgenden Symptome aufweisen: Fieber ($>38,5^{\circ}\text{C}$), Übelkeit und/oder Erbrechen, sowie Bauchschmerzen, die die Gabe von Analgetika erfordern [12, 19, 162]. Um das PES in verschiedene Schweregrade einzuteilen, wurde ein Punktesystem erstellt, das sich der untenstehenden Tabelle entnehmen lässt. Unter Zuhilfenahme dieses Punktesystems konnten alle Patienten in Subgruppen eingeteilt werden. Unterschieden wurden hierbei Patienten ohne PES (0 Punkte), Patienten mit mild ausgeprägtem PES (1 Punkt), Patienten mit mittelschwerem PES (2-3 Punkte) und Patienten mit schwer ausgeprägtem PES (4 Punkte) [164].

Tabelle 2: Einteilung in PES-Schweregrade. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Symptom	Punkte	
	1	2
Übelkeit	Übelkeit mit/ohne Erbrechen	-
Fieber	Fieber $> 38,5^{\circ}\text{C}$	-
Bauchschmerzen	Geringe Schmerzen, evtl. Analgetika-Gabe erforderlich	Mittelschwere bis schwere Schmerzen, Opioid-Gabe erforderlich

Kein PES = 0P; mildes PES = 1P; mittelschweres PES = 2-3P; schweres PES = 4P

3.4 Tumorsprechen mRECIST und Gesamtüberleben

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden die mRECIST-Kriterien herangezogen. Hierfür wurde bei allen Patienten 30-90 Tage post-TACE eine Bildgebung per CT oder MRT hinzugezogen und die Tumorantwort bzw. -reduktion von einem Facharzt für Radiologie mit mehrjähriger Erfahrung in der Leberbildgebung eingeteilt in CR, PR, SD und PD [136, 137]. Die Krankheitskontrollrate (DCR, disease control rate) entsprach dem Patientenanteil, der bei erster radiologischer Kontrolle eine CR, PR oder SD aufwies.

Bei 55 Patienten aus der Studienpopulation war eine Beurteilung des Tumorsprechens anhand radiologischer Bildgebung (CT, MRT) nicht verfügbar. Einige Gründe hierfür sind frühes postinterventionelles Versterben, mangelnde Compliance und Nichtwahrnehmen von Folgeterminen. Zur Verzerrungsminimierung bei Loss to follow-up wurden diese Patienten von

der Analyse zum Tumoransprechen ausgeschlossen. In die Überlebensanalysen wurden sie aber inkludiert.

3.5 Statistik

Die Datenerhebung erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2021 (Version 16.0, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Statistische Analysen wurden in GraphPad Prism (Version 9, GraphPad Software, San Diego, CA, USA), R Version 4.1.2 und STATA (Version 18.0, Stata Corp Lp., TX, USA) durchgeführt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mediane mit Interquartilabständen (IQR) ausgedrückt. Kategoriale Variablen wurden als relative und absolute Häufigkeiten angegeben. Der Shapiro-Wilk-Test diente zur Überprüfung einer Normalverteilung der Grundgesamtheit der kontinuierlichen Variablen. Da bei der Studienpopulation keine Normalverteilung vorlag, wurden zum Vergleich der kontinuierlichen Variablen zwischen zwei Gruppen nichtparametrische Tests genutzt. Der Chi-Quadrat-Test (χ^2) wurde zur Analyse der kategorialen Variablen verwendet. Zur Analyse und Bestimmung von Unterschieden des Überlebens dienten die Kaplan-Meier-Methode und der Log-rank-Test.

Logistische Regressionsmodelle dienten zur Auswertung der Prädiktionsfaktoren des PES sowie des schweren PES. Parameter mit einem P-Wert $<0,05$ (p-in) und einem p-out-Wert von 0,1 wurden in ein multivariablen, bidirektionales schrittweises Regressionsmodell eingefügt, das mit einem leeren Modell/Ausgangsmodell ohne Variablen beginnt [164]. Auch prädiktive Faktoren für die DCR wurden mittels logistischer Regressionsmodelle analysiert. Parameter mit einem p-Wert $<0,1$ im univariablen Modell wurden im multivariablen Modell aufgenommen.

Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte durch Berechnung der kumulativen Inzidenzfunktion unter Berücksichtigung der Lebertransplantation als konkurrierendes Ereignis [164]. Zur Analyse der prognostischen Faktoren dienten multivariable Fine- und Gray-Regressionmodelle für konkurrierende Risiken.

P-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienteneigenschaften

4.1.1 Allgemeine epidemiologische Daten

In die Ergebnisanalyse wurden insgesamt 954 Patienten eingeschlossen, welche mittels TACE bei vorliegendem HCC behandelt wurden. In 616 Fällen trat ein PES auf, 338 Patienten waren nicht betroffen. Das mediane Alter lag bei 67 Jahren. 87,4 % der eingeschlossenen Patienten waren männlich, hiervon entwickelten 63,1 % ein PES. Der Anteil der Frauen machte 12,6 % aus, von ihnen entwickelten 75 % ein PES. Die folgende Tabelle 3 zeigt die Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten insgesamt. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Gesamtanzahl des in der jeweiligen Spalte betrachteten Parameters.

Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
Alter in Jahren	67.00 (60.00-74.00)	68.00 (60.00-75.00)	66.00 (58.00-74.00)
Männlich	834 (87,4)	526 (85,4)	308 (91,1)
Weiblich	120 (12,6)	90 (14,6)	30 (8,9)

Abbildung 8 demonstriert die Schweregradverteilung der insgesamt 616 PES-Patienten im Vergleich. 168 Patienten (27,3 %) dieses PES-Kollektivs waren von einem milden PES, 392 Patienten (63,6 %) von einem mittelschweren/moderaten PES und 56 Patienten (9,1 %) von einem schweren PES betroffen.

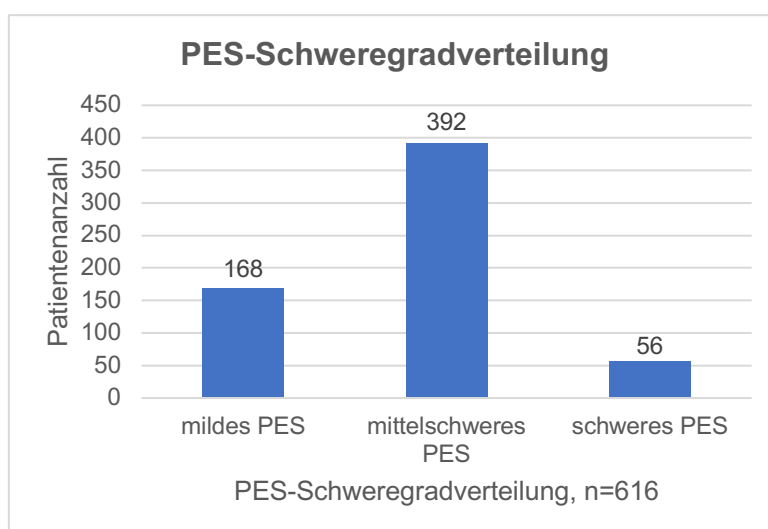


Abbildung 8: PES-Schweregradverteilung

Die Daten zeigen, dass der häufigste PES-Schweregrad in unserer Studie das mittelschwere PES war. Das schwere PES trat lediglich bei 5,9 % des Gesamtkollektivs auf.

Tabelle 4 zeigt die Alters- und Geschlechterverteilung bei Unterteilung in PES-Schweregrade.

Tabelle 4: Alters- und Geschlechterverteilung nach PES-Schweregrad. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
Alter in Jahren	68,00 (60,00-74,00)	68,00 (61,00-75,00)	66,00 (59,00-72,75)
Männlich	142 (84,5)	335 (85,5)	49 (87,5)
Weiblich	26 (15,5)	57 (14,5)	7 (12,5)

4.1.2 Ätiologie und Klassifikation des HCC im Patientenkollektiv

Ätiologisch lagen dem HCC oder einer bestehenden Leberzirrhose in 42,3 % der Fälle eine Alkoholassoziierte Steatohepatitis, in 19,6 % chronische HCV-Infektion und in 9,2 % eine chronische HBV-Infektion zugrunde. Die seltenste konkret erfasste Ätiologie war die Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). Bei 202 Patienten lag eine andere oder nicht-eruierebare Ursache vor. Tabelle 5 zeigt die verschiedenen Ursachen der zugrundeliegenden Leberzirrhose bzw. die Ätiologie des HCCs, Tabelle 6 ist die Unterteilung nach PES-Schweregraden zu entnehmen.

Darüber hinaus zeigen die Tabellen die Unterteilung des viralen Status bei Vorliegen einer viralen Ätiologie. Virale Suppression im Rahmen einer HBV-Infektion wurde als HBV-Titer <20 IU/ml definiert. SVR im Rahmen einer HCV-Infektion wurde definiert als nicht-nachweisbare HCV-DNA. Die in den Tabellen 5 und 6 angegebenen Prozentangaben für die Parameter HCV (SVR und kein SVR) sowie HBV (virale Suppression und keine virale Suppression) beziehen sich jeweils auf das betrachtete Hepatitis-C- oder -B-Kollektiv. Nicht alle HCV-Patienten konnten in SVR bzw. kein SVR und nicht alle HBV-Patienten in virale Suppression bzw. keine virale Suppression unterteilt werden. Patienten, die nicht unterteilt werden konnten, sind in den Tabellen nicht separat aufgeführt.

Bei 64 Patienten lag keine Leberzirrhose vor. Bei den meisten Patienten lag eine Child-A-Zirrhose vor (56,6 %). Ein Child-B-Stadium fand sich bei 32,3 % der Patienten. Die Tabellen 7 und 8 geben einen Überblick über die Stadien der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation und ALBI-Grad.

Ergebnisse

Tabelle 5: Ätiologie der Leberzirrhose/des HCC. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
ASH	404 (42,3)	249 (40,4)	155 (45,9)
NASH	73 (7,7)	47 (7,6)	26 (7,7)
Chronische HCV-Infektion	187 (19,6)	114 (18,5)	73 (21,6)
HCV: SVR	45 (24,1)	23 (20,2)	22 (30,1)
HCV: kein SVR	104 (55,6)	71 (62,3)	33 (45,2)
Chronische HBV-Infektion	88 (9,2)	60 (9,7)	28 (8,3)
HBV: virale Suppression	60 (68,2)	41 (68,3)	19 (67,9)
HBV: keine virale Suppression	10 (11,4)	8 (13,3)	2 (7,1)
Unbekannt	202 (21,2)	146 (23,7)	56 (16,6)

Tabelle 6: Ätiologie der Leberzirrhose/des HCC nach PES-Schweregrad. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
ASH	81 (48,2)	147 (37,5)	21 (37,5)
NASH	16 (9,5)	24 (6,1)	7 (12,5)
Chronische HCV-Infektion	23 (13,7)	80 (20,4)	11 (19,6)
HCV: SVR	2 (8,7)	17 (21,3)	4 (36,4)
HCV: kein SVR	18 (78,3)	50 (62,5)	3 (27,3)
Chronische HBV-Infektion	15 (8,9)	37 (9,4)	8 (14,3)
HBV: virale Suppression	11 (73,3)	23 (62,2)	7 (87,5)
HBV: keine virale Suppression	1 (6,7)	7 (18,9)	0
Unbekannt	33 (19,6)	104 (26,5)	9 (16,1)

Ergebnisse

Tabelle 7: Stadium der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation und ALBI-Grad. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
Unbekanntes LZ-Stadium	42 (4,4)	21 (3,4)	21 (6,2)
Keine LZ	64 (6,7)	51 (8,3)	13 (3,8)
Child A	540 (56,6)	364 (59,1)	176 (52,1)
Child B	308 (32,3)	180 (29,2)	128 (37,9)
Child C	0	0	0
ALBI-Score (IQR)	-2,147 (-2,59 bis -1,585)	-2,182 (-2,65 bis -1,685)	-2,049 (-2,541 bis -1,470)
ALBI-Grad 1*	198 (20,8)	138 (22,4)	59 (17,5)
ALBI-Grad 2*	309 (32,4)	301 (48,9)	156 (46,2)
ALBI-Grad 3*	342 (35,8)	81 (13,1)	64 (18,9)

Tabelle 8: Stadium der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Klassifikation und ALBI-Grad nach PES-Schweregrad. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
Unbekanntes LZ-Stadium	3 (1,8)	18 (4,6)	0
Keine LZ	11 (6,5)	36 (9,2)	4 (7,1)
Child A	88 (52,4)	241 (61,5)	35 (62,5)
Child B	66 (39,3)	97 (24,7)	17 (30,4)
Child C	0	0	0
ALBI-Score (IQR)	-2,077 (-2,559 bis -1,473)	-2,273 (-2,730 bis -1,770)	-1,914 (-2,513 bis -1,386)
ALBI-Grad 1*	33 (19,6)	93 (23,7)	12 (21,4)
ALBI-Grad 2*	86 (51,2)	185 (47,2)	30 (53,6)
ALBI-Grad 3*	28 (16,7)	39 (9,9)	14 (25)

* Total sum may be <100% due to missing values

4.1.3 Staging der HCC-Patienten und Tumorcharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Klassifizierung des Patientenkollektivs nach BCLC und ECOG-Performance-Status. Das häufigste Stadium stellte BCLC B dar: Es machte 53,9 % (n=514) der eingeschlossenen Patientenfälle aus. 35,6 % der Patienten (n=340) wurden mit einem HCC im Frühstadium behandelt (BCLC 0 und A), 10,5 % der Patienten (n=100) hatten ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium (BCLC C). Die meisten Patienten befanden sich in ECOG-Stadium 1 (59,6 %). Bei 21 Patienten war der Performance Status nicht erhoben worden. Die BCLC-Stadienverteilung nach PES-Schweregrad ist Tab. 10 zu entnehmen.

Tabelle 9: Staging der HCC-Patienten nach BCLC und ECOG-Einteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
BCLC 0	29 (3,0)	17 (2,8)	12 (3,6)
BCLC A	311 (32,6)	172 (27,9)	139 (41,1)
BCLC B	514 (53,9)	358 (58,1)	156 (46,2)
BCLC C	100 (10,5)	69 (11,2)	31 (9,2)
ECOG 0	191 (20,0)	132 (21,4)	59 (17,5)
ECOG 1	569 (59,6)	360 (58,4)	209 (61,8)
ECOG 2	173 (18,1)	104 (16,9)	69 (20,4)
PS unbekannt	21 (2,2)	20 (3,2)	1 (0,3)

Tabelle 10: BCLC-Stadien nach PES-Schweregradeinteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
BCLC 0	6 (3,6)	11 (2,8)	0
BCLC A	67 (39,9)	91 (23,2)	14 (25,0)
BCLC B	78 (46,4)	239 (61,0)	41 (73,2)
BCLC C	17 (10,1)	51 (13,0)	1 (1,8)

Tabelle 11 zeigt die Tumorcharakteristika des Patientenkollektivs. Die Mehrheit der Patienten (77,1 %) präsentierte sich mit einem multifokalen HCC-Befall. Im Median lagen zwei Knoten vor, der maximale Tumordurchmesser des größten Knotens lag dabei im Median bei 4 cm. Die Anzahl der Tumorknoten sowie der maximale Durchmesser der größten Knotens sind als Mediane mit IQR angegeben. Tabelle 12 zeigt die Tumorcharakteristika stratifiziert nach PES-Schweregrad.

