

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller  
Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC:  
Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlplanung einer randomisierten Phase-III-Studie

# **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anna Lena Schulze-Geisthövel

aus Ahlen (Westf.)

Magdeburg 2011

---

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung:

Schulze-Geisthövel, Anna Lena:

Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC: Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlplanung einer randomisierten Phase-III-Studie. – 2011. – 119 Bl. : 15 Abb., 4 Tab., 6 Anl.

### Kurzreferat

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlberechnung einer kontrollierten, randomisierten Studie, für die das Verfahren der CT-gesteuerten Brachytherapie (CTGB) und der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) hinsichtlich ihrer Effektivität bei Patienten mit inoperablem hepatozellulären Karzinom untersucht wurden.

Es handelt sich bei den Therapieverfahren um minimalinvasive Eingriffe mit unterschiedlichem Ansatz. Bei der transarteriellen Chemoembolisation wird nach Punktion der Femoralarterie ein Katheter bis zur tumorversorgenden Arterie vorgeschoben, um zusammen mit Lipiodol die Chemotherapeutika Cisplatin und Doxorubicin zu applizieren.

Für die Bestrahlung wird bei der Brachytherapie nach CT-fluoroskopischer perkutaner Applikation von Führungskathetern eine Iridium<sup>192</sup>-Quelle in den Tumor eingeführt und mit einer tumorumschließenden Dosis von 15 Gray (Gy) bestrahlt.

Es wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 19 Patienten für die TACE und 17 für die CTGB randomisiert wurden. Die Patienten erhielten ein zwölfmonatiges Follow-up, bei dem alle drei Monate die Lebensqualität dokumentiert wurde.

Hinsichtlich der Endpunkte Progress, lokal nicht mehr beherrschbarer Progress und Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch relevanter Vorteil für eines der beiden Therapieverfahren. In einzelnen Dimensionen der Lebensqualität wurden Vorteile für die CTGB gefunden.

---

## **Schlüsselwörter**

Hepatozelluläres Karzinom, interstitielle Brachytherapie, CT-gesteuerte Brachytherapie, transarterielle Chemoembolisation

---

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>DOKUMENTATIONSBLATT .....</b>	<b>II</b>
<b>SCHLÜSSELWÖRTER .....</b>	<b>III</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das hepatozelluläre Karzinom.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	3
1.1.3 Definition und Morphologie.....	5
1.1.4 Epidemiologie .....	7
<b>1.2 Klassifikation .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Therapie .....</b>	<b>11</b>
1.3.1 Chirurgische Behandlung.....	12
1.3.1.1 Leberresektion.....	12
1.3.1.2 Lebertransplantation.....	13
1.3.2 Lokoregionäre Tumorablation.....	14
1.3.3 Systemische Therapie.....	19
<b>1.4 Zielsetzung .....</b>	<b>19</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>21</b>

---

<b>2.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>21</b>
2.1.1	Dokumentation.....	22
2.1.2	Lebensqualität.....	22
2.1.3	Follow-up.....	23
2.1.4	Einschlusskriterien.....	24
2.1.5	Ausschlusskriterien.....	24
<b>2.2</b>	<b>Patienten</b> .....	<b>25</b>
<b>2.3</b>	<b>Therapieverfahren</b> .....	<b>25</b>
2.3.1	Transarterielle Chemoembolisation.....	26
2.3.1.1	Behandlungsschritte.....	26
2.3.1.2	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	28
2.3.2	CT-gesteuerte Brachytherapie (CTGB).....	29
2.3.2.1	Behandlungsschritte.....	29
2.3.2.2	Komplikationen und Nebenwirkungen.....	31
<b>2.4</b>	<b>Statistik</b> .....	<b>32</b>
2.4.1	Progress- und Überlebensdaten.....	32
2.4.2	Lebensqualität.....	33
<b>3</b>	<b>ERGEBNIS</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientencharakteristika</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Interventionen</b> .....	<b>36</b>
3.2.1	CT-gesteuerte Brachytherapie.....	36
3.2.2	Transarterielle Chemoembolisation.....	36
<b>3.3</b>	<b>Progress</b> .....	<b>37</b>
<b>3.4</b>	<b>Nicht beherrschbarer Progress</b> .....	<b>39</b>
<b>3.5</b>	<b>Gesamtüberleben</b> .....	<b>40</b>

---

---

<b>3.6</b>	<b>Lebensqualität .....</b>	<b>41</b>
3.6.1	Mobilität .....	42
3.6.2	Selbstversorgung .....	42
3.6.3	Aktivität.....	43
3.6.4	Schmerzen .....	44
3.6.5	Angst .....	44
3.6.6	Visuelle Analogskala.....	45
3.6.7	Time-Trade-Off.....	46
<b>3.7</b>	<b>Fallzahlplanung .....</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>56</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
	<b>ANHANGVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AL	Afterloading
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CRP	Conditional rejection probability
CTGB	CT-gesteuerte Brachytherapie
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DN	Dysplastic nodule
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
Gy	Gray
HGDN	High-grade dysplastic nodule
JIS	Japan Integrated Staging
LGDN	Low-grade dysplastic nodule
LITT	Laserinduced thermotherapy
LQ	Lebensqualität
LTXY	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PST	Performance Status Test
QoL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequency ablation
RILD	Radiation induced liver disease
SAS	Statistical analysis system
TAC	Transarterial chemoperfusion

---

TACE	Transarterial chemoembolization
TAE	Transarterial embolization
TNM	Tumor node metastasis
TTO	Time trade off
UCSF	University of California, San Francisco
V.	Vena
VAS	Visuelle Analogskala

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms .....	2
Abbildung 2	Differentialdiagnose des HCC .....	5
Abbildung 3	Studienablauf mit Therapie und Nachsorge .....	22
Abbildung 4	Digitale Subtraktionsangiographie a) vor und b) nach Embolisation, weibliche Patientin, 67 Jahre, LTYX-Liste, TACE als Bridging, Herd in Segment 7 .....	27
Abbildung 5	CT nach TACE, weibliche Patientin, 67 Jahre, LTYX-Liste, TACE als Bridging, Herd in Segment 7 .....	28
Abbildung 6	CT einer großen HCC-Läsion im linken Leberlappen mit den die Quelle führenden Kathetern .....	30
Abbildung 7	Flussdiagramm der in die Studie aufgenommenen Patienten .....	34
Abbildung 8	Zeit bis Progress (nach Kaplan-Meier) .....	38
Abbildung 9	Zeit bis nicht mehr beherrschbarer Progress (nach Kaplan-Meier) .....	39
Abbildung 10	Gesamtüberleben (nach Kaplan-Meier) .....	40
Abbildung 11	Vergleich der LQ-Dimension Selbstversorgung über die Zeit .....	43
Abbildung 12	Vergleich der LQ-Dimension Aktivität über die Zeit .....	44
Abbildung 13	Vergleich der LQ-Dimension Angst über die Zeit .....	45
Abbildung 14	Vergleich VAS-Werte über die Zeit .....	46
Abbildung 15	Vergleich der TTO-Werte über die Zeit .....	47

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Prognostische Variablen in Staging-Systemen für das hepatozelluläre Karzinom .....	9
Tabelle 2	Patientencharakteristika in der CTGB- und TACE-Gruppe.....	35
Tabelle 3	Multivariate Analyse: untersuchte Variablen als potentielle Prädiktoren für Progress, Gesamtüberleben und primären Endpunkt.....	38
Tabelle 4	Todesursachen der im Studienverlauf verstorbenen Patienten.....	41

## **1 Einleitung**

Das hepatozelluläre Karzinom ist der sechsthäufigste maligne Tumor weltweit. Mit einer Inzidenz von weltweit 626.000 Fällen im Jahre 2002 hat es einen Anteil von 5,7 % an neu aufgetretenen Krebserkrankungen. Mit einer Mortalität von 598.000 Todesfällen jährlich ist es die dritthäufigste durch Krebs bedingte Todesursache (Parkin et al. 2005).

Das HCC betrifft zwar alle Teile der Weltbevölkerung, Unterschiede zwischen den Inzidenzen einzelner Regionen weisen jedoch auf verschiedene ätiologische Faktoren hin. Dieses Kapitel fasst derzeitigen Kenntnisstand hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese des HCC zusammen und geht auf die klinische Herangehensweise mit ihren Therapiemöglichkeiten ein.

### **1.1 Das hepatozelluläre Karzinom**

#### **1.1.1 Ätiologie**

Das HCC kann auf dem Boden einer Vielzahl von Lebererkrankungen entstehen, die die Eigenschaft teilen, dass sie durch chronische Entzündung oder Zirrhose die Architektur des normalen Leberparenchyms zerstören. Eine durch Virus-Hepatitis induzierte Zirrhose birgt ein größeres Risiko für ein HCC als nicht-viral induzierte Zirrhosen (Donato et al. 2002, Khan, Yatsunami 2000, Zaman et al. 1985, Zender et al. 2010).