Tabelle 11: Tumorcharakteristika. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
Solitäres HCC	218 (22,9)	145 (23,5)	73 (21,6)
Multifokales HCC	736 (77,1)	471 (76,5)	265 (78,4)
Anzahl der Knoten	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00)
Max. Tumordurchmesser (cm)	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (3,00-6,00)	3,00 (2,55-5,00)
Makrovaskuläre Invasion	78 (8,2)	52 (8,4)	26 (7,7)
Extrahepatische Metastasen	35 (3,7)	22 (3,6)	13 (3,8)
Tumoröse PVT	74 (7,8)	54 (8,8)	20 (5,9)
Nicht-tumoröse PVT	95 (10,0)	55 (8,9)	40 (11,8)

Tabelle 12: Tumorcharakteristika nach PES-Schweregradeinteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
Solitäres HCC	41 (24,4)	96 (24,5)	8 (14,3)
Multifokales HCC	127 (75,6)	296 (75,5)	48 (85,7)
Anzahl der Knoten	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (1,00-4,00)	8,50 (2,00-12,75)
Max. Tumordurchmesser (cm)	3,60 (2,90-5,00)	4,00 (3,00-6,00)	6,00 (5,00-9,00)
Makrovaskuläre Invasion	13 (7,7)	39 (9,9)	0
Extrahepatische Metastasen	6 (3,6)	15 (3,8)	1 (1,8)
Tumoröse PVT	14 (8,3)	39 (9,9)	1 (1,8)
Nicht-tumoröse PVT	14 (8,3)	38 (9,7)	3 (5,4)

4.1.4 Präinterventionelle Therapie

81,2 % der Patienten erhielten vor Durchführung der TACE keine HCC-Therapie. Die häufigste präinterventionelle Therapie war die chirurgische Resektion: Sie wurde bei 13,9 % der Patienten durchgeführt (Tab. 13).

Tabelle 13: Vorausgehende Therapie. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
Keine Vortherapie	775 (81,2)	503 (81,7)	272 (80,5)
Lebertransplantation	3 (0,3)	2 (0,3)	1 (0,3)
RFA	31 (3,2)	17 (2,8)	14 (4,1)
Chirurgische Resektion	133 (13,9)	79 (12,8)	54 (16,0)
TACE	1 (0,1)	1 (0,2)	0
SBRT	2 (0,2)	2 (0,3)	0
Systemtherapie	25 (2,6)	19 (3,1)	6 (1,8)

Tabelle 14: Vorausgehende Therapie nach PES-Schweregradeinteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
Keine Vortherapie	140 (83,3)	316 (80,6)	47 (83,9)
Lebertransplantation	0	1 (0,3)	1 (1,8)
RFA	4 (2,4)	12 (3,1)	1 (1,8)
Chirurgische Resektion	19 (11,3)	52 (13,3)	8 (14,3)
TACE	0	1 (0,3)	0
SBRT	1 (0,6)	1 (0,3)	0
Systemtherapie	3 (1,8)	16 (4,1)	0

4.1.5 Interventionsparameter

Insgesamt erhielten 416 Patienten (43,6 %) eine cTACE. 231 dieser Patienten (55,5 %) entwickelten ein PES, 185 Patienten (44,5 %) entwickelten kein PES. Die weiteren 538 Patienten (56,4 %) erhielten eine DEB-TACE. Von ihnen entwickelten 385 Patienten (71,6 %) ein PES und 153 Patienten (28,4 %) nicht. 421 Patienten (44,1 %) erhielten als chemotherapeutisches Agens Mitomycin C, davon entwickelten 243 (57,7 %) ein PES. 611 Patienten (64,0 %) erhielten Epi-/Doxorubicin, 443 (72,5 %) davon entwickelten ein PES. Tabelle 15 zeigt die Verteilung der Patienten auf die jeweilige TACE-Modalität und die eingesetzten chemotherapeutischen Agentien an, Tabelle 16 unterteilt nach PES-Schweregrad.

Tabelle 15: TACE-Modalität und chemotherapeutisches Agens. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Gesamtkollektiv (n=954), n (%)	PES (n=616), n (%)	Kein PES (n=338), n (%)
TACE-Modalität			
cTACE	416 (43,6)	231 (37,5)	185 (54,7)
DEB-TACE	538 (56,4)	385 (62,5)	153 (45,3)
Chemotherapeutisches Agens			
Mitomycin C	421 (44,1)	243 (39,4)	178 (52,7)
Epi-/Doxorubicin	611 (64,0)	443 (71,9)	168 (49,7)

Tabelle 16: TACE-Modalität und chemotherapeutisches Agens nach PES-Schweregradeinteilung. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Mildes PES (n=168), n (%)	Moderates PES (n=392), n (%)	Schweres PES (n=56), n (%)
TACE-Modalität			
cTACE	66 (39,3)	138 (35,2)	27 (48,2)
DEB-TACE	102 (60,7)	254 (64,8)	29 (51,8)
Chemotherapeutisches Agens			
Mitomycin C	80 (47,6)	134 (34,2)	29 (51,8)
Epi-/Doxorubicin	104 (61,9)	307 (78,3)	32 (57,1)

4.1.6 Tumoransprechen und Prognose

Die radiologische Beurteilung des Tumoransprechens post-TACE anhand der mRECIST-Kriterien ergab eine DCR von 81,3 %. 478 Patienten (50,1 %) erreichten eine CR oder PR, eine SD lag bei 298 Patienten (31,2 %) vor. Ein Krankheitsprogress (PD) trat bei 123 Patienten (12,9 %) auf (Abb. 9). Bei 55 Patienten aus der Studienpopulation war eine Beurteilung des Tumoransprechens anhand radiologischer Bildgebung (CT, MRT) nicht verfügbar.

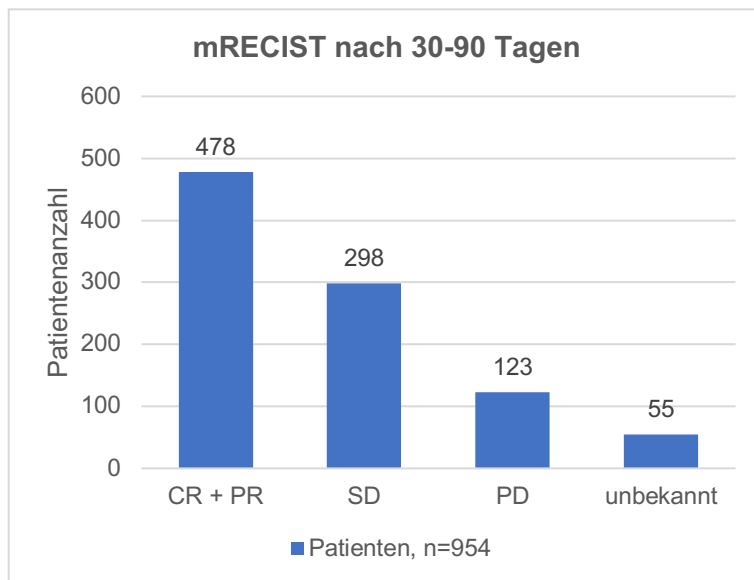


Abbildung 9: mRECIST nach 30-90 Tagen

Das mediane OS der Gesamtpopulation lag bei 16,0 Monaten (95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI)=13,9-18,0). Das Ein-Jahres-Überleben lag bei 49,4 %, das Drei-Jahres-Überleben bei 13,3 %. 111 Patienten (11,6 %) erhielten eine Lebertransplantation.

4.2 Prädiktoren für das PES-Auftreten

4.2.1 Tumorgröße

In der Prädiktoren-Analyse zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten eines PES. Abbildung 10 zeigt den maximalen Tumordurchmesser bei Patienten ohne und bei Patienten mit PES. Ein größerer Tumordurchmesser war mit dem Auftreten eines PES korreliert (4,0 vs. 3,0 cm; $p < 0,0001$).

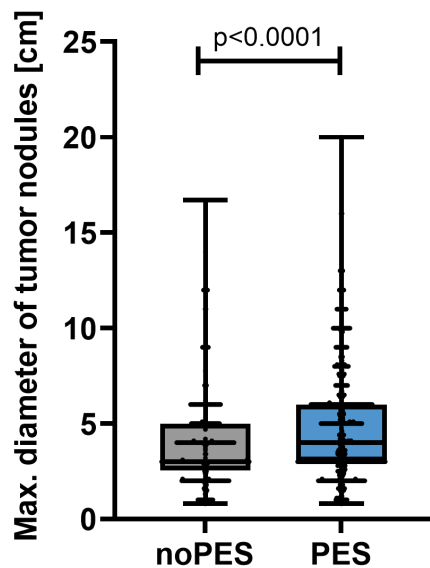


Abbildung 10: Maximaler Tumordurchmesser bei Patienten ohne und Patienten mit PES. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

4.2.2 TACE-Modalität

Beim Vergleich der TACE-Modalitäten zeigte sich, dass DEB-TACE-Patienten im Vergleich zu cTACE-Patienten signifikant häufiger ein PES entwickelten (Abb. 11). 71,6 % der DEB-TACE-Patienten entwickelten ein PES im Vergleich zu 55,5 % der cTACE-Patienten ($p < 0,0001$).

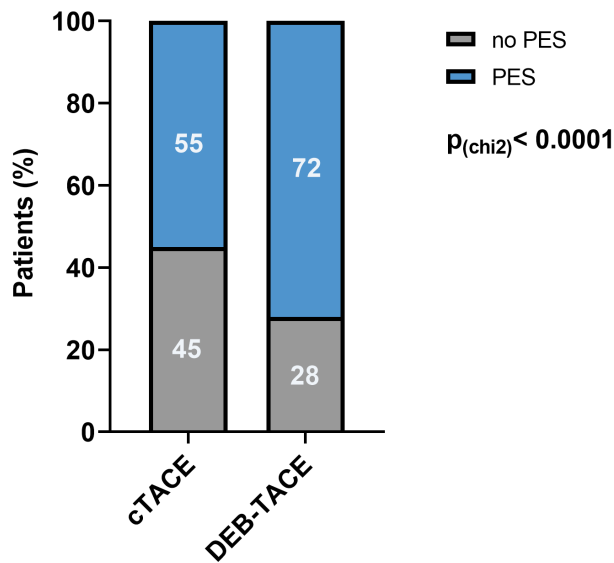


Abbildung 11: PES-Häufigkeit bei cTACE und DEB-TACE. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Bei Betrachtung der Tumoreigenschaften der Patientengruppen nach Unterteilung in cTACE und DEB-TACE ergaben sich jedoch in beiden Gruppen ähnliche Tumorcharakteristika: im Median lagen zwei Tumorknoten vor (IQR 1,00-4,00, $p=0,09$), der mediane maximale Tumordurchmesser lag im Median bei 4 cm ($p=0,14$). Auch im Hinblick auf PVT und Zirrhose unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (Tab. 17).

Tabelle 17: Tumoreigenschaften der HCC-Patienten je nach TACE-Modalität. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	cTACE		DEB-TACE		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Anzahl Tumorknoten	2,00	1,00-4,00	2,00	1,00-4,00	0,09
Max. Tumordurchmesser (cm)	4,00	3,00-5,20	4,00	3,00-6,00	0,14
	%		%		p-Wert
PVTT	10		10		
Nicht-tumoröse Thrombose	8		10		0,88
Zirrhose	93		93		0,99

Auf die Häufigkeit eines schweren PES hatte die TACE-Modalität keinen Einfluss ($p=0,15$, Tab. 18).

Tabelle 18: Auswirkung der TACE-Modalität auf den Schweregrad des PES. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	cTACE (n=231), n (%)	DEB-TACE (n=385), n (%)	p-Wert
Mildes PES	66 (28,6)	102 (26,5)	
Moderates PES	138 (59,7)	254 (66,0)	
Schweres PES	27 (11,7)	29 (7,5)	0,15

4.2.3 Leberzirrhose

Patienten ohne Leberzirrhose entwickelten signifikant häufiger ein PES. Dieses trat bei 79,7 % der Patienten ohne Leberzirrhose auf. Bei Patienten mit Zirrhose lag der Anteil bei 64,1 % ($p=0,01$). Abbildung 12 zeigt Nicht-Zirrhose- und Zirrhose-Patienten im Vergleich.

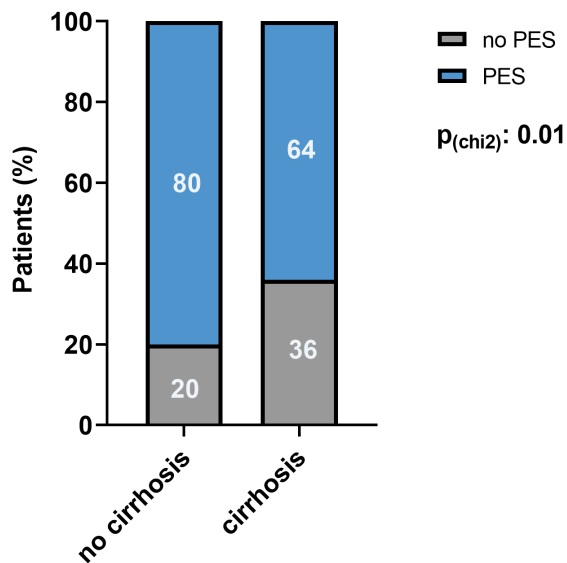


Abbildung 12: PES-Häufigkeit bei Patienten ohne Zirrhose und bei Patienten mit Zirrhose. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Bei Betrachtung der Zirrhose-Patienten zeigte sich, dass Patienten im Leberzirrhose-Stadium Child A signifikant häufiger ein PES entwickelten als Patienten im Stadium Child B (67,4 % gegen 58,4 %, $p=0,009$, Abb. 13).

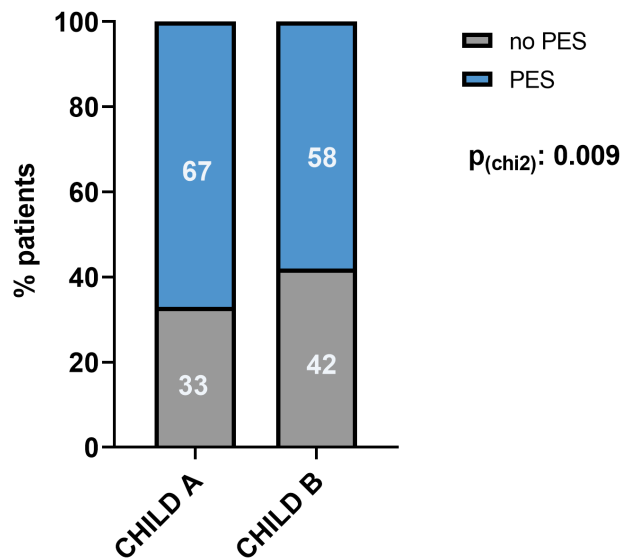


Abbildung 13: PES-Häufigkeit bei Child-A- und Child-B-Leberzirrhose. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad des PES ($p=0,5$, Tab. 19).

Tabelle 19: Auswirkung der Leberzirrhose auf den Schweregrad des PES. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Keine Leberzirrhose n (%)	Leberzirrhose n (%)	p-Wert
Mildes PES	12 (21,1)	154 (22,1)	
Moderates PES	39 (68,4)	341 (49,8)	
Schweres PES	6 (10,5)	49 (7,0)	0,50

4.2.4 Laborparameter

Verschiedene Laborparameter waren mit dem Auftreten eines PES assoziiert. Bei PES-Patienten lagen präinterventionell signifikant niedrigere INR- (1,163 vs. 1,203, $p=0,003$) und Bilirubin-Werte (1,314 vs. 1,521, $p=0,0002$) vor (Abb. 14 und Abb. 15). Dagegen hatten PES-Patienten signifikant höhere Albumin-Werte (35,02 vs. 33,92 g/dl, $p=0,049$) und eine höhere Thrombozytenzahl ($159,2$ vs. $144,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p=0,007$) (Abb. 16 und Abb. 17).