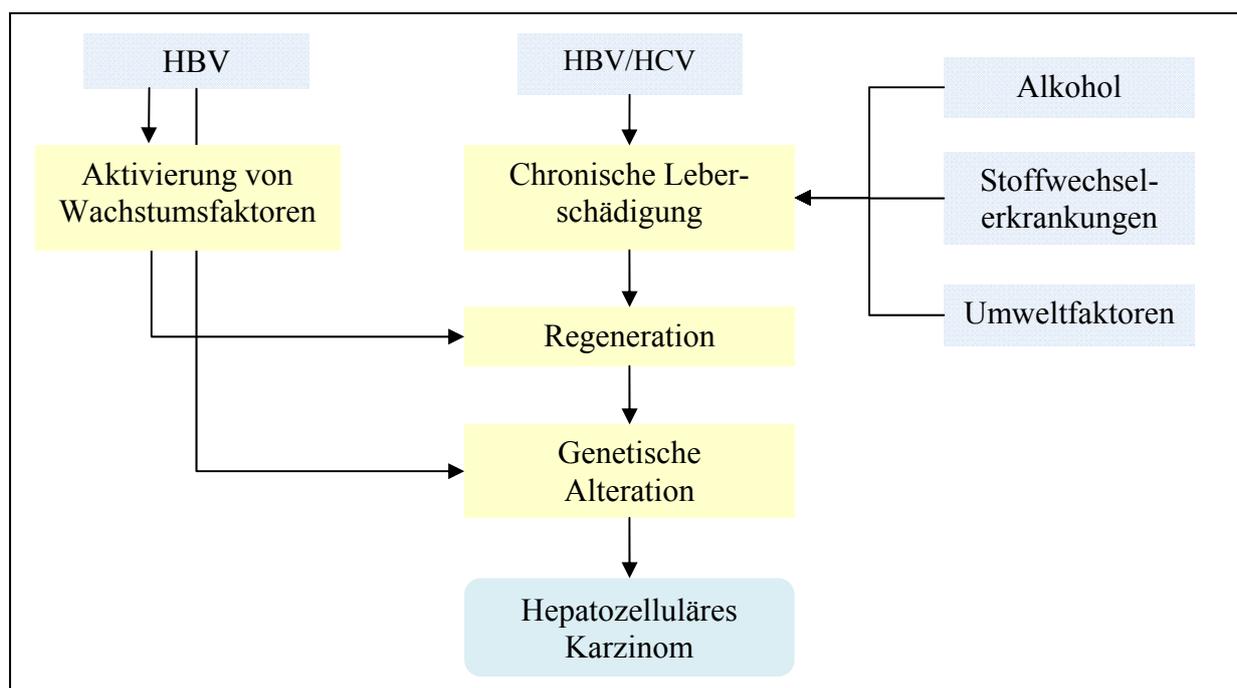
Die chronische Hepatitis-B-Infektion wird für mehr als die Hälfte aller HCC-Fälle weltweit verantwortlich gemacht (Montalto et al. 2002). Das jährliche Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom bei chronischen Trägern beträgt 0,26-0,6% und erhöht sich auf 2-3% pro Jahr bei gleichzeitiger Leberzirrhose (Bruix, Llovet 2003). Patienten mit einer perinatalen Hepatitis-B-Infektion haben ein höheres HCC-Risiko als Patienten, die sich das Virus erst später im Laufe des Lebens zuziehen, wie es meist in den westlichen Staaten der Fall ist (Rogler 1990).

Es wird angenommen, dass die maligne Transformation auf dem Boden einer Zirrhose nach Ablauf jahrelanger hepatischer Regenerationsprozesse entsteht, wie in Abbildung 1 dargestellt.

Hierbei regen inflammatorische Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Mediatoren mittels oxidativem Stress genetische Alterationen in den Hepatozyten an (Bruix, Llovet 2003). Das HBV ist außerdem in der Lage, durch Integration in das Wirtsgenom eine direkte Wirkung in der hepatischen Karzinogenese auszuüben (Shafritz et al. 1981).

---

Abbildung 1 Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms



Quelle: Eigene Abbildung in Anlehnung an (Moradpour et al. 2002)

Das Risiko des Fortschreitens einer chronischen Hepatitis-B-Infektion zum HCC korreliert mit dem Alter, dem männlichen Geschlecht, der Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung, einer Exposition mit Aflatoxinen und Koinfektion mit Hepatitis C (Beasley 1988, Bruix et al. 2001, Donato et al. 1998). Yang et al. demonstrierten, dass HBeAg-positive Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs haben (Yang et al. 2002). Darüber hinaus kann das HBV-assoziierte HCC auch in einer nicht-zirrhotischen Leber entstehen (Bralet et al. 2000).

In der westlichen Welt und Japan ist das HCC häufig mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion assoziiert. Sein RNA-Genom wird nicht in das Wirtsgenom integriert. Etwa ein Drittel der Hepatitis-C-Patienten ohne Fibrose entwickelt innerhalb von zehn bis zwanzig Jahren eine Leberzirrhose, während die Leber von Patienten mit ausgeprägter Fibrose in der Biopsie innerhalb von fünf bis zehn Jahren zirrhotisch wird (Yano et al. 1996). Dreizehn Prozent der in einer Studie von Degos et al. beobachteten Patienten mit einer Child-A-Zirrhose entwickelten innerhalb von fünf Jahren ein HCC (Degos et al. 2000).

Bei Koinfektion mit Hepatitis B und gleichzeitigem Alkoholmissbrauch entwickelt sich das Karzinom früher und häufiger (Donato et al. 1998, Miyakawa et al. 1994). Obwohl alle Genotypen des HCV mit der Entstehung des HCC assoziiert sind, haben Patienten mit dem Genotyp 1b ein vergleichsweise größeres Risiko (Bruno et al. 1997).

Ein lang bekannter Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom ist das Aflatoxin B1 (AFB1). In Gegenden mit einer beträchtlichen Aufnahme dieses Giftes werden hohe Inzidenzen des HCC verzeichnet. Das Aflatoxin B1 wird von einem Pilz der Gattung *Aspergillus* produziert. Dieser kommt vornehmlich in heißen und feuchten Gebieten wie großen Teilen Asiens und dem subsaharischen Afrika vor. Aufgrund der dort vorherrschenden Lagerungstechniken von Naturalien kontaminiert er häufig Lebensmittel wie Getreide, Mais, Erdnüsse oder Gemüse und produziert große Mengen des Toxins.

Zudem wurde beobachtet, dass in Gegenden mit einem hohen HCC-Vorkommen und Aflatoxin-Aufnahme auch die Infektion mit Hepatitis B endemisch ist. Infizierte mit zusätzlicher Aufnahme von Aflatoxin haben ein höheres Risiko für ein HCC (Groopman et al. 1996).

Es wird angenommen, dass zusätzlich zu einer hohen AFB1-Exposition eine Infektion mit HBV von Bedeutung ist (Bruix et al. 2001). Ein möglicher Mechanismus, der für die Wirkung von Aflatoxin im Zusammenhang mit der Genese des HCC in Frage kommt, ist die Provokation einer Mutation des Tumorsuppressorgens p53 durch AFB1 (Bressac et al. 1991, Zender et al. 2010). Diese Mutation wurde allerdings nahezu immer bei Patienten gefunden, die zuvor mit Hepatitis B infiziert wurden.

In den Industrieländern stellt die alkoholinduzierte Leberzirrhose den führenden Risikofaktor für das HCC dar (Donato et al. 1997). Ein jahrelanger täglicher Konsum von mehr als 50 g Ethanol bei Frauen oder mehr als 80 g Ethanol bei Männern reicht zur Induktion einer Leberzirrhose aus, wobei die individuelle Suszeptibilität deutlich variieren kann (Corrao, Arico 1998, Donato et al. 2002, Pessione et al. 1998). Patienten, die Alkoholmissbrauch betreiben und eine gleichzeitig bestehende Lebererkrankung wie etwa eine Hepatitis-C-Infektion haben, haben das höchste Risiko für die Ausbildung eines HCC (Khan, Yatsunami 2000, Kuwana et al. 1997, McCartney, Beard 2010).

Die Entwicklung einer Leberzirrhose, insbesondere in Assoziation mit genetischen Erkrankungen wie dem  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, Hämochromatose oder Stoffwechselerkrankungen wie der Tyrosinämie setzen die Patienten ebenfalls einem stark erhöhten Risiko für das hepatozelluläre Karzinom aus (Montalto et al. 2002).

### **1.1.2 Pathogenese**

Die neoplastische Entwicklung des HCC besteht aus einem mehrstufigen histologischen Prozess (Abbildung 1), der weniger gut definiert ist als für andere Tumorarten. Wie in Kapitel 1.1.1 dargelegt, gibt es zahlreiche HCC-induzierende Faktoren, die immer wiederkehrende

---

Abfolgen von Zellschäden und Regeneration provozieren. Diese kumulieren in einer chronischen Lebererkrankung, die in einer Zirrhose mündet.

Die Leberzirrhose ist durch Formationen von abnormen Knoten charakterisiert, die von Kollagenablagerungen umgeben sind. In der Folge treten hyperplastische Knoten regenerierender Hepatozyten auf, die noch ein normales zytologisches Bild zeigen. Diese Läsionen können zu prämaligen dysplastischen Knoten fortschreiten, die Zelldysplasien wie Mehrkernigkeit und Zytoplasmaaufhellungen aufweisen.

Dysplastische Knoten (DN) sind mit einer zunehmenden Verdickung der Trabekulae, die eine gestörte Architektur der Leber anzeigt, vergesellschaftet (Farazi, DePinho 2006). Sie sind größer als 1 cm und unterscheiden sich vom umliegenden Gewebe durch ihre Größe, Struktur, Farbe und Schnittfläche (Party 1994). Sie werden häufig in zirrhotischen Lebern gefunden und gehen dem HCC voraus oder kommen mit ihm zusammen vor (Hytioglou et al. 1995, Mion et al. 1996, Terada et al. 1993). DN werden nach ihren zytologischen Atypien in low-grade DN (LGDN) und high-grade DN (HGDN) klassifiziert (Wanless et al. 1995).