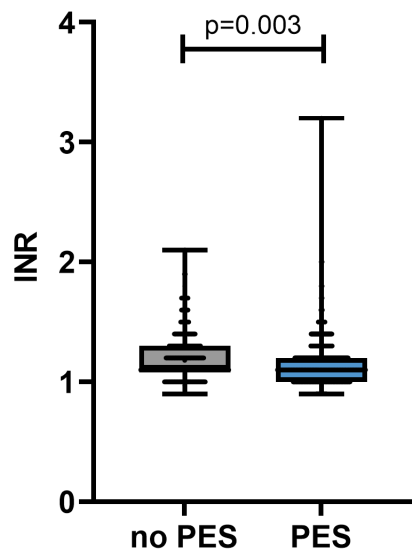


Abbildung 14: INR-Werte im Gruppenvergleich. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

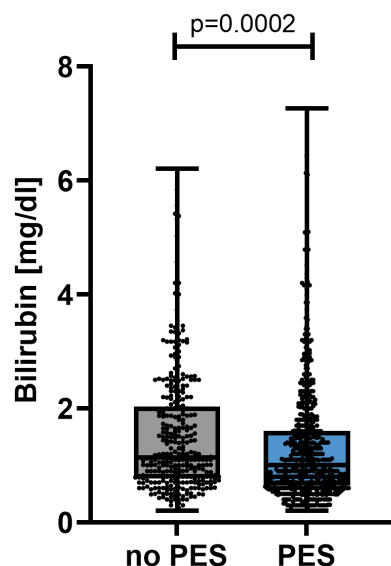


Abbildung 15: Bilirubin-Werte im Gruppenvergleich. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

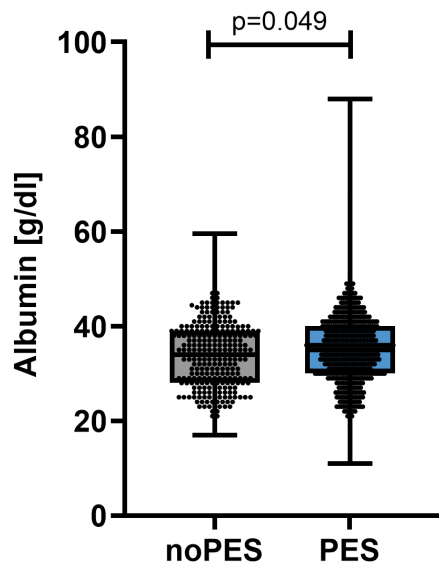


Abbildung 16: Albumin-Werte im Gruppenvergleich. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

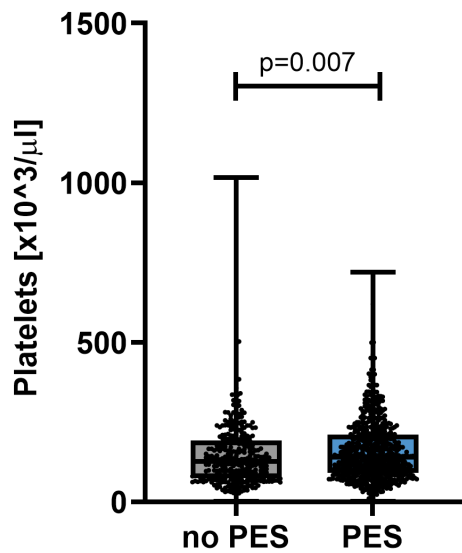


Abbildung 17: Thrombozytenzahl im Gruppenvergleich. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

4.2.5 Multivariable Analyse

In der multivariablen logistischen Regression zeigten sich das Alter ($p=0,022$), die Präsenz einer Leberzirrhose ($p=0,01$), der Tumordurchmesser ($p<0,001$) und die DEB-TACE ($p<0,001$) als unabhängige prädiktive Faktoren für das PES-Auftreten (Tab. 20).

Tabelle 20: PES-Prädiktoren in der Gesamtpopulation. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Univariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Alter	1,02 (1,00-1,04)	0,004	0,41 (0,19-0,88)	0,022
Child-Score	0,87 (0,76-0,96)	0,009	0,89 (0,79-0,99)	0,048
Leberzirrhose	0,48 (0,27-0,84)	0,011	0,89 (0,79-0,99)	0,048
Virale Suppression	0,87 (0,57-1,83)	0,504	-	-
Multifokaler vs. Solitärer Befall	0,88 (0,63-1,21)	0,492	-	-
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,21 (1,13-1,28)	<0,001	1,20 (1,12-1,30)	<0,001
Tumoröse PVT	1,04 (0,65-1,67)	0,873	-	-
Nicht-tumoröse PVT	0,72 (0,48-1,09)	0,119	-	-
DEB-TACE	1,99 (1,53-2,64)	<0,001	1,71 (1,24-2,35)	<0,001

Bei der Analyse von Prädiktionsfaktoren des schweren PES zeigte sich der maximale Tumordurchmesser als signifikanter unabhängiger Risikofaktor (Tab. 21). Auch das Vorliegen einer tumorösen PVT war ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines PES ($p=0,035$).

Tabelle 21: Prädiktion des schweren PES in der Gesamtpopulation. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Univariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Alter	0,99 (0,96-1,01)	0,296	-	-
Child-Score	0,97 (0,79-1,20)	0,794	-	-
Leberzirrhose	0,65 (0,27-1,56)	0,334	-	-
Virale Suppression	2,06 (1,03-4,11)	0,041	2,49 (1,05-5,88)	0,38
Multifokaler vs. Solitärer Befall	1,84 (0,86-3,95)	0,118	-	-
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,23 (1,14-1,33)	<0,001	1,30 (1,19-1,42)	<0,001
Tumoröse PVT	0,18 (0,03-1,32)	0,041	0,10 (0,01-0,85)	0,035
Nicht-tumoröse PVT	0,45 (0,14-1,48)	0,185	-	-
DEB-TACE	0,82 (0,48-1,31)	0,478	-	-

4.3 Behandlungserfolg und Prognose

4.3.1 Einflussfaktoren auf die DCR

In der radiologischen Erfolgskontrolle nach mRECIST-Kriterien zeigte sich, dass bei PES-Patienten signifikant häufiger ein Krankheitsprogress (PD) auftrat: 15,7 % der PES-Patienten waren betroffen, in der Patientengruppe ohne PES lag der Anteil bei 10,3 % ($p=0,02$, Abb. 18).

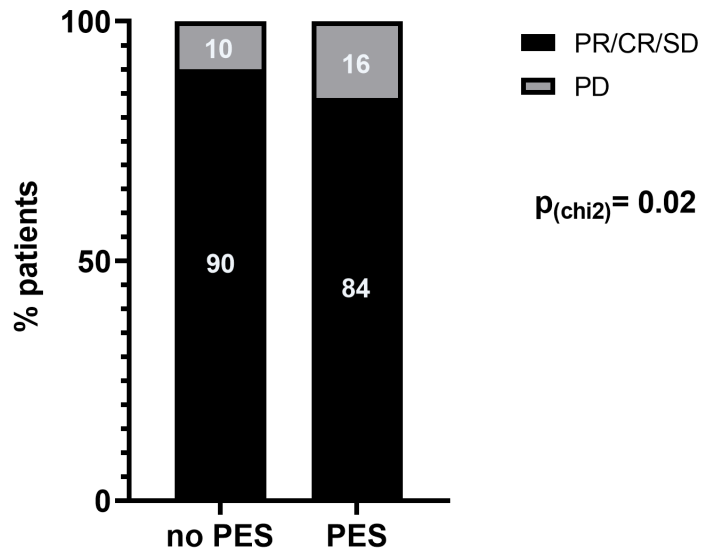


Abbildung 18: DCR und PD im Gruppenvergleich. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Die DCR korrelierte darüber hinaus signifikant mit dem Schweregrad des PES: Bei schwerem PES war sie mit 80 % am niedrigsten, bei Patienten ohne PES lag sie bei 90 % (p=0,04, Abb. 19).

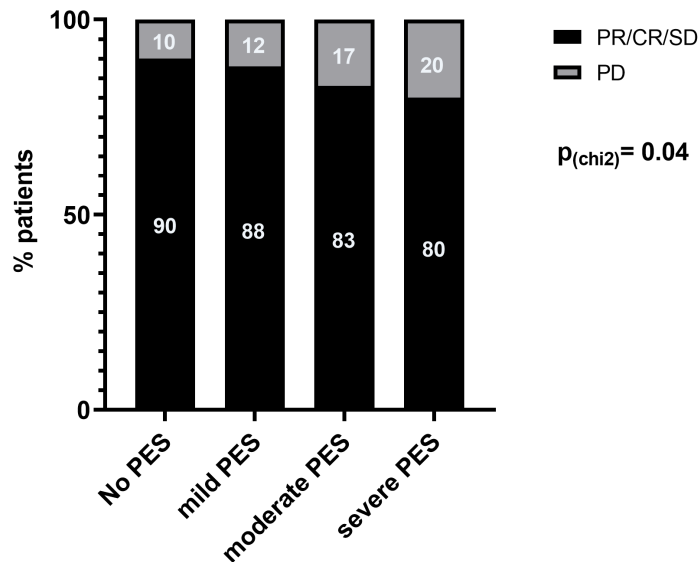


Abbildung 19: DCR und PD im Gruppenvergleich nach PES-Schweregradaufteilung. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

In der multivariablen logistischen Regression stellte sich das PES (p=0,003) in Kombination zur Tumorgöße (p=0,02) als unabhängiger negativer Prädiktor für die DCR nach TACE heraus (Tab. 22).

Tabelle 22: Auswirkung klinischer Parameter auf die DCR. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Unvariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Leberzirrhose	1,23 (0,48-3,12)	0,662	-	-
Child-Score	0,94 (0,72-1,22)	0,623	-	-
Multifokaler vs. Solitärer Befall	1,55 (0,86-2,81)	0,145	-	-
Max. Tumordurchmesser (cm)	0,89 (0,82-0,93)	0,020	0,92 (0,84-1,01)	0,095
Tumoröse PVT	1,23 (0,43-3,48)	0,699	-	-
Nicht-tumoröse PVT	1,58 (0,56-4,49)	0,390	-	-
DEB-TACE	0,73 (0,42-1,28)	0,266	-	-
PES	0,33 (0,16-0,69)	0,003	0,30 (0,13-0,74)	0,008

4.3.2 Gesamtüberleben

Zur Vorhersage des Gesamtüberlebens diente ein multivariablen konkurrierendes Risikomodell, welches eine Lebertransplantation als konkurrierendes Risiko berücksichtigte. Dieses Modell identifizierte schweres PES ($p=0,04$) zusätzlich zum Child-Score ($p<0,001$), Tumordurchmesser ($p<0,001$), multifokalem HCC ($p=0,001$) und tumoröser PVT ($p<0,001$) als unabhängigen Prädiktor für ein schlechtes Gesamtüberleben bei HCC-Patienten nach TACE (Tab. 23).

Tabelle 23: Multivariablen konkurrierendes Risikomodell zur Vorhersage des OS mit LT als konkurrierendem Risiko. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Parameter	Subdistribution HR (95%KI)	p-Wert
Leberzirrhose	0,92 (0,67-1,26)	0,606
Child-Score	1,15 (1,07-1,24)	<0,001
Multifokaler vs. Solitärer Befall	1,45 (1,17-1,79)	0,001
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,07 (1,04-1,11)	<0,001
Tumoröse PVT	2,25 (1,80-2,82)	<0,001
Nicht-tumoröse PVT	0,77 (0,52-1,12)	0,178
DEB-TACE	1,17 (0,97-1,40)	0,098
Schweres PES	1,53 (0,99-2,36)	0,041

Abbildung 20 zeigt die graphische Darstellung der kumulativen Mortalitätsinzidenz bei schwerem PES im Vergleich zu allen anderen Patienten (kein PES/mildes PES/moderates PES) unter Berücksichtigung der Lebertransplantation als konkurrierendes Risikoereignis. Das Auftreten eines schweren PES führte zu einer signifikant höheren Todesrate ($p=0,012$, Gray-Test). Die Grafik zeigt das schlechtere Gesamtüberleben von Patienten mit schwerem PES im Vergleich zu anderen Schweregraden bzw. dem Fehlen eines PES.

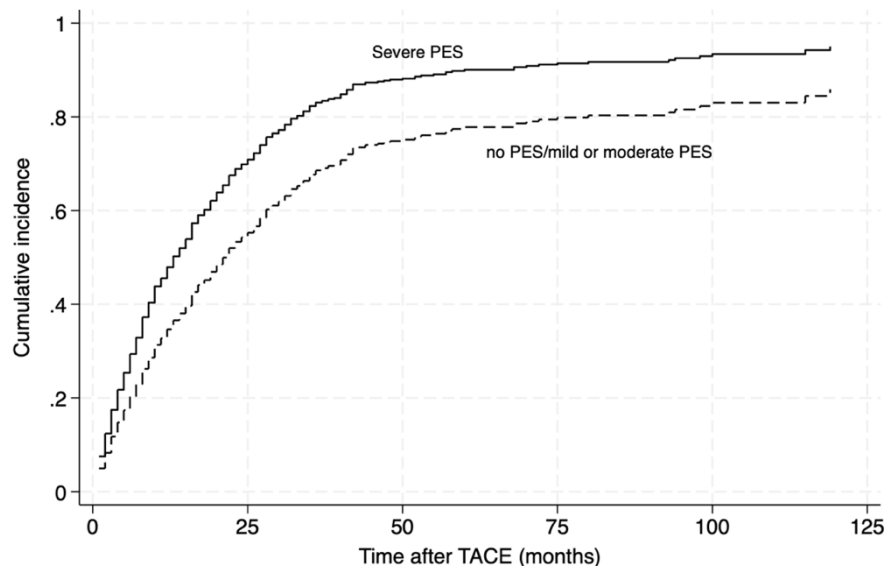


Abbildung 20: Kumulative Mortalitätsinzidenz bei Patienten mit schwerem PES im Vergleich zu den anderen PES-Gruppen. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

4.4 Subgruppenanalyse

Zur Validierung der erfassten Prädiktoren folgte im nächsten Schritt eine Subgruppenanalyse an einem Ideal-Kollektiv: Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, empfehlen aktuelle Leitlinien [6, 64, 68] die Durchführung einer TACE für Patienten im BCLC-Stadium B. Für diese Ideal-Gruppe wurden daher Patienten selektiert, die maximal ein BCLC-Stadium B und keine Leberzirrhose oder maximal eine Child-A-Zirrhose vorwiesen. Diesen Anforderungen entsprachen 224 Patienten, sie machten 23,5 % der Gesamtkohorte aus.

Tabelle 24 zeigt, dass sich im multivariablen Modell die Tumorgöße und die DEB-TACE als unabhängige Risikofaktoren für PES herausgestellt haben, während das Vorhandensein einer Leberzirrhose auch in der Subgruppe mit einem geringeren PES-Risiko korrelierte ($p=0,029$). Die Ergebnisse stimmen demnach mit denen der Gesamtkohorte überein.

Ergebnisse

Tabelle 24: PES-Prädiktoren in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Univariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Alter	0,99 (0,97-1,03)	0,783	-	-
Leberzirrhose	0,27 (0,07-0,96)	0,043	0,23 (0,06-0,82)	0,029
Virale Suppression	1,09 (0,48-2,45)	0,837	-	-
Multifokaler vs. Solitärer Befall	0,67 (0,39-1,22)	0,207	-	-
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,19 (1,03-1,40)	0,020	1,24 (1,05-1,47)	0,013
DEB-TACE	2,63 (1,52-4,56)	<0,001	2,13 (1,19-3,82)	0,011

Bei Betrachtung von Vorhersageparametern des schweren PES stellte sich der maximale Tumordurchmesser als signifikanter Risikofaktor heraus (Tab. 25).

Tabelle 25: Prädiktion des schweren PES in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Univariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Alter	0,97 (0,91-1,05)	0,489	-	-
Leberzirrhose	0,64 (0,08-5,54)	0,688	-	-
Virale Suppression	2,08 (0,41-10,54)	0,378	-	-
Multifokaler vs. Solitärer Befall	1,09 (0,27-4,49)	0,901	-	-
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,63 (1,28-2,07)	<0,001	1,67 (1,23-2,17)	<0,001
DEB-TACE	0,61 (0,16-2,33)	0,470	-	-

Das Vorliegen eines multifokalen HCC-Befalls hatte einen signifikanten Einfluss auf die DCR (Tab. 26).