Die Hepatozyten weisen minimale Zellkernatypien und ein leicht erhöhtes Kern-Plasma-Verhältnis auf, wie in Abbildung 2 dargestellt. HGDN können sowohl zytologische als auch architektonische Atypien aufweisen, die jedoch noch nicht die Diagnose eines HCC rechtfertigen. Enthalten die HGDN einen malignen Fokus, so wird von einer „nodule in nodule“-Erscheinung gesprochen, eine Bezeichnung, die auch für das manifeste HCC verwendet wird. Die vaskuläre Versorgung der DN ist gegenüber den zirrhotischen Knoten verändert und liegt in der Kapillarisation zwischen der von Regeneratknoten und HCC (Park et al. 1998, Roncalli et al. 1999).

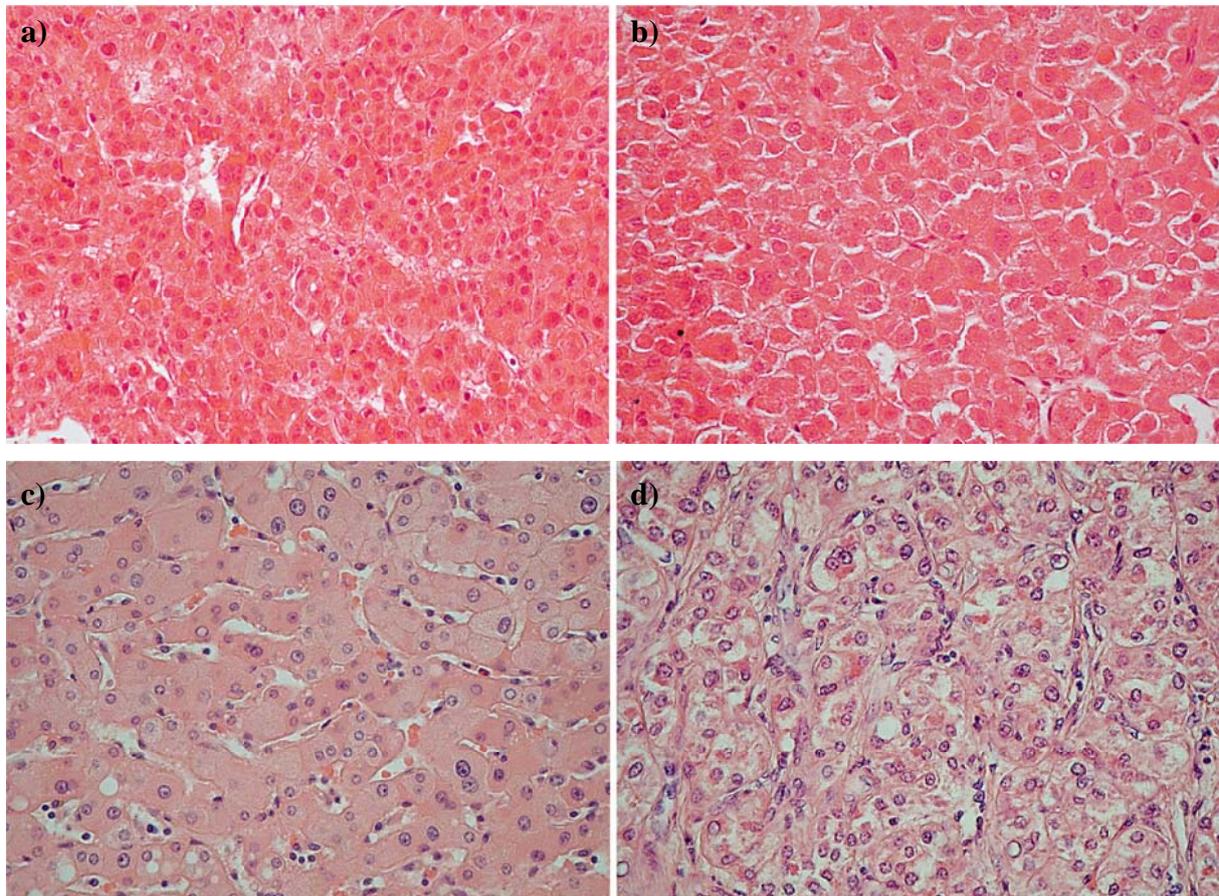
Die Klassifikation in LGDN und HGDN wird durch immunhistochemische, molekulare und klinische Studien unterstützt, wie auch bestätigt wurde, dass es sich bei DN um Vorläuferläsionen des HCC handelt. Ein Beispiel hierfür ist die Zunahme von genetischen Alterationen, die von Regeneratknoten über LGDN und HGDN zum HCC zunehmen (Maggioni et al. 2000, Sun et al. 2001, Tornillo et al. 2002).

Diese Läsionen können sich zu einem manifesten hepatozellulären Karzinom entwickeln, welches zusätzlich die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung hat und nach dem Differenzierungsgrad eingeteilt wird. Darüber hinaus kommt zur Entwicklung einer Tumorgefäßversorgung während die normale arterielle und portalvenöse Blutversorgung sich zurückbildet (Bartolotta et al. 2009).

---

Abbildung 2 Differentialdiagnose des HCC

a) Kleinzellige Dysplasie, b) Großzellige Dysplasie, c) normales Lebergewebe, d) gut differenziertes HCC mit trabekulärem Wachstum.



Quelle: In Anlehnung an (Kalinski, Roessner 2009)

Das „frühe“ HCC, ist gut differenziert und hat einen Durchmesser von bis zu 2 cm. Im weiteren Verlauf bilden sich innerhalb des frühen HCC Anteile weniger gut differenzierten Tumors aus. Diese Erscheinung wird als „nodule-in-nodule-type“ HCC bezeichnet und geht fließend in das fortgeschrittene „kleine“ HCC über, welches durch eine mäßige bis schlechte Differenzierung gekennzeichnet ist (Oikawa et al. 2005, Takayasu et al. 2007).

### 1.1.3 Definition und Morphologie

Das hepatozelluläre Karzinom ist ein maligner Tumor, der von Zellen hepatozellulärer Differenzierung gebildet wird (Wanless et al. 1995). Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung tritt das HCC zu Beginn meist als singulärer Knoten auf. Japanische Autoren haben kleine HCCs bis zu einem Durchmesser von 2 cm, die synonym auch als „sehr frühe“ HCCs oder Carcinoma in situ bezeichnet werden, aufgrund ihrer makroskopischen Beschaffenheit in

---

„scharf abgegrenzte“ und „unscharf abgegrenzte“ Knoten unterteilt (Nakashima et al. 1995, Trevisani et al. 2008).

So sind die *unscharf* abgrenzbaren HCC-Knoten im Ultraschall gut zu detektieren, intraoperativ aber kaum vom umgebenden zirrhotischen Gewebe abgrenzbar. Histologisch gesehen handelt es sich um gut differenzierte Tumoren mit Portalfeldern und Gallengängen. Die arterielle Versorgung ist spärlich, sodass sie in der Bildgebung hypovaskularisiert erscheinen (Nakashima et al. 1995, Takayasu et al. 1995, Takayasu et al. 2007).

Im Gegensatz hierzu ist der *scharf* abgrenzbare Knoten auch intraoperativ leicht zu identifizieren. Durch sein verdrängendes Wachstum und den Druck auf das umgebende Gewebe kommt es zu einer Ablagerung von Kollagen im Stroma, die in der Ausbildung einer Pseudokapsel mündet. Knoten dieser Art sind mäßig differenziert und hypervaskularisiert, außerdem weisen sie häufig eine mikroskopische Portalveneninvasion auf (Kojiro 2002, Llovet et al. 2003, Nakashima et al. 1995, Trevisani et al. 2008).

Die histologischen Kennzeichen der unscharf abgegrenzten HCC-Knoten lassen einen niedrigeren Malignitätsgrad vermuten. Beobachtungen zum natürlichen Verlauf der beiden Typen liegen zwar nicht vor, aber die Annahme wird durch die Ergebnisse nach erfolgter Resektion unterstützt.

Die hoch differenzierten Knoten rezidivieren seltener, später und niemals lokal, was sich in der höheren 5-Jahres-Überlebensrate von 93% (rezidivfreies Überleben 47%) gegenüber dem scharf abgegrenzten Typ des kleinen HCC (54 und 16%) ausdrückt. Mit zunehmender Größe des Tumors kann dieser ein expansives oder invasives Wachstum annehmen, welches durch Infiltration der Sinusoide und Trabekel durch maligne Zellen gekennzeichnet ist (Takayama et al. 1998).

Mehr als ein Drittel aller HCCs wachsen in multiplen Knoten (Bolondi 2003, Trevisani et al. 2002). Sie können zum einen von intrahepatischen Metastasen eines primären Fokus herrühren, als auch durch das synchrone Entstehen mehrerer Tumoren bedingt sein. Letzteres ist häufiger bei einer HBV-Infektion der Fall (Kato et al. 2005).

Das frühe HCC schließt heute HCCs mit zwei bis drei Knoten kleiner 3 cm ein, wobei die Definition verschiedene Stadien mit unterschiedlichem biologischem Verhalten umschreibt (Arii et al. 2000, Bismuth et al. 1993, Llovet et al. 2003, Mazzaferro et al. 1996).