Tabelle 26: Auswirkung klinischer Parameter auf die DCR in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

	Univariables Modell		Multivariables Modell	
	OR (95%KI)	p-Wert	OR (95%KI)	p-Wert
Leberzirrhose	2,20 (0,24-19,92)	0,483	-	-
Multifokaler vs. Solitärer Befall	9,73 (1,11-84,81)	0,039	9,60 (1,10-84,86)	0,041
Max. Tumordurchmesser (cm)	0,91 (0,63-1,33)	0,626	-	-
DEB-TACE	0,64 (0,11-3,54)	0,605	-	-
PES	0,71 (0,13-3,96)	0,087	0,85 (0,15-4,89)	0,853

Ein multivariables konkurrierendes Risikomodell zur Prädiktion des Gesamtüberlebens konnte keine signifikanten Einflussfaktoren in der Subgruppenanalyse identifizieren (Tab. 27).

Tabelle 27: Multivariables konkurrierendes Risikomodell zur Prädiktion des OS in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose. Modifiziert übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

Parameter	Subdistribution HR (95%KI)	p-Wert
Leberzirrhose	1,09 (0,62-1,92)	0,763
Multifokaler vs. Solitärer Befall	1,47 (1,01-2,14)	0,046
Max. Tumordurchmesser (cm)	1,09 (0,99-1,20)	0,053
DEB-TACE	1,05 (0,74-1,50)	0,784
Schweres PES	2,31 (0,99-5,34)	0,052

Schweres PES war auch in der Subgruppenanalyse im Vergleich zu den anderen Gruppen (kein PES/mildes PES/moderates PES) mit einem schlechteren Überleben assoziiert ($p=0,043$, Gray-Test, Abb. 21).

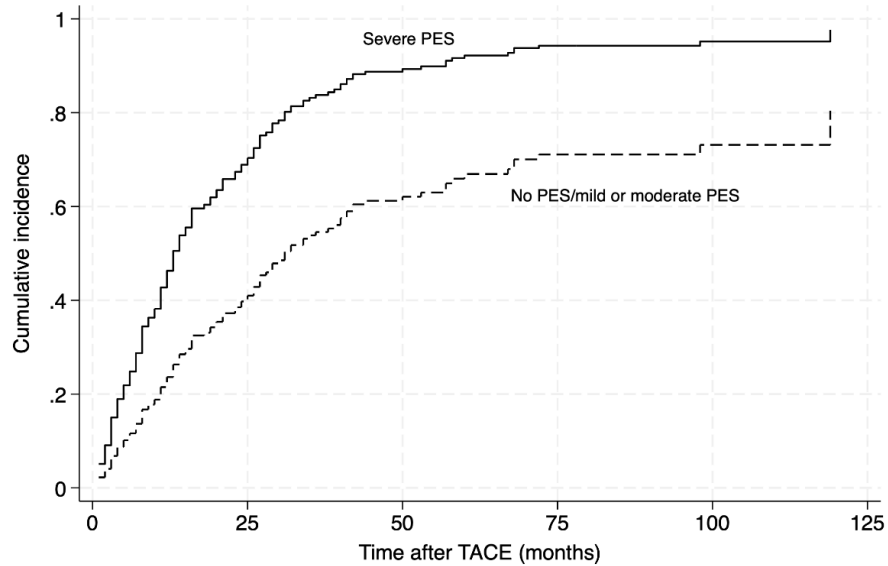


Abbildung 21: Auswirkung von PES auf das Sterberisiko in Subgruppenanalyse von HCC-Patienten im Stadium BCLC 0-A mit Child-A-Leberzirrhose. Übernommen aus der veröffentlichten Originalarbeit [164]

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine Erfassung des Postembolisationssyndroms im Studienkollektiv mit der Identifizierung von Prädiktionsfaktoren für das Auftreten. Weiter sollen auch prognostische Auswirkungen des PES überprüft werden. Um darüber hinaus den Einfluss verschiedener Schweregrade abschätzen zu können, erfolgt zusätzlich eine Unterteilung des PES-Kollektivs nach bestimmten Kriterien.

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (64,6 %) entwickelte ein PES. Am häufigsten kam darunter das moderate PES vor (63,6 %), das schwere PES trat nur selten auf (9,1 %).

In der univariablen Analyse zeigte sich vor allem für die Parameter Tumordurchmesser, DEB-TACE und Leberzirrhose sowie Child-Score eine Signifikanz. In der multivariablen Analyse konnten diese Parameter als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines PES bestätigt werden: Ein größerer Tumordurchmesser sowie die Durchführung einer DEB-TACE stellten sich als Risikofaktoren für das PES-Auftreten heraus, eine Leberzirrhose sowie ein höherer Child-Score schienen dagegen protektiv gegenüber einem PES-Auftreten zu sein. Der maximale Tumordurchmesser korrelierte in der multivariablen Analyse als einziger dieser Parameter auch mit der Auftretenswahrscheinlichkeit des schweren PES.

In der weiter durchgeführten Subgruppenanalyse an BCLC 0-, A- und B-Patienten korrelierten der maximale Tumordurchmesser und die DEB-TACE ebenfalls mit dem PES-Auftreten, eine bestehende Leberzirrhose zeigte auch hier einen protektiven Einfluss.

Bei Betrachtung des prognostischen Einflusses des PES zeigte sich ein schlechteres Tumoransprechen auf TACE bei betroffenen Patienten: Das Auftreten eines PES nach TACE war mit einer schlechteren DCR korreliert. Eine schwerere Ausprägung führte dabei zu einer signifikant schlechteren DCR. In der multivariablen Analyse stellte sich das PES zusammen mit der Tumorgöße als unabhängiger negativer Prädiktor für die DCR nach TACE heraus. Darüber hinaus war das Auftreten eines schweren PES mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert.

5.1 Methodik

Obwohl das PES eine häufige Komplikation nach TACE darstellt, gibt es in der Literatur bislang keine einheitliche Definition und keine einheitliche Unterteilungsmöglichkeit [12-14].

Zur Erfassung verschiedener PES-Schweregrade dient in der vorliegenden Studie ein in Kapitel 3.3 bereits definierter Score [164]: Dieser basiert auf den PES-typischen Symptomen Übelkeit/Erbrechen, Fieber und Bauchschmerzen [12-14]. Je nach Auftreten bzw. Ausprägung dieser Symptome (und dadurch erreichter Punktzahl) können betroffene Patienten so in mildes PES, moderates PES und schweres PES kategorisiert werden. Diese Unterteilung soll dazu dienen, Risikofaktoren abhängig vom Schweregrad identifizieren und die prognostische Auswirkung der unterschiedlichen Schweregrade analysieren zu können.

Methodisch einschränkend ist hierbei, dass diese Symptome bei Auftreten im Rahmen dieser Studie nur innerhalb der stationären Aufnahme betroffener Patienten dokumentiert werden konnten. Bei komplikationsfreien Verläufen lag diese Erfassungszeit bei nur 48 Stunden. Patienten, die erst nach Entlassung PES-definierende Symptome entwickelten, konnten so nicht erfasst werden. Yinglu et al. [165] zeigten auf, dass die Symptome nach durchgeführter TACE für bis zu zwei Wochen persistieren können. Die prospektive Studie von Bessar et al. [21] zeigte in einem Studienarm ebenfalls eine Fieberdauer von zehn Tagen im Median post-TACE. Eine protrahierte Dokumentation der Nebenwirkungen wäre für betroffene Patienten daher sicher sinnvoll.

Der für diese Arbeit genutzte Score erlaubt eine adäquate Unterteilung von PES-Patienten in Schweregrade in Abhängigkeit von deren Symptomatik, welche schließlich entscheidend für die weitere Therapieplanung ist. Nichtsdestotrotz wird eine externe Validierung des vorgeschlagenen Scores benötigt.

Einige Studien diagnostizierten PES anhand auftretender PES-definierender Symptome oder zu deren Behandlung eingesetzter Medikation, unterteilten dabei aber nicht nach Schweregraden [19, 158]. Einzelne Studien nutzten zur Betrachtung des Parameters „Bauchschmerzen“ auch eine numerische visuelle Bewertungsskala [20, 162].

Rmilah et al. [163] führten eine Erfassung des PES-Auftretens mit einer Unterteilung in Schweregrade anhand der Southwest Oncology Group (SWOG)-Toxizitätskriterien [166] für PES-definierende Symptome durch. Diese SWOG-Skala unterteilt Symptome in mehrere Grade in Abhängigkeit von der Symptomschwere [166]. Für PES-definierende Symptome ergibt sich so jeweils folgende SWOG-Grad-Einteilung [166]: Patienten, die keine Bauchschmerzen, keine Übelkeit bzw. kein Erbrechen und kein Fieber haben, erreichen jeweils Grad 0; Milde Bauchschmerzen mit Ansprechen auf orale Analgetika, milde Übelkeit mit Ansprechen auf orale Medikation oder einmaliges Erbrechen innerhalb von 24 Stunden,

Fieber mit 37,5-38,0°C entsprechen jeweils Grad 1; Moderate Bauchschmerzen mit Ansprechen auf orale Medikation, moderate Übelkeit mit Ansprechen auf hochdosierte orale Medikation oder zwei bis fünf Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden sowie Fieber mit 38,1-40,0°C entsprechen jeweils Grad 2; Starke Bauchschmerzen mit Notwendigkeit einer intravenösen Therapie, starke Übelkeit mit Notwendigkeit intravenöser Therapie oder sechs bis zehn Episoden von Erbrechen innerhalb von 24 Stunden sowie Fieber >40,0°C entsprechen jeweils Grad 3. Rmilah et al. [163] führten die Schweregradeinteilung wie folgt durch: Kein PES, wenn alle Symptome einem Grad 0 entsprechen; mildes PES bei mindestens einem Symptom mit erreichtem Grad 1; moderates PES bei mindestens einem Symptom mit erreichtem Grad 2 und schweres PES bei mindestens einem Symptom mit erreichtem Grad 3. Nach diesem Score reicht folglich schon ein einziges Symptom mit erreichtem Grad 3 aus, um ein schweres PES zu diagnostizieren. Dies könnte zu einem deutlichen Überschätzen der Inzidenz des schweren PES führen. So hätten beispielsweise Patienten mit hochgradigem Fieber (>40,0°C) nach Rmilah et al. [163] ein schweres PES, nach dem für diese Arbeit verwendeten Score würde allerdings ein mildes PES diagnostiziert werden. Patienten mit schweren Bauchschmerzen, die eine intravenöse Therapie benötigen, würden nach Rmilah et al. [163] ebenfalls ein schweres PES haben. Nach dem für diese Arbeit verwendeten Score würde beispielhaft noch nicht einmal die Addition beider Symptome (Fieber und schwere Bauchschmerzen) zu der Diagnose „schweres PES“ führen. Um ebensolche Überschätzungen zu vermeiden, soll das Punktesystem wie in Kapitel 3.3 beschrieben helfen.

Khalaf et al. [18] präsentierten in ihrer Studie ein PES-Grading anhand der Krankenhausaufenthaltsdauer. Auch Lima et al. [15] definierten PES über eine Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer oder eine ambulante oder stationäre Wiederaufnahme postprozedural mit assoziierten PES-definierenden Symptomen. In unserer Studie wäre eine so erhobene PES-Inzidenz jedoch nicht repräsentativ gewesen, da die Entlassungsplanung in Deutschland auch von Fragen der Kostenerstattung sowie dem Patientenzustand und Patientenwunsch nach Entlassung abhängig ist [164]. Zudem wäre eine Erfassung von Wiedervorstellungen über das Krankenhausinformationserfassungssystem nur in domo möglich gewesen, hausärztliche oder anderweitig ambulante Vorstellungen betroffener Patienten wären nicht nachverfolgbar gewesen.

Dieses Kapitel zeigt deutlich, dass es an einer einheitlichen PES-Definition mangelt. Eine Etablierung ebendieser Definition ist aber zur international einheitlichen Erfassung und zur Vergleichbarkeit innerhalb von Studienkollektiven unabdingbar.

5.2 Patientencharakteristika im Vergleich zu anderen Kollektiven

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst insgesamt ein Patientenkollektiv von 954 Patienten. In die Analysen eingeschlossen werden hierbei Daten zweier beteiligter Zentren: der Universitätsmedizin Mainz und der Universitätsklinik Freiburg. Epidemiologische Daten beziehen sich daher vor allem auf ein deutsches bzw. mitteleuropäisches Patientenkollektiv. Dieses Kollektiv stellt die bisher größte Studienpopulation bei Betrachtung von Prädiktoren des PES nach TACE bei HCC-Patienten sowie dessen prognostischer Auswirkung dar.

5.2.1 PES-Inzidenz

Bei Betrachtung und Benennung einer genauen PES-Inzidenz gibt es in der Literatur - wie bereits in der Literatordiskussion in Kapitel 2.7.5 ausgearbeitet - heterogene Daten: Sie reicht je nach Studie und Kohorte von unter 10 % [15] bis hin zu über 60 % [12, 14, 154-156]. In unserem Kollektiv entwickelten 64,6 % der eingeschlossenen Patienten ein PES. Unterteilt in Schweregrade entwickelte die Mehrheit von ihnen ein mildes bis moderates PES, im Vergleich dazu waren nur wenige Patienten von einer schweren Ausprägung betroffen.

Lencioni et al. [14] veröffentlichten 2016 die größte systematische Auswertung zur Lipiodol-TACE-Wirksamkeit: Bei insgesamt 101 berücksichtigten Publikationen und 10.108 eingeschlossenen Patienten ergab sich bei der Analyse von Nebenwirkungen aus 40 Studien eine PES-Inzidenz von 47,7 %. Bei Berücksichtigung der einzelnen PES-Komponenten ergaben eingeschlossene Studien jeweils eine Inzidenz von 57,8 % für Fieber, 42,5 % für Bauchschmerzen, 32,4 % für Übelkeit und 34,2 % für Erbrechen [14]. Diese Unterteilung zeigt erneut, dass das PES und dessen Erfassung keiner einheitlichen Definition folgt.

Eine weitere Einschränkung bei einer Erfassung der PES-Inzidenz ist die Subjektivität von Bauchschmerzen und Übelkeit. Folglich können diese Symptome nur erfasst werden, wenn symptomatische Patienten dies auch klar äußern. In der multizentrischen retrospektiven Studie von Mosconi et al. [155], welche hauptsächlich Daten aus europäischen Zentren – darunter Mainz und Freiburg – analysiert, zeigen sich deutliche Unterschiede in der PES-Inzidenz. Die Autoren führten diese Heterogenität unter anderem auf die Subjektivität postprozeduraler Schmerzen und auf die Unterschiede in der klinischen Genauigkeit bei Diagnosestellung zurück [155].

Vor diesem Hintergrund erscheint die Inzidenz in unserem Kollektiv plausibel, da nach unserem Score schon das Vorhandensein eines Parameters die Diagnose des PES postinterventionell stützt. Unsere Inzidenz ist darüber hinaus mit einigen Studien vergleichbar, die ebenfalls eine PES-Inzidenz von über 60 % berichten [12, 14, 154-156].

Bei Betrachtung der Schweregradverteilung war das moderate PES am häufigsten vertreten: 63,6 % der PES-Patienten waren mittelschwer betroffen. 27,3 % der PES-Patienten waren sogar nur von einem milden PES betroffen und nur 9,1 % der PES-Patienten hatten ein schweres PES. Die Daten der PES-Schweregradverteilung von Rmilah et al. [163] unterscheiden sich von unseren: 18,1 % der PES-Fälle waren mild, 39,4 % waren moderat und 42,5 % der PES-Fälle wurden als schweres PES eingestuft. Folgende Gründe könnten für diese Unterschiede ursächlich sein: Rmilah et al. [163] betrachteten nicht die PES-Häufigkeit nach TACE bei HCC, sondern nach blander hepatischer Arterien-Embolisation von primären und sekundären hepatischen Malignitäten. Darüber hinaus weicht die PES-Definition und das Grading wie in Kapitel 5.1 bereits beschrieben von unserem ab. Das bedeutet: Patienten, die nach dem Grading von Rmilah et al. [163] ein schweres PES hatten, hätten nach unserem PES-Grading wahrscheinlich eine mildere Schweregrad-Diagnose erhalten.