Die meisten HCC-Patienten werden in fortgeschritteneren Stadien diagnostiziert, in denen eine potentiell kurative Behandlung des Tumors nicht mehr möglich ist. Der natürliche Verlauf und die prognostischen Faktoren der Stadien des fortgeschrittenen und Endstadium-

---

HCCs sind mittlerweile bekannt (Llovet et al. 1999c). Die Überlebensrate von Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem HCC, welches durch asymptomatische multinoduläre Tumoren charakterisiert ist, beträgt nach ein, zwei und drei Jahren 54%, 40% und 28% (Livraghi et al. 1995, Llovet et al. 2003, Villa et al. 2000). Im Endstadium der Erkrankung ist der Tumor symptomatisch und präsentiert sich klinisch mit Zeichen der Leberdysfunktion wie Aszites, Ikterus oder hepatischer Enzephalopathie. Des weiteren kann es auch zu Komplikationen im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum wie abdominellen Schmerzen, Gewichtsverlust oder Tumorrupturen kommen (Bialecki, Di Bisceglie 2005). Das 1-, 2- und 3-Jahresüberleben in diesen Stadien beträgt 29%, 16% und 8%. Unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben sind krankheitsbezogene Symptome und ein invasives Wachstum in Form einer Gefäßinvasion oder extrahepatischen Metastasierung (Livraghi et al. 1995, Llovet et al. 2003, Villa et al. 2000).

#### **1.1.4 Epidemiologie**

Das hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste primäre Tumor der Leber und der fünfthäufigste maligne Tumor weltweit mit steigender Inzidenz. Die geschätzte Zahl der pro Jahr neu auftretenden Fälle weltweit liegt zwischen 500.000 und 1.000.000 mit circa 600.000 Todesfällen pro Jahr (Montalto et al. 2002, Parkin et al. 1999, Parkin et al. 2005, Sherman 2005, Yeh et al. 2007).

Es sind bedeutsame Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern und geographischen Regionen beobachtet worden, wobei die meisten Fälle in Asien auftreten. Insbesondere in Ostasien verzeichnet man hohe Inzidenzen mit über 20 Fällen pro 100.000 Personen. Eine weitere Region mit hoher Inzidenz ist das subsaharische Afrika mit mehr als 20 Fällen pro 100.000 Personen. Regionen mit einem moderaten HCC-Risiko schließen Italien, Spanien und Lateinamerika mit einer Inzidenz von 11 bis 20 Fällen pro 100.000 Personen ein. Ein mittleres Risiko herrscht in Frankreich, Großbritannien und Deutschland bei 5 bis 10 Fällen pro 100.000 Personen, während die USA, Canada und Skandinavien mit weniger als 5 Fällen pro 100.000 das geringste Risiko verzeichnen. Abgesehen hiervon gibt es immer noch weite Regionen in der Welt, deren Inzidenzen unbekannt sind (Bosch et al. 2004, Montalto et al. 2002).

Die Inzidenz in den westlichen Ländern steigt seit einigen Jahren kontinuierlich an (Di Bisceglie 2002, Khan et al. 2002), in den Vereinigten Staaten um 80% in den letzten zwei Jahrzehnten, wobei besonders Männer und Afroamerikaner betroffen waren. Der Aufwärtstrend wurde mit dem gleichzeitig erhöhten Auftreten von Hepatitis C in derselben Periode

---

erklärt, außerdem könnte der Anstieg von Immigrationen aus HBV-Endemiegebieten ebenfalls eine Rolle gespielt haben (El-Serag, Mason 1999, Di Bisceglie 2002).

Ansteigende Inzidenzen des HCC wurden auch aus Italien, Großbritannien, Kanada, Japan und Australien gemeldet. Gleichzeitig mit dieser Entwicklung verzeichnete man einen Aufwärtstrend bei den Hospitalisierungen und der durch das HCC verursachten Mortalität (El-Serag, Mason 1999, Montalto et al. 2002).

Es ist noch nicht abzusehen, wann die steigenden Tendenzen, die in vielen Ländern beobachtet werden, ihren Höhepunkt erreichen werden. Geschätzt wird, dass sich mit chronischer Hepatitis C assoziierte Todesfälle in den USA innerhalb der nächsten zehn Jahre verdreifachen werden. Während die meisten Todesfälle durch Leberversagen und die einhergehenden Komplikationen zu erwarten sind, kann ein deutlicher Anteil auch durch den Tumor selbst verursacht werden (Di Bisceglie 2002).