5.2.2 Allgemeine epidemiologische Daten

Das mediane Alter des Gesamtkollektivs lag bei 67 Jahren mit einer Interquartilspanne zwischen 60 und 74 Jahren. PES-Patienten waren im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten älter (Median 68 vs. 66 Jahre). Diese Werte sind insgesamt mit in der Literatur bekannten Daten vereinbar: El-Serag [5] berichtet von einer ansteigenden HCC-Inzidenz im Alter mit einem Höchstwert bei 70 Jahren. Viele PES-Studien berichten ebenfalls von Altersmedianen über 60 Jahren [17, 19, 158]. Bian et al. [20] fanden in ihrer Studie eine signifikante Korrelation von jüngerem Alter zu moderaten bis starken Bauchschmerzen post-TACE ($p=0,002$). Patienten, die in unserer Studienpopulation ein schweres PES entwickelten, waren ebenfalls etwas jünger (Medianes Alter 66 Jahre). Da der mediane Altersunterschied jedoch bei gerade mal zwei Jahren liegt, erscheint eine statistische Signifikanz hier nicht repräsentativ oder relevant. Das univariable Modell zur Überprüfung des Alters als Prädiktor für schweres PES ergab keine Signifikanz. Auch andere Studien zeigen keine signifikante Korrelation des Alters zum PES [19, 158, 161].

87,4 % der eingeschlossenen Patienten unserer Studien waren männlich, lediglich 12,6 % weiblich. Viele Studien im Bereich der TACE bei HCC und auch im Bereich des PES umfassen Kollektive mit ähnlicher Geschlechterverteilung: der Großteil der eingeschlossenen Fälle ist männlich [147, 148, 161, 162]. Diese Verteilung spiegelt wider, dass männliche Patienten häufiger ein HCC entwickeln [1].

Im Vergleich zu den eingeschlossenen Frauen entwickelten männliche Patienten jedoch etwas seltener ein PES: 63,1 % der Männer und 75 % der Frauen waren betroffen. Einzelne Studien stellten sogar eine signifikante Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem

Auftreten eines PES fest [15, 16, 155, 158]. Mosconi et al. [155] verglichen diese Korrelation mit dem Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV) als Reaktion auf Anästhesie und chirurgisches Trauma: das weibliche Geschlecht stellt einen wichtigen Prädiktor des PONV dar [167, 168]. Die Durchführung einer TACE könnte einem solchen chirurgischen Trauma ähneln und die Prädisposition des weiblichen Geschlechts gegenüber postinterventioneller Übelkeit und/oder Erbrechen erklären [155].

5.2.3 Ätiologie, Staging und Tumorcharakteristika

Ätiologisch lag dem HCC in unserer Studienpopulation wie in Kapitel 4.1.2 dargestellt am häufigsten eine Alkoholassozierte Steatohepatitis zugrunde. Sie machte 42,3 % der Fälle aus, gefolgt von der chronischen HCV-Infektion mit 19,6 % und der chronischen HBV-Infektion mit 9,2 %. Die NASH machte nur 7,7 % der Fälle aus. Die Daten verdeutlichen, dass Alkohol in Deutschland einen besonderen Risikofaktor für das Auftreten eines HCC ausmacht.

2015 waren im weltweiten Durchschnitt eine HBV-Infektion für 33 %, Alkoholkonsum für 30 % und eine HCV-Infektion für 21 % der Todesfälle durch Leberkrebs verantwortlich [4]. Bei geographischer Berücksichtigung sind unsere Daten mit zentraleuropäischen Daten nach der Studie von Akinyemiju et al. [4] aus dem Jahr 2015 vergleichbar: In der Verteilung der Risikofaktoren von primärem Leberkrebs machte Alkohol 46 %, HCV 29 %, HBV 15 % und andere 10 % aus.

Dass eine bestehende Leberzirrhose ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten des HCC ist, bestätigen auch unsere Daten: 88,9 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine zugrundeliegende Leberzirrhose, die meisten von ihnen (56,6 %) eine Child-A-Zirrhose. Patienten mit Child-C-Zirrhose wurden wegen schlechter Leberfunktion und sehr individuell getroffener TACE-Entscheidung nicht eingeschlossen [164]. Die Studie von Agrawal et al. [158] zeigt eine ähnliche Verteilung. Bei Betrachtung unserer Patientenverteilung in PES vs. Kein PES fällt auf, dass Patienten ohne Leberzirrhose öfter ein PES entwickelten. 79,7 % der Patienten ohne Leberzirrhose waren betroffen. In der Leberzirrhose-Gruppe (Child A und Child B) entwickelten nur 64,2 % der Patienten ein PES. Rmilah et al. [163] beobachteten ebenfalls, dass Leberzirrhose-Patienten seltener PES entwickelten.

Passend zu den HCC-Therapieempfehlungen nach BCLC-Klassifikation [7, 8] befanden sich die meisten Patienten unseres Kollektivs in Stadium B (siehe Kapitel 4.1.3). 32,6 % der Patienten befanden sich in BCLC-Stadium A, wo TACE im Rahmen eines Downstagings oder Bridgings zu einer Lebertransplantation Anwendung finden kann [8, 115, 116]. Nur 10,5 %

waren im BCLC-Stadium C. Die Entscheidung zur TACE kann in solchen Fällen, beispielsweise bei sonst gutem Allgemeinzustand des Patienten, individuell gefällt werden.

Die BCLC-Klassifikation ist eine in der Klinik häufig genutzte Empfehlung, dennoch muss jeder Patient individuell eingeschätzt werden: So können sich nach dem Stage-Migration-Konzept [8] auch Patienten anderer Stadien für bestimmte Therapiekonzepte eignen. BCLC-A-Patienten können aufgrund von Therapieversagen oder Progression für eine TACE geeignet sein [8]. Auch Patienten, die ein höheres Stadium als BCLC B aufweisen, können sich beispielsweise bei Unverträglichkeit einer Systemtherapie für TACE eignen [8].

Unser Kollektiv zeigt damit ein gutes Abbild der realen klinischen Situation, wo nicht nur – aber zu einem großen Teil – BCLC-B-HCC-Patienten einer TACE unterzogen werden [164]. Andere Studien im Gebiet des PES schlossen deutlich mehr Patienten in BCLC-Stadium C mit ein: So lag der Anteil bei He et al. [162] bei 53,72 %, bei Agrawal et al. [158] lag der Anteil der Patienten in Stadium C und D bei 32,74 %. Der im Vergleich hierzu geringe Anteil in unserer Studie könnte von Vorteil sein, weil so eine Verzerrung durch ein progressives oder terminales Tumorstadium minimiert wird. Zur Bestätigung identifizierter Prädiktoren im Gesamtkollektiv führten wir eine zusätzliche Subgruppenanalyse mit idealen TACE-Patienten durch, eingeschlossen wurden Patienten mit Child-A-Zirrhose und BCLC-Stadium 0 bis B.

Der Großteil unserer Patienten hatte ein multifokales HCC mit im Median zwei Knoten, der maximale Tumordurchmesser lag im Median bei 4 cm. PES-Patienten hatten dabei einen größeren Durchmesser als Nicht-Betroffene. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass ein höherer PES-Schweregrad mit einem größeren Durchmesser assoziiert war: Patienten mit mildem PES hatten einen medianen Durchmesser von 3,6 cm, Patienten mit schwerem PES einen von 6 cm. Die Rolle der Tumorgöße wird in Kapitel 5.3.1 weiter diskutiert. Auch in der Studie von Agrawal et al. [158] lag bei 79,5 % der Patienten eine Tumorgöße über 3 cm vor, aber nur ca. die Hälfte der Patienten hatte einen multifokalen Befall.

5.2.4 Therapeutische Parameter und Prognose

Ein Großteil unserer Patienten (81,9 %) erhielt vor Durchführung der TACE keine Therapie zur Behandlung des HCC. Wir legten vor allem Wert darauf, TACE-naive Patienten auf das erstmalige Auftreten eines PES zu untersuchen. Um auch einen Unterschied von TACE-Modalitäten ausfindig zu machen, schlossen wir cTACE- und DEB-TACE-Patienten ein. Die Gruppe teilte sich annähernd ähnlich auf: 43,6 % der Patienten erhielten cTACE, 56,4 % DEB-TACE.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich ein OS von 16 Monaten mit einem Ein-Jahres-Überleben von 49,4 % und einem Drei-Jahres-Überleben von 13,3 %. Ein ausführlicher

Review von Raoul et al. [169] unterscheidet nach prospektiven und retrospektiven Studien: So zeigt sich in prospektiven Studien ein medianes OS von 14 Monaten, in retrospektiven Studien ein medianes OS von 16,5 Monaten. Unsere Daten sind mit diesen also vergleichbar. Lencioni et al. [14] berichten in ihrem großen systematischen Review von einem OS von 19,4 Monaten mit einem Ein-Jahres-Überleben von 70,3 % und einem Drei-Jahres-Überleben von 40,4 %. Die multizentrische Studie von Han et al. [142] zeigt ein medianes OS von 19,9 Monaten. Einzelne Studien geben sogar ein medianes Überleben von 26 bis 40 Monaten an [143, 144]. Dies könnte auf eine besonders strenge Patientenselektion zurückzuführen sein. Das etwas schlechtere Gesamtüberleben unseres Kollektivs im Vergleich hierzu könnte auch an dem großen Anteil der Patienten mit multifokalem Tumorbefall liegen [164].

5.3 Prädiktoren des PES

Ein großes Ziel dieser Studie ist neben der Erfassung die Identifikation von Prädiktionsfaktoren des PES, auch im Hinblick auf das schwere PES. In der univariablen Analyse waren vor allem die Parameter Leberzirrhose, maximaler Tumordurchmesser und Durchführung einer DEB-TACE statistisch signifikant. Im multivariablen Modell konnten diese Parameter als unabhängige Prädiktoren des PES identifiziert werden. Bei der Analyse von Prädiktionsfaktoren des schweren PES zeigte sich der maximale Tumordurchmesser als statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor.

In einem nächsten Schritt untersuchten wir die identifizierten PES-Prädiktoren in einer Subgruppenanalyse, welche Ideal-Patienten der TACE umfassen sollte: Inkludiert wurden in diese Subgruppe Patienten mit BCLC-Stadium 0 bis B und keiner Leberzirrhose oder maximal einer Child-A-Zirrhose. Auch hier konnten wir im univariablen Modell eine Signifikanz für die Parameter Leberzirrhose, maximaler Tumordurchmesser und DEB-TACE feststellen. Im multivariablen Modell stellten sich der maximale Tumordurchmesser und die DEB-TACE als unabhängige Risikofaktoren des PES dar. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose zeigte sich auch in diesem Modell als unabhängiger protektiver Parameter gegen PES. Auch in der Subgruppenanalyse stellte sich bei Kontrolle der Prädiktoren des schweren PES der maximale Tumordurchmesser als unabhängiger Risikofaktor heraus. Die Subgruppenanalyse konnte die erkannten Prädiktoren somit nochmals bestätigen.

5.3.1 Tumorgröße

Patienten ohne PES hatten einen signifikant niedrigeren maximalen Tumordurchmesser als Patienten, die ein PES entwickelten (siehe Kapitel 4.2.1). Ein größerer Tumordurchmesser zeigte sich im multivariablen Modell als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines PES. Darüber hinaus stellte er sich auch als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines schweren PES heraus. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen: Je größer der Tumor, desto wahrscheinlicher entwickeln HCC-Patienten im Rahmen einer TACE ein PES und je größer der Tumor, desto wahrscheinlicher kann ein schweres PES auftreten.

Ein größerer maximaler Tumordurchmesser kann ein bereits progressives Tumorleiden mit großer Tumorlast bedeuten. Golfieri et al. [10] fanden in ihrer Studie zur Nekrose-Effektivität der superselektiven TACE in kleinen HCC-Tumorknoten, dass ein größerer Tumordurchmesser mit einem höheren Nekroseanteil post-TACE assoziiert ist und die Durchführung einer superselektiven TACE in 3-5 cm großen Tumorknoten effektiver wirkt als in kleineren Knoten. Gleichzeitig waren größere Läsionen aber auch mit der Notwendigkeit multipler Interventionen assoziiert. Da die Angiogenese beim HCC eine große Rolle spielt, könnte eine stärkere Vaskularisation von größeren Tumoren ursächlich sein [6, 127, 170]. Da größere Tumoren über mehrere Arterien gespeist sein können, ist die Durchführung einer superselektiven TACE schwieriger und zur erfolgreichen Behandlung könnten höhere Dosen von chemotherapeutischem Agens und Embolisat nötig werden [11]. Dies könnte einen inflammatorischen Prozess im Rahmen der Intervention durch die großflächigere Nekrose verstärken und über diesen Mechanismus das Auftreten eines PES und eines schweren PES begünstigen. Wichtig ist darüber hinaus, dass ein großer Tumordurchmesser mit einer schlechteren Prognose für betroffene HCC-Patienten post-TACE assoziiert sein kann [141, 169, 171].

Dieses Ergebnis steht mit einigen Studien in Einklang, die ebenfalls die Tumorgröße als PES-Risikofaktor identifizierten [15-17, 19, 20, 161]. Arslan und Degirmencioglu [19] erkannten neben einer Tumorgröße von über 5 cm auch das Versagen einer superselektiven TACE-Durchführung als Risikofaktor für das Auftreten eines PES nach TACE. Auch sie führten den Zusammenhang auf die intensivere Embolisation und die damit einhergehende Nekrose mit Entzündungsreaktion zurück. In einer Studie zu Risikofaktoren des Postembolisationsfiebers identifizierten Jun et al. [161] in der univariaten Analyse unter anderem eine Signifikanz für einen großen Tumordurchmesser (>5 cm). In der multivariaten Analyse stellte sich die Lipiodol-Dosis als unabhängiger Risikofaktor heraus, wobei die verabreichte Dosis wiederum von der Tumorgröße abhängt [161]. Auch Khalaf et al. [18] identifizierten eine große Tumorlast als starken PES-Prädiktor.

5.3.2 TACE-Modalität

In unserer Studie zeigte sich, dass DEB-TACE-Patienten im Vergleich zu cTACE-Patienten signifikant häufiger ein PES entwickelten. Die multivariable Analyse identifizierte DEB-TACE als unabhängigen Prädiktor für das PES-Auftreten. Daraus lässt sich folgern: Patienten, die eine DEB-TACE erhalten, haben ein erhöhtes PES-Risiko. Bei Unterteilung in DEB-TACE-Patienten und cTACE-Patienten unterschieden sich die Gruppen im Hinblick auf Tumoreigenschaften nicht signifikant. Der Umstand, dass die Variablen in beiden Gruppen ähnlich waren, unterstützt die Erkennung der DEB-TACE als unabhängigen Risikofaktor [164]. Wichtig ist an dieser Stelle, dass wir die Durchführung einer DEB-TACE zwar als Risikofaktor für das Auftreten eines PES feststellen konnten, sich jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines schweren PES zeigte.

Als Ursache für das erhöhte PES-Risiko durch eine DEB-TACE kommt pathophysiologisch eine höhere und länger anhaltende lokale Medikamentenkonzentration durch die drug-eluting beads infrage [148, 172]. Das infolge einer DEB-TACE im Tumor verbleibende Chemotherapeutikum könnte so eine lokale Entzündungsreaktion im Tumor- oder umgebenden Gewebe auslösen, was wiederum Schmerzen oder eine fieberhafte Reaktion und damit das Auftreten eines PES begünstigen könnte.

Auch andere Studien beschreiben DEB-TACE als Risikofaktor für PES [18, 20]. He et al. [162] fanden in ihrer Studie zu Prädiktoren des PES, dass „Drug-loading Microspheres“, wie sie im Rahmen einer DEB-TACE zum Einsatz kommen, protektiv für PES seien (bei Patienten mit hohem Serumalbumin). „Drug-loading“, also die Beladung solcher Mikrosphären, stellte sich als Risikofaktor heraus. He et al. [162] folgerten, dass DEB-TACE mit hoher Medikamentenbeladung demnach ein höheres PES-Risiko bedeuten kann als DEB-TACE mit niedriger Medikamentenbeladung und führten dies auf die stärkere Toxizität der höheren Dosis zurück. Weitere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Dosis der chemoembolischen Agentien aufgrund höherer Toxizität einen Risikofaktor für PES darstellt [13, 15, 17, 18, 21].

Diese Ergebnisse sind vor allem deshalb spannend und wichtig, weil die DEB-TACE ursprünglich entwickelt wurde, um die Toleranz der Patienten durch eine niedrigere systemische Medikamentenkonzentration zu verbessern [148]. Die prospektive, randomisierte PRECISION V Studie von Lammer et al. [148] ergab für DEB-TACE im Vergleich zu cTACE eine verbesserte Toleranz mit einer signifikanten Reduktion der Lebertoxizität und signifikant niedrigerer Rate an Doxorubicin-Nebenwirkungen. Auch im Hinblick auf die PES-Inzidenz fand die Studie keinen Unterschied (DEB-TACE 24,7 % vs. cTACE 25,9 %). Diese Ergebnisse scheinen widersprüchlich zu unseren, es finden sich aber auch einige Unterschiede im Studiendesign: Die Ausschlusskriterien von PRECISION V umfassten unter anderem

Portalveneninvasion, extrahepatische Metastasierung und diffuses HCC-Wachstum. Eingeschlossen wurden außerdem nur Patienten im Stadium BCLC A und B mit einem maximalen Performance Status von ECOG 1. Die Mehrheit unserer Patienten (77,1 %) präsentierte sich mit einem multifokalen HCC-Wachstum; extrahepatische Metastasierung und makrovaskuläre Invasion/PVT sowie BCLC C- und ECOG 2-Patienten waren in unserem Kollektiv ebenso vertreten (siehe Kapitel 4.1.3). Unsere Studie umfasst also im Vergleich zur PRECISION V Studie einen größeren Anteil an Patienten mit fortgeschrittener Tumorlast oder einem schlechteren Allgemeinzustand. Da DEB-TACE in unserer Analyse jedoch nur einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit des PES, nicht aber auf die Auftretenswahrscheinlichkeit des schweren PES hatte, könnte auch eine abweichende PES-Definition für diesen Unterschied ursächlich sein [164]. Es könnte sein, dass milde bis moderate PES-Fälle in der PRECISION V Studie unterschätzt wurden und sich deshalb kein Unterschied zwischen den TACE-Gruppen ergeben hat [164]. Für dieses Argument spräche auch, dass sich auch im Rahmen unserer Subgruppenanalyse (BCLC 0, A, B und Child-A-Zirrhose) die Durchführung einer DEB-TACE als unabhängiger Risikofaktor identifizieren ließ. Nichtsdestotrotz sollte DEB-TACE als Risikofaktor für PES im Rahmen einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie untersucht bzw. verifiziert werden.

5.3.3 Leberzirrhose

Die multivariable Analyse ergab einen weiteren wichtigen unabhängigen PES-Prädiktor: das Vorhandensein einer Leberzirrhose. Aus dem Ergebnis, dass Leberzirrhose-Patienten im Vergleich zu Nicht-Zirrhose-Patienten signifikant seltener PES entwickeln, lässt sich ein möglicher protektiver Effekt einer Leberzirrhose ableiten. Der Grad der Leberzirrhose spielte hierbei auch eine Rolle. Patienten mit Child-B-Zirrhose entwickelten signifikant seltener ein PES als Patienten mit Child-A-Zirrhose. Die Ergebnisse lassen folgern, dass nicht nur das Vorhandensein einer Leberzirrhose, sondern auch der Grad ihrer Ausprägung protektiv gegen PES zu sein scheinen. Bei Überprüfung des Einflusses der Leberzirrhose auf das Auftreten eines schweren PES zeigte sich keine Signifikanz.

Diese Daten sind übereinstimmend mit denen von Agrawal et al. [158]: Hier zeigte sich in der univariaten sowie in der multivariaten Regression, dass Patienten mit Zirrhose eine signifikant niedrigere PES-Inzidenz hatten. Sie identifizierten damit auch Leberzirrhose als potenziellen PES-Prädiktor, das Ergebnis wurde jedoch nicht weiter diskutiert.

In einer weiteren Studie von Rmilah et al. [163] wurde zwar ein Leberkrebs-Kollektiv nach blander hepatischer Arterien-Embolisation (Hepatic Artery Embolization, HAE) und nicht ein reines HCC-Kollektiv post-TACE untersucht, sie fanden jedoch kongruent zu unserem

Ergebnis auch eine Assoziation zwischen einer bestehenden Zirrhose und dem PES. In der univariablen Analyse stellte sich eine Signifikanz für ein selteneres PES-Auftreten bei Leberzirrhose heraus, in der multivariablen Analyse konnte die Zirrhose als unabhängiger Prädiktor für eine niedrigere PES-Auftretenswahrscheinlichkeit bestätigt werden [163]. Patienten, die eine Leberzirrhose hatten, entwickelten signifikant seltener ein PES als Patienten ohne Zirrhose. Bei HAE-Eingriffen, die an Leberzirrhose-Patienten durchgeführt wurden, entwickelte sich in 32,1 % der erfassten Fälle ein PES. Hiervon waren 7,8 % als mild klassifiziert, 14,3 % als moderat und 10 % als schwer. Bei HAE-Eingriffen an Nicht-Zirrhose-Patienten entwickelte sich im Vergleich dazu bei 75,9 % ein PES. Hiervon waren 11,1 % als mildes PES, 27,8 % als moderates PES und 37,0 % als schweres PES klassifiziert ($p=0,02$) [163]. Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte sich hier demnach auch ein Einfluss des Parameters Leberzirrhose auf den PES-Schweregrad. Wie in Kapitel 5.1 bereits ausgeführt, nutzten Rmilah et al. [163] jedoch eine von unserem Score abweichende PES-Definition.

Die genaue Pathophysiologie des PES ist nicht vollständig geklärt. Rmilah et al. [163] postulierten, die publizierten Ergebnisse unterstützten folgenden Pathomechanismus [173]: gesundes Lebergewebe in direkter Tumornachbarschaft ist im TACE-induzierten Tumornekrose-Prozess involviert und führt zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Da bei Entstehung einer Leberzirrhose normales, gesundes Lebergewebe durch fibrotisches Narbengewebe ersetzt wird, würde dieser Pathomechanismus abgemildert werden. Das PES, welches durch eine Ausschüttung von Entzündungsmediatoren begünstigt würde, würde folglich bei vorliegender Zirrhose seltener auftreten. Auch unsere Ergebnisse könnten mit diesem Pathomechanismus vereinbar sein: metabolisch aktives Lebergewebe könnte eine stärkere Inflammation auslösen als zirrhotisches Gewebe [164, 173].

5.3.4 Laborparameter

Unsere Studie konnte signifikante Unterschiede bei Betrachtung von Laborparametern darstellen: PES-Patienten zeigten präinterventionell niedrigere INR- und Bilirubin-Werte und höhere Albumin-Werte und Thrombozytenzahlen. Die Untersuchung des Einflusses dieser Laborparameter auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von PES findet sich in nur wenigen Studien:

He et al. [162] identifizierten Serum-Albumin als PES-Prädiktor, hier hatte Albumin allerdings einen protektiven Effekt gegen PES: Patienten mit hohem Albumin entwickelten seltener PES. Siriwardana et al. [16] zeigten auf, dass ein hoher Bilirubin-Wert einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Postembolisations-Fieber darstellt. Lima et al. [15] konnten

für die Parameter Albumin, Bilirubin und INR keine statistisch signifikante Korrelation zum Auftreten von PES feststellen.

Rmilah et al. [163] fanden in der univariablen Regressionsanalyse ebenfalls einen signifikanten Einfluss von INR (OR=0,26, 95%-KI=0,07-0,84, $p=0,02$), Bilirubin (OR=0,45, 95%-KI=0,32-0,65, $p<0,001$) und Thrombozytenzahl (OR=1,01, 95%-KI=1,05-1,01, $p<0,001$). Diese Studiendaten sind mit unseren vergleichbar. In der multivariablen Regression konnten die Parameter jedoch nicht als unabhängige Prädiktoren bestätigt werden [163]. Folglich reichen die erfassten Parameter bei Berücksichtigung anderer Faktoren nicht aus, um das Auftreten eines PES vorherzusagen.

Es wird deutlich, dass in der Literatur bislang keine übereinstimmenden Daten bezüglich dieser Laborparameter und deren Einfluss auf das PES vorliegen. Insgesamt könnten niedrigere INR- und Bilirubin-Werte sowie höhere Albumin-Werte und Thrombozytenzahlen mit einer besseren Leberfunktion vereinbar sein. Dies würde die im vorausgegangenen Kapitel 5.3.3 ausgearbeitete Annahme stützen, dass Patienten ohne Leberzirrhose (und folglich mit einer besseren Leberfunktion) ein höheres PES-Risiko haben.

Insgesamt ist die Identifizierung von Prädiktoren des PES von herausragender Wichtigkeit, da so eine verbesserte Patientenselektion stattfinden oder konkrete Präventionsmaßnahmen durchgeführt werden könnten. Dennoch ist weiterführende und vor allem prospektive Forschung nötig, um den Einfluss erkannter Risikofaktoren zu bestätigen und ein patientenbezogenes klinisches Management unter Berücksichtigung des Patientenstatus sowie der geeigneten TACE-Modalität zu entwickeln.

5.4 Behandlungserfolg und Prognose

Einige Studien konnten bisher zeigen, dass das Auftreten eines PES Auswirkungen auf die Krankenhausverweildauer hat und diese verlängern kann [13, 17]. Zum Einfluss des PES auf die Prognose oder Tumorkontrolle post-TACE liegen in der Literatur aber nur wenige Daten vor. Die Analyse ebendieses Einflusses ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit.

Ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation von Krankheitsprogress und PES-Auftreten (siehe Kapitel 4.3.1). PES-Patienten waren signifikant häufiger von einem Krankheitsprogress betroffen als Patienten, die kein PES entwickelten. Auch der PES-Schweregrad hat einen signifikanten Einfluss auf das Tumorsprechen nach TACE: Je schwerer die Ausprägung des PES, desto niedriger fiel die DCR aus und desto häufiger hatten

betroffene Patienten eine PD. Während die DCR bei Patienten ohne PES bei 90 % lag, entsprach sie im Stadium des schweren PES nur noch 80 %. Folglich waren 20 % der Patienten, die ein schweres PES post-TACE entwickelten, von einem Krankheitsprogress betroffen. In der multivariablen Regressionsanalyse konnten der maximale Tumordurchmesser und das PES als unabhängige negative Prädiktoren der DCR festgestellt werden. Das Vorhandensein eines PES führt folglich zu einer signifikant verringerten Wahrscheinlichkeit, ein gutes Tumoransprechen zu erreichen. In der Subgruppenanalyse konnte dieser Einfluss jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Assoziation des maximalen Tumordurchmessers mit einer schlechteren DCR erscheint dennoch plausibel, da größere Tumoren aggressiver sein können und eine höhere Tumorlast bedeuten können, daher also ein schlechteres Ansprechen auf TACE zeigen. Die schlechtere Tumorkontrolle bei PES-Patienten im Gesamtkollektiv könnte auch durch eine höhere Tumorlast bzw. ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und damit einhergehender Tumoraggressivität ausgelöst werden. Außerdem könnten Entzündungsprozesse ebenfalls eine Rolle spielen. Einige Studien konnten zeigen, dass Entzündungsparameter (wie das Blut-Neutrophilen-zu-Lymphozyten-Verhältnis) mit einem schlechteren Überleben bei HCC-Patienten nach TACE assoziiert sein können [174-176]. Der Einfluss eines konkret vorliegenden PES auf die Prognose von betroffenen Patienten wurde bislang allerdings nur wenig erforscht.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis ergibt sich bei Betrachtung des Einflusses von PES auf das Gesamtüberleben bzw. die Prognose betroffener Patienten: Ein multivariablen Risikomodell zur Vorhersage des OS unter Berücksichtigung der Lebertransplantation als konkurrierendes Risiko identifizierte neben Child-Score, maximalem Tumordurchmesser, multifokalem HCC und tumoröser PVT das Vorliegen eines schweren PES als unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (siehe Kapitel 4.3.2). Das Auftreten eines schweren PES war im Vergleich zu allen anderen Gruppen mit einer signifikant höheren Todesrate assoziiert. Auch diese Ergebnisse erscheinen plausibel, da die assoziierten Parameter Indikatoren einer progressiven Erkrankung sein können. Es könnte demnach sein, dass das Auftreten eines schweren PES ein ausgeprägteres Tumorleiden anzeigt. Ein Argument dafür wäre auch die signifikante Korrelation des maximalen Tumordurchmessers mit dem Auftreten von schwerem PES (siehe Kapitel 4.2.5). In der Subgruppenanalyse war das schwere PES zwar auch mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert, im multivariablen Risikomodell zeigte sich jedoch kein signifikanter unabhängiger Einfluss des schweren PES auf das Gesamtüberleben der Subgruppe. Dieses Argument würde die Wichtigkeit einer genauen Eignungsselektion von HCC-Patienten vor Durchführung einer TACE unterstreichen.

Eine retrospektive Studie, die sich ebenfalls mit der Frage des konkreten Einflusses von PES auf die Prognose beschäftigt, ist die von Mason et al. [156]. In einem Kollektiv von 144

Patienten entwickelten 36,1 % ein PES. Das mediane Gesamtüberleben lag in der PES-Gruppe bei 16 Monaten mit einem Drei-Jahres-Überleben von 18 %, während es in der Gruppe ohne PES bei 25 Monaten mit einem Drei-Jahres-Überleben von 41 % lag. Die multivariate Analyse zeigte ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für PES-Patienten. Weitere identifizierte unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres OS neben PES waren eine makrovaskuläre Invasion sowie ein fortgeschritteneres Leberzirrhosestadium nach Child-Klassifikation [156].

Shim et al. [17] führten ebenso eine retrospektive Analyse zum prognostischen Einfluss durch, sie untersuchten allerdings nicht den gesamten Symptomkomplex „PES“, sondern nur Patienten mit Postembolisationsfieber. In der multivariaten Analyse zum OS zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Postembolisationsfieber und einem erhöhten Mortalitätsrisiko, folglich bedeutete das Auftreten des Fiebers post-TACE ein schlechteres OS.

Auch wenn die vorliegende Arbeit und die genannten Studien aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht bedingungslos vergleichbar sind, scheint der negative Einfluss von PES bzw. schwerem PES auf das Gesamtüberleben betroffener Patienten doch reproduzierbar zu sein. Die Assoziationen des PES mit einem schlechteren OS der genannten Studien und das Ergebnis des signifikant schlechteren Tumorsprechens und dem signifikant schlechteren Gesamtüberleben von Patienten mit schweren PES der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die konkreten Auswirkungen des PES auf die klinische Praxis. Eine rasche Identifikation bzw. Diagnosestellung des PES und vor allem auch eines schweren Verlaufs sind daher von besonderer Wichtigkeit. Ein frühzeitiges Erkennen und eine engmaschige Überwachung sowie zielgerichtete Therapie betroffener Patienten könnten notwendig sein und zu einer Verbesserung des Outcomes beitragen. Die Ergebnisse betonen weiter, dass neben der Wichtigkeit einer raschen Diagnosestellung auch die Notwendigkeit der Untersuchung präventiver Strategien zur PES-Vermeidung besteht. Insgesamt wird auch nach diesen Punkten eindeutig, dass eine strenge TACE-Indikationsstellung für den Erhalt oder eine Wiederherstellung der Lebensqualität sehr wichtig ist.

5.5 Limitationen

Die bearbeitete Studie hat verschiedene Limitationen, die wichtigste sei zu Beginn nochmal hervorgehoben: Es mangelt an einer einheitlichen PES-Definition. Dies erschwert die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Eine offensichtliche Limitation der vorliegenden Studie ist ihr retrospektives Design. Dadurch konnten erwünschte Daten zwar über einen langen Zeitraum erfasst und ein großes Patientenkollektiv generiert werden, dennoch beeinträchtigt dies die Validität der Ergebnisse. Eine Verzerrung bei Verteilung der Patienten zu bestimmten TACE-Modalitäten kann daher nicht ausgeschlossen werden. Dass diese Verzerrung die Vorhersagemodelle beeinflusst haben könnte, kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden [164].

Der bereits erwähnte lange Erfassungszeitraum stellt eine weitere Limitation dar. So ist nicht auszuschließen, dass Patienten vor einigen Jahren eine TACE-Therapie erhalten haben, obwohl sie für andere Therapieoptionen besser geeignet wären. Der lange Erfassungszeitraum kann dazu führen, dass Verbesserungen in der Durchführung und Entscheidung für bestimmte Therapien sowie Verbesserungen in der Prognose der Patienten unterschätzt werden [164]. Andererseits kann durch den langen Zeitraum eine größere Studienpopulation generiert werden, wodurch die klinische Realität besser wiedergespiegelt wird.

Aufgrund des retrospektiven Designs und des langen Erfassungszeitraums konnte darüber hinaus keine Überprüfung der Daten vorgenommen werden. Erfasste und dokumentierte Daten und Verläufe wurden als richtig angenommen.

Die vorliegende Studie bezieht zwar Daten aus zwei Zentren, jedoch handelt es sich hierbei um deutsche Zentren. Dies könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen, da regionale Unterschiede in HCC-Kollektiven und der PES-Erfassung/-Inzidenz vorliegen und die klinische Praxis sich auch im Hinblick auf die Entscheidungsfindung und fachliche Expertise zwischen verschiedenen Ländern unterscheiden kann. Um die Übertragbarkeit auf ein internationaleres Kollektiv zu überprüfen, sind weitere Studien (auch im Multi-Center-Stil) nötig.

5.6 Fazit und Ausblick

Die Identifikation von PES-Risikopatienten ist präinterventionell von entscheidender Wichtigkeit, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer TACE bei HCC-Patienten gewährleisten und verbessern zu können. Bedeutsam ist hierbei vor allem die Identifizierung von prädiktiven Faktoren.

Diese Dual-Center-Studie konnte eine starke Assoziation zwischen den Parametern maximaler Tumordurchmesser, fehlende Leberzirrhose und Durchführung einer DEB-TACE und dem Auftreten von PES ausmachen. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass Patienten mit großen Tumoren, Patienten ohne Leberzirrhose und Patienten, die eine DEB-TACE erhalten, einem höheren PES-Risiko ausgesetzt sind. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit bisher in der Literatur bekannten Risikofaktoren des PES. Zur frühzeitigen Erkennung von Hochrisikopatienten sind nichtsdestotrotz prospektive Studien zur Validierung von PES-Prädiktoren notwendig. Eine ebensolche Erkennung könnte auch einen wichtigen Baustein in der Therapie-Entscheidungsfindung darstellen.

Das weitere wichtige Ergebnis, das diese Studie liefern konnte, ist der Einfluss des PES auf die Prognose. Patienten mit PES hatten eine schlechtere Krankheitskontrolle, Patienten mit schwerem PES ein deutlich schlechteres Tumoransprechen und ein schlechteres Gesamtüberleben. Auch vor diesem Hintergrund erscheint die Prävention eines PES und die damit einhergehende Identifikation von Hochrisikopatienten präinterventionell enorm wichtig. Der Mangel an einer einheitlichen Definition des PES und der jeweiligen Schweregrade erschwert dies jedoch. Das vorgeschlagene PES-Scoring-Modell ermöglicht eine patienten- bzw. symptomorientierte Schweregradeinteilung, benötigt allerdings noch externe Validierung. Eine offene Frage für zukünftige Forschungsstudien bleibt weiterhin, was die zugrundeliegenden Mechanismen des PES und des schweren PES sein könnten. Ein besseres Verständnis dieser Pathomechanismen könnte zu einer gezielten Präventionsstrategie beitragen.

Aktuell fehlt es auch an einem klaren Behandlungsschema für betroffene Patienten. Die Individualität der Symptome bzw. der Symptomlast und eine eventuelle Vernachlässigung betroffener Patienten kann zu einem Übersehen des Krankheitsbildes führen. Unsere Ergebnisse betonen jedoch die Wichtigkeit, dass TACE-Patienten postinterventionell genauer und auch gezielt auf PES-definierende Symptome überwacht werden sollten. Die Studie macht deutlich, dass das PES diagnostische und therapeutische Handlungspfade betrifft und einen großen Impact auf die Prognose und damit einhergehend auch die Lebensqualität der Patienten haben kann. Gerade deshalb sollte das PES auch in der klinischen Praxis mehr Aufmerksamkeit finden.

6 Zusammenfassung

Das Postembolisationssyndrom (PES) als Symptomkomplex aus Bauchschmerzen, Fieber und Übelkeit/Erbrechen ist die am häufigsten auftretende Komplikation einer Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC). Da jedoch keine einheitliche Definition des PES existiert, liegen in der Literatur verschiedene Erfassungssysteme vor, die unterschiedliche Inzidenzen begründen. Ein Ziel dieser Studie war die Erfassung des PES in unserem Studienkollektiv anhand eines symptomorientierten Scores mit Schweregradkategorisierung sowie die Identifizierung von Prädiktoren für das Auftreten des PES. Auch die prognostischen Auswirkungen des PES sind bislang wenig erforscht, dies stellte ein weiteres Ziel dieser Studie dar.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Dual-Center-Studie mit ausgewerteten Patientendaten der Universitätsmedizin Mainz und der Universitätsklinik Freiburg. Insgesamt wurden 954 Patienten aus beiden Zentren in die Analysen eingeschlossen. Zur Evaluation des PES wurde ein Punktescore erstellt, der sich an der Ausprägung der Symptome orientiert. Unterteilt wurde das PES dabei in eine milde, moderate und schwere Ausprägungsform. Zur Identifikation von Prädiktoren wurden univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle angewandt. Zur Analyse der prognostischen Auswirkung des PES wurden konkurrierende Risikoanalysen durchgeführt.

Das PES trat im Studienkollektiv bei 616 Patienten auf, dies macht 64,6% des Gesamtkollektivs aus. Die schwere Ausprägungsform lag nur bei 56 Patienten (5,9% des Gesamtkollektivs) vor. Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines PES konnten in der multivariablen Analyse der maximale Tumordurchmesser ($p < 0,001$) und die Durchführung einer Drug-eluting Beads-TACE (DEB-TACE) ($p < 0,001$) identifiziert werden. Der maximale Tumordurchmesser war ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines schweren PES ($p < 0,001$). Das Vorhandensein einer Leberzirrhose hatte einen protektiven Effekt auf das Auftreten eines PES ($p = 0,048$). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten eines PES bzw. schweren PES und einer schlechteren Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR). Schweres PES war mit einem schlechteren Gesamtüberleben korreliert.

Im Rahmen dieser Studie konnten der maximale Tumordurchmesser und die Durchführung einer DEB-TACE als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines PES identifiziert werden. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose hatte protektiven Einfluss. Die Korrelation des PES bzw. schweren PES mit einer schlechteren DCR und einem schlechteren Gesamtüberleben betonen die Notwendigkeit einer einheitlichen PES-Definition und eines

adäquaten Monitorings PES-definierender Symptome im Anschluss an eine TACE-Behandlung.

7 Hinweise

Ergebnisse dieses Projektes wurden bereits im September 2023 veröffentlicht [164]:

Roehlen, N., Stoehr, F., Müller, L., Luxenburger, H., Gairing, S. J., Reincke, M., Schultheiss, M., Berisha, F., Weinmann, A., Foerster, F., Marquardt, J. U., Thimme, R., Galle, P. R., Bettinger, D., & Kloeckner, R. (2023). **Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis.**

Hepatology communications, 7(10), e0252. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000252>

Die Genehmigung durch das Ressort Forschung und Lehre der Universitätsmedizin Mainz lag hierfür vor.

8 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J., E.M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. accessed [12.02.2024]; Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma*. *Lancet*, 2022. **400**(10360): p. 1345-1362.
3. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. **7**(1): p. 6.
4. Akinyemiju, T., 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. **3**(12): p. 1683-1691.
5. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*, 2012. **142**(6): p. 1264-1273.e1.
6. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *J Hepatol*, 2018. **69**(1): p. 182-236.
7. Llovet, J.M., C. Brú, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. *Semin Liver Dis*, 1999. **19**(3): p. 329-38.
8. Reig, M., et al., *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update*. *J Hepatol*, 2022. **76**(3): p. 681-693.
9. Kloeckner, R., P.R. Galle, and J. Bruix, *Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma*. *Hepatology*, 2021. **73 Suppl 1**: p. 137-149.
10. Golfieri, R., et al., *Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas*. *Hepatology*, 2011. **53**(5): p. 1580-9.
11. de Baere, T., et al., *Initiative on Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization Results (INSPIRE)*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022. **45**(10): p. 1430-1440.
12. Blackburn, H. and S. West, *Management of Postembolization Syndrome Following Hepatic Transarterial Chemoembolization for Primary or Metastatic Liver Cancer*. *Cancer Nurs*, 2016. **39**(5): p. E1-e18.
13. Leung, D.A., et al., *Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization*. *J Vasc Interv Radiol*, 2001. **12**(3): p. 321-6.
14. Lencioni, R., et al., *Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data*. *Hepatology*, 2016. **64**(1): p. 106-16.
15. Lima, M., et al., *Risk Factors for the Development of Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Treatment*. *Acta Med Port*, 2018. **31**(1): p. 22-29.
16. Siriwardana, R.C., et al., *Factors affecting post-embolization fever and liver failure after trans-arterial chemo-embolization in a cohort without background infective hepatitis- a prospective analysis*. *BMC Gastroenterol*, 2015. **15**: p. 96.
17. Shim, J.H., et al., *Does postembolization fever after chemoembolization have prognostic significance for survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma?* *J Vasc Interv Radiol*, 2009. **20**(2): p. 209-16.
18. Khalaf, M.H., et al., *A Predictive Model for Postembolization Syndrome after Transarterial Hepatic Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma*. *Radiology*, 2019. **290**(1): p. 254-261.

19. Arslan, M. and S. Degirmencioglu, *Risk Factors for Postembolization Syndrome After Transcatheter Arterial Chemoembolization*. *Curr Med Imaging Rev*, 2019. **15**(4): p. 380-385.
20. Bian, L.F., et al., *Predictive model for acute abdominal pain after transarterial chemoembolization for liver cancer*. *World J Gastroenterol*, 2020. **26**(30): p. 4442-4452.
21. Bessar, A.A., et al., *Transarterial chemoembolisation in patients with hepatocellular carcinoma: low-dose doxorubicin reduces post-embolisation syndrome without affecting survival—prospective interventional study*. *European Radiology Experimental*, 2021. **5**(1): p. 10.
22. Allemani, C., et al., *Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries*. *Lancet*, 2018. **391**(10125): p. 1023-1075.
23. Jemal, A., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(9).
24. Arnold, M., et al., *Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer*. *Gastroenterology*, 2020. **159**(1): p. 335-349.e15.
25. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*, 2021. **71**(3): p. 209-249.
26. Petrick, J.L., et al., *International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012*. *Int J Cancer*, 2020. **147**(2): p. 317-330.
27. Runggay, H., et al., *Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040*. *J Hepatol*, 2022. **77**(6): p. 1598-1606.
28. Petrick, J.L., et al., *International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007*. *Int J Cancer*, 2016. **139**(7): p. 1534-45.
29. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. *Gastroenterology*, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.
30. Simonetti, R.G., et al., *Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors*. *Dig Dis Sci*, 1991. **36**(7): p. 962-72.
31. Eslam, M., A.J. Sanyal, and J. George, *MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(7): p. 1999-2014.e1.
32. Schlesinger, S., et al., *Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(9): p. 2449-55.
33. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
34. Jinjavadia, R., S. Patel, and S. Liangpunsakul, *The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis*. *J Clin Gastroenterol*, 2014. **48**(2): p. 172-7.
35. Anthony, P.P., et al., *The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization*. *J Clin Pathol*, 1978. **31**(5): p. 395-414.
36. Herold, G. *Innere Medizin* 2021. 2021, Berlin, Boston: De Gruyter.

37. Sangiovanni, A., et al., *The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients*. Hepatology, 2006. **43**(6): p. 1303-10.
38. Fattovich, G., et al., *Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients*. Gastroenterology, 1997. **112**(2): p. 463-72.
39. N'Kontchou, G., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(8): p. 1062-8.
40. Ioannou, G.N., et al., *Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(8): p. 938-45, 945.e1-4.
41. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
42. Benvegnù, L., et al., *Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications*. Gut, 2004. **53**(5): p. 744-9.
43. Villanueva, A., *Hepatocellular Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **380**(15): p. 1450-1462.
44. Mehta, P. and A.K.R. Reddivari, *Hepatitis*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
45. Ryder, S.D. and I.J. Beckingham, *ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis*. Bmj, 2001. **322**(7279): p. 151-3.
46. Prevention., U.C.f.D.C.a. *The ABCs of Hepatitis*. 2020 June 2023]; Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/pdfs/abctable.pdf>.
47. Crabb, D.W., et al., *Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2020. **71**(1): p. 306-333.
48. Ganne-Carrié, N. and P. Nahon, *Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease*. J Hepatol, 2019. **70**(2): p. 284-293.
49. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.
50. Donato, F., et al., *Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(4): p. 323-31.
51. Younossi, Z.M., *Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective*. J Hepatol, 2019. **70**(3): p. 531-544.
52. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **67**(1): p. 328-357.
53. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review*. Hepatology, 2023. **77**(4): p. 1335-1347.
54. Estes, C., et al., *Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030*. J Hepatol, 2018. **69**(4): p. 896-904.

55. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
56. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
57. Yeoman, A.D., et al., *Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 863-70.
58. Cavazza, A., et al., *Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1162-8.
59. Hsu, I.C., et al., *Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas*. Nature, 1991. **350**(6317): p. 427-8.
60. Qian, G.S., et al., *A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994. **3**(1): p. 3-10.
61. Di Bisceglie, A.M., *Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2002. **13**(9 Pt 2): p. S169-71.
62. Bialecki, E.S. and A.M. Di Bisceglie, *Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma*. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2005. **17**(5): p. 485-489.
63. Sun, V.C. and L. Sarna, *Symptom management in hepatocellular carcinoma*. Clin J Oncol Nurs, 2008. **12**(5): p. 759-66.
64. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>; Zugriff am [01.02.2024].
65. Tzartzeva, K., et al., *Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis*. Gastroenterology, 2018. **154**(6): p. 1706-1718.e1.
66. Lee, Y.J., et al., *Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis*. Radiology, 2015. **275**(1): p. 97-109.
67. Matsui, O., et al., *Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis*. Abdom Imaging, 2011. **36**(3): p. 264-72.
68. Singal, A.G., et al., *AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2023. **78**(6): p. 1922-1965.
69. Sangiovanni, A., et al., *The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Gut, 2010. **59**(5): p. 638-44.
70. Khalili, K., et al., *Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization*. J Hepatol, 2011. **54**(4): p. 723-8.
71. Schellhaas, B., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit*

- of Extended Late Phase Observation*. *Ultrasound Med Biol*, 2021. **47**(11): p. 3170-3180.
72. Schellhaas, B., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCU LAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma - A Prospective Multicenter DEGUM Study*. *Ultraschall Med*, 2021. **42**(2): p. 178-186.
73. Strobel, D., et al., *Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCU LAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients-a prospective multicenter study*. *Eur Radiol*, 2021. **31**(10): p. 7614-7625.
74. Di Martino, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging*. *Eur Radiol*, 2013. **23**(4): p. 887-96.
75. *American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System version 2018 core*. accessed 01.09.2023. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.
76. *Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia*. *Hepatology*, 2009. **49**(2): p. 658-64.
77. Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. *Histopathology*, 2020. **76**(2): p. 182-188.
78. *Paradis V FM. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO-Classification of Tumours (5th ed.) Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. Lyon 2019; 215-264.*
79. Müllhaupt, B., et al., *Is tumor biopsy necessary?* *Liver Transpl*, 2011. **17 Suppl 2**: p. S14-25.
80. Forner, A., et al., *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2008. **47**(1): p. 97-104.
81. Tremosini, S., et al., *Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma*. *Gut*, 2012. **61**(10): p. 1481-1487.
82. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. *Major Probl Clin Surg*, 1964. **1**: p. 1-85.
83. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. *Br J Surg*, 1973. **60**(8): p. 646-9.
84. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 864-71.
85. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. *Hepatology*, 2001. **33**(2): p. 464-70.
86. Biggins, S.W., et al., *Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1652-60.
87. Johnson, P.J., et al., *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 550-8.
88. Tsois, A. and C.A. Marlar, *Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

89. Infante-Rivard, C., S. Esnaola, and J.P. Villeneuve, *Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics*. Hepatology, 1987. **7**(4): p. 660-4.
90. Mansour, A., et al., *Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge*. Surgery, 1997. **122**(4): p. 730-5; discussion 735-6.
91. Garrison, R.N., et al., *Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis*. Ann Surg, 1984. **199**(6): p. 648-55.
92. Christensen, E., *Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores--where are we and where should we go?* J Hepatol, 2004. **41**(2): p. 344-50.
93. Durand, F. and D. Valla, *Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD*. J Hepatol, 2005. **42 Suppl**(1): p. S100-7.
94. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 91-6.
95. Kim, W.R., et al., *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list*. N Engl J Med, 2008. **359**(10): p. 1018-26.
96. Johnson, P.J., et al., *Breaking the Child-Pugh Dogma in Hepatocellular Carcinoma*. J Clin Oncol, 2022. **40**(19): p. 2078-2082.
97. Kumada, T., et al., *Changes in Background Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma over 30 Years: Comparison of Child-Pugh Classification and Albumin Bilirubin Grade*. Liver Cancer, 2020. **9**(5): p. 518-528.
98. Cabibbo, G., et al., *A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1274-83.
99. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients*. Cancer, 1985. **56**(4): p. 918-28.
100. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators*. Hepatology, 1998. **28**(3): p. 751-5.
101. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
102. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1907-17.
103. Llovet, J.M., et al., *Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference*. Hepatology, 2021. **73 Suppl 1**: p. 158-191.
104. Chang, M.-H., et al., *Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer*. Gastroenterology, 2016. **151**(3): p. 472-480. e1.
105. *Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024*. Epid Bull 2024;4:1-72. DOI 10.25646/11892
106. Jang, J.W., et al., *Association of Prophylactic Anti-Hepatitis B Virus Therapy With Improved Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Therapy*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(3): p. 546-555.
107. Cabibbo, G., et al., *Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients*. J Hepatol, 2019. **71**(2): p. 265-273.

108. Dang, H., et al., *Cure With Interferon-Free Direct-Acting Antiviral Is Associated With Increased Survival in Patients With Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma From Both East and West*. *Hepatology*, 2020. **71**(6): p. 1910-1922.
109. Hyun, M.H., et al., *Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate-to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies*. *Hepatology*, 2018. **68**(3): p. 977-993.
110. Zhou, Y., et al., *Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review*. *Surg Oncol*, 2014. **23**(4): p. 236-42.
111. Tabrizian, P., et al., *Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma*. *JAMA Surg*, 2022. **157**(9): p. 779-788.
112. Roayaie, S., et al., *Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis*. *Liver Transpl*, 2004. **10**(4): p. 534-40.
113. Shetty, K., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of present selection criteria in predicting outcome*. *Liver Transpl*, 2004. **10**(7): p. 911-8.
114. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(11): p. 693-9.
115. Mehta, N., et al., *Downstaging Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: Results From the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium*. *Gastroenterology*, 2021. **161**(5): p. 1502-1512.
116. Kulik, L., et al., *Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 381-400.
117. Allgaier, H.P., et al., *[Percutaneous treatment of liver tumors using interstitial radiofrequency thermoablation. A new therapeutic strategy]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998. **123**(30): p. 907-11.
118. Lau, W.Y., et al., *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. **40**(3): p. 583-92.
119. Rim, C.H., H.J. Kim, and J. Seong, *Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Radiother Oncol*, 2019. **131**: p. 135-144.
120. Benedict, S.H., et al., *Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101*. *Med Phys*, 2010. **37**(8): p. 4078-101.
121. Bruix, J., et al., *Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper*. *J Hepatol*, 2021. **75**(4): p. 960-974.
122. Finn, R.S., et al., *Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(20): p. 1894-1905.
123. Abou-Alfa, G.K., et al., *Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma*. *NEJM Evidence*, 2022. **1**(8): p. EVIDoA2100070.
124. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2009. **10**(1): p. 25-34.
125. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(4): p. 378-90.
126. Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet*, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.

127. Hatzidakis, A., et al., *Local and Regional Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Future Combinations*. *Cancers* (Basel), 2022. **14**(10).
128. Müller, L., et al., *Current Strategies to Identify Patients That Will Benefit from TACE Treatment and Future Directions a Practical Step-by-Step Guide*. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021. **8**: p. 403-419.
129. Vogl, T.J., et al., *[Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]*. *Rofo*, 2007. **179**(11): p. 1113-26.
130. Miyayama, S. and O. Matsui, *Superselective Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Rationale, Technique, and Outcome*. *J Vasc Interv Radiol*, 2016. **27**(9): p. 1269-1278.
131. Laval-Jeantet, M., et al., *[A new method of lipiodol hepatography using an intraarterial approach]*. *J Radiol Electrol Med Nucl*, 1972. **53**(1): p. 29-34.
132. de Baere, T., et al., *Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study*. *Radiology*, 1995. **194**(1): p. 165-70.
133. de Baere, T., et al., *Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016. **39**(3): p. 334-43.
134. Sieghart, W., F. Huckle, and M. Peck-Radosavljevic, *Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection*. *J Hepatol*, 2015. **62**(5): p. 1187-95.
135. Varela, M., et al., *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics*. *J Hepatol*, 2007. **46**(3): p. 474-81.
136. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. *Semin Liver Dis*, 2010. **30**(1): p. 52-60.
137. Llovet, J.M. and R. Lencioni, *mRECIST for HCC: Performance and novel refinements*. *J Hepatol*, 2020. **72**(2): p. 288-306.
138. Vincenzi, B., et al., *Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(7): p. e0133488.
139. Jung, E.S., et al., *Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization*. *J Hepatol*, 2013. **58**(6): p. 1181-7.
140. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
141. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
142. Han, G., et al., *Prediction of Survival Among Patients Receiving Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Response-Based Approach*. *Hepatology*, 2020. **72**(1): p. 198-212.
143. Burrel, M., et al., *Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design*. *J Hepatol*, 2012. **56**(6): p. 1330-5.

144. Kudo, M., et al., *Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial*. Hepatology, 2014. **60**(5): p. 1697-707.
145. Golfieri, R., et al., *Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma*. Br J Cancer, 2014. **111**(2): p. 255-64.
146. Sacco, R., et al., *Conventional versus doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(11): p. 1545-52.
147. Kloeckner, R., et al., *Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 465.
148. Lammer, J., 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): p. 41-52.
149. Shin, S.W., *The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Korean J Radiol, 2009. **10**(5): p. 425-34.
150. Wáng, Y.X., et al., *Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences*. Chin J Cancer Res, 2015. **27**(2): p. 96-121.
151. Lu, H., et al., *Efficacy and safety analysis of dexamethasone + palonosetron in prevention of post-embolization syndrome after D-TACE: A retrospective study*. Medicine (Baltimore), 2023. **102**(40): p. e35433.
152. Dhand, S. and R. Gupta, *Hepatic transcatheter arterial chemoembolization complicated by postembolization syndrome*. Semin Intervent Radiol, 2011. **28**(2): p. 207-11.
153. Facciorusso, A., M. Di Maso, and N. Muscatiello, *Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(6): p. 571-7.
154. Brown, K.T., et al., *Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone*. J Clin Oncol, 2016. **34**(17): p. 2046-53.
155. Mosconi, C., et al., *Textbook Outcome After Trans-arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2023. **46**(4): p. 449-459.
156. Mason, M.C., et al., *Post-embolization syndrome as an early predictor of overall survival after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2015. **17**(12): p. 1137-44.
157. Chang, L., et al., *Dexamethasone prevents TACE-induced adverse events: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(47): p. e23191.
158. Agrawal, R., et al., *Identifying predictors and evaluating the role of steroids in the prevention of post-embolization syndrome after transarterial chemoembolization and bland embolization*. Ann Gastroenterol, 2021. **34**(2): p. 241-246.
159. Zhou, B., et al., *Liver cancer: effects, safety, and cost-effectiveness of controlled-release oxycodone for pain control after TACE*. Radiology, 2012. **262**(3): p. 1014-21.
160. Sohara, N., et al., *Nausea and vomiting induced by arterial chemo-embolization in patients with hepatocellular carcinoma and the antiemetic effect of ondansetron hydrochloride*. Support Care Cancer, 1999. **7**(2): p. 84-8.

161. Jun, C.H., et al., *Clinical significance and risk factors of postembolization fever in patients with hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(2): p. 284-9.
162. He, J.J., et al., *Factors influencing postembolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma undergoing first transcatheter arterial chemoembolization*. J Cancer Res Ther, 2021. **17**(3): p. 777-783.
163. Rmilah, A.A., et al., *Association of Cirrhosis and Other Patient and Procedural Characteristics With Postembolization Syndrome After Bland Hepatic Artery Embolization for Hepatic Malignancy*. AJR Am J Roentgenol, 2022. **218**(6): p. 1030-1039.
164. Roehlen, N., et al., *Prediction of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma and its impact on prognosis*. Hepatol Commun, 2023. **7**(10).
165. Yinglu, F., et al., *A new way: alleviating postembolization syndrome following transcatheter arterial chemoembolization*. J Altern Complement Med, 2009. **15**(2): p. 175-81.
166. Green, S. and G.R. Weiss, *Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria*. Invest New Drugs, 1992. **10**(4): p. 239-53.
167. Stadler, M., et al., *Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting*. Anesthesiology, 2003. **98**(1): p. 46-52.
168. Lerman, J., *Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting*. Br J Anaesth, 1992. **69**(7 Suppl 1): p. 24s-32s.
169. Raoul, J.L., et al., *Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization*. Cancer Treat Rev, 2011. **37**(3): p. 212-20.
170. Yang, Z.F. and R.T. Poon, *Vascular changes in hepatocellular carcinoma*. Anat Rec (Hoboken), 2008. **291**(6): p. 721-34.
171. Herber, S.C., et al., *Transarterial chemoembolization in patients not eligible for liver transplantation: single-center results*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(4): p. 1035-42.
172. Hong, K., et al., *New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(8): p. 2563-7.
173. Wigmore, S.J., et al., *Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury?* Br J Cancer, 2003. **89**(8): p. 1423-7.
174. McNally, M.E., et al., *Inflammatory markers are associated with outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(3): p. 923-8.
175. Huang, Z.L., et al., *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization*. J Vasc Interv Radiol, 2011. **22**(5): p. 702-9.
176. Li, S., et al., *Prognostic significance of inflammatory indices in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2020. **15**(3): p. e0230879.

9 Anhang

Die zu erhebenden Daten umfassten die in der folgenden Tabelle 28 aufgelisteten Parameter.

Tabelle 28: Erfasste Parameter im Studienkollektiv

Klinische Parameter
Geburtsdatum
Geschlecht (männlich/weiblich)
Vorliegen einer Leberzirrhose (ja/nein/unbekannt)
Ätiologie einer vorliegenden Leberzirrhose (ASH, NASH, HBV, HCV, kryptogen)
ECOG-Performance-Status
Datum der Entlassung
Wiederaufnahme binnen 30 Tagen nach Entlassung (ja/nein)
Überleben des Patienten (ja/nein)
Lebertransplantation im Verlauf (ja/nein)
Letztes Follow-Up-Datum
Klassifizierung von Leberzirrhose und HCC
Datum der HCC-Erstdiagnose
Vorliegen von Aszites und Varizen mit Graduierung
HCC-Befall (multifokal/singulär)
Anzahl der HCC-Herde
maximaler Durchmesser vorliegender HCC-Herde
Vorliegen einer Portalvenenthrombose (PVT) (ja/nein)
BCLC-Stadium
Child-Pugh-Stadium
ALBI-Score
MELD-Score
Therapeutische Parameter
Vorbehandlung des HCC (TACE, RFA, chirurgische Resektion, SBRT, Systemtherapie, Transplantation)
Datum der TACE-Behandlung
mRECIST (30-90 Tage)
Vorliegen einer Medikation mit ASS (ja/nein)
Durchführung einer antibiotischen Prophylaxe (ja/nein)
Vorliegen einer Schnittbildgebung während TACE-Durchführung (ja/nein)
Durchführung einer DEB-TACE (ja/nein)
Erhalt von Mitomycin, Epirubicin oder Doxorubicin
Symptome post-TACE (Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen)
Komplikationen post-TACE (siehe Tab. 29)

Laborparameter prä- und post-TACE

Natrium (mmol/l)

Hämoglobin (g/dl)

Leukozyten (Zellen/ μ l)

Thrombozyten (Zellen/ μ l)

INR

Albumin (g/dl)

Bilirubin (mg/dl)

Kreatinin (mg/dl)

AST (U/l)

ALT (U/l)

AFP (μ g/l)

Die Kriterien zur Erfassung und Schweregradeinteilung von Komplikationen nach TACE werden in Tabelle 28 aufgezeigt.

Tabelle 29: Graduierung der erfassten Komplikationen nach TACE

Schweregrade	Grad 1-2	Grad 3-4
Bauchschmerzen	Geringe Schmerzen, Applikation von Analgetika	Moderate bis starke Schmerzen, Applikation von Opioiden
Cholezystitis/ Cholangitis	Asymptomatisch/geringe Symptomlast, konservative Therapie	Lebensbedrohlich (z.B. Sepsis), Notwendigkeit einer interventionellen/endoskopischen/operativen Therapie
Pankreatitis	Asymptomatisch/geringe Symptomlast, konservative Therapie	Lebensbedrohlich (z.B. Sepsis), Notwendigkeit einer interventionellen/endoskopischen/operativen Therapie
Leberabszess	Asymptomatisch/geringe Symptomlast, konservative Therapie	Lebensbedrohlich (z.B. Sepsis), Notwendigkeit einer interventionellen/endoskopischen/operativen Therapie
Akuter Nierenschaden	2-3facher Creatininanstieg im Vergleich zum Ausgangswert	>3facher Creatininanstieg im Vergleich zum Ausgangswert oder Creatinin >4mg/dL oder Beginn einer Dialysetherapie
Inguinalhämatom	Geringe Symptomlast	Notwendigkeit einer Transfusion oder radiologischer/endoskopischer/operativer Therapie
GI-Blutung	Hämatemesis oder Teerstuhl, keine Notwendigkeit einer Transfusion oder Intervention	Notwendigkeit einer Transfusion oder radiologischer/endoskopischer/operativer Therapie
Übelkeit/Erbrechen	Notwendigkeit einer antiemetischen Medikation	-
HE (Hepatische Enzephalopathie)	Klinische Diagnose und Stadieneinteilung	Klinische Diagnose und Stadieneinteilung
SBP (Spontan Bakterielle Peritonitis)	Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie	-
Hydropische Dekompensation	Neu entstanden oder klinische Verschlechterung von Aszites/Pleuraergüssen mit Notwendigkeit einer Drainage	-

10 Danksagung

Ich danke allen, die dieses Projekt ermöglicht und unterstützt haben und mich auf diesem Weg begleitet haben.

11 Tabellarischer Lebenslauf