Die Inzidenz des HCC steigt mit dem Alter und erreicht seine höchste Prävalenz bei 65 Jahren (El-Serag 2007, Parikh, Hyman 2007, Seeff, Hoofnagle 2006). Auch wenn das HCC in Nordamerika und Europa selten vor dem 50. Lebensjahr auftritt, ist es in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer Verschiebung der Inzidenzen hin zu jüngeren Personen gekommen (Bosch et al. 2004).

Das hepatozelluläre Karzinom tritt häufig im Rahmen einer Leberzirrhose auf. In den westlichen Ländern ist dies in 90% der Fälle (Montalto et al. 2002, Okuda 2000).

## **1.2 Klassifikation**

In der Onkologie wird die Prognose von Patienten mit soliden Tumoren fast ausschließlich aus dem Tumorstadium abgeleitet. Andere Faktoren wie Alter oder histologisches Grading werden nur selten berücksichtigt. Beim hepatozellulären Karzinom liegt insofern eine Ausnahme vor, als dass dem Tumor bei den meisten Patienten eine Zirrhose zugrunde liegt und das klinische Ergebnis von beiden Entitäten abhängt. Diese bestimmen gleichzeitig die Anwendbarkeit und Effektivität der Behandlungsoptionen und begründen, warum prognostische Aussagen über HCC-Patienten auf komplexen Annahmen beruhen müssen. Darüber hinaus können nur etwa 20% der Patienten operiert werden, weshalb die Pathologie der Tumoren nur selten beurteilt werden kann (Bilimoria et al. 2001, Llovet et al. 2004).

Mittlerweile kann zwischen einer großen Anzahl verschiedener Staging-Systeme gewählt werden, von denen jedoch keines uneingeschränkt akzeptiert wird (Chevret et al. 1999, Kudo et al. 2003, Leung et al. 2002, Llovet et al. 1999a, Vauthey et al. 2002, Villa et al. 2003).

---

Tabelle 1 Prognostische Variablen in Staging-Systemen für das hepatozelluläre Karzinom

Klassifikation	Variablen		
	Tumorstadium	Leberfunktion	Gesundheitsstatus
Okuda	50% der Leber betroffen	Bilirubin Albumin Aszites	-
French	Portalveneninvasion AFP	Alkalische Phosphatase Bilirubin	Karnofsky
CLIP	50% der Leber betroffen AFP Portalveneninvasion	Child-Pugh	-
BCLC	Portalveneninvasion Metastasen Morphologie Okuda	Child-Pugh Portale Hypertension Bilirubin	PST
CUPI	TNM AFP	Aszites Bilirubin Alkalische Phosphatase	Symptome
AJCC	Morphologie Gefäßinvasion Metastasen	Fibrose	-
JIS	TNM	Child-Pugh	-
Child-Pugh	-	Bilirubin Aszites Albumin Prothrombinzeit Enzephalopathie	-

Quelle: Eigene Tabelle in Anlehnung an (Llovet 2005)

Wie in Tabelle 1 dargestellt, schließt jede Klassifikation andere Variablen ein und spiegelt so die Unterschiede in der Methodologie und den Populationen wider, die zur Konstruktion der Modelle gedient haben. Die Validität von BCLC-Score (Barcelona Clinic Liver Cancer), CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program) und JIS-Score (Japan Integrated Staging) wurde in unterschiedlichen Patientenkohorten geprüft, während andere Studien kein überlegenes System identifizieren konnten (Cillo et al. 2004, Giannini et al. 2004, Levy, Sherman 2002, Rabe et al. 2003).

Basierend auf einer Studie von 557 resezierten Patienten ist eine Modifikation vorgeschlagen worden, die das Tumorstadium und die Anwesenheit einer Fibrose einschließt (Vauthey et al. 2002). Diese wurde von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) befürwortet und

verbessert möglicherweise die Stratifikation von Patienten mit Leberresektion. Es bleibt jedoch unklar, ob es auf nicht-operierte Patienten anwendbar ist.

Die Child-Pugh-Klassifikation, die entwickelt worden ist, um Aussagen über das Überleben von Zirrhosepatienten treffen zu können, ist mit Erfolg auch für HCC-Patienten mit Zirrhose angewendet worden (Child, Turcotte 1964).

Die Okuda-Klassifikation hat während des letzten Jahrzehnts eine breite Anwendung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom gefunden. Sie schließt Parameter der Leberfunktion wie Albumin, Aszites, Bilirubin und das Tumorstadium mit ein (Okuda et al. 1985).

Das System eignet sich besonders gut für die Stratifikation von Patienten mit fortgeschrittenem oder symptomatischem Stadium. Es identifiziert Endstadiumspatienten, die wegen ihrer schlechten Prognose nicht in therapeutische Studien zur Beurteilung der Effektivität neuer Therapiekonzepte eingeschlossen werden sollten.

Indessen werden aber auch Patienten in sehr frühen Stadien diagnostiziert, für die zwischen radikalen und palliativen Therapien entschieden werden muss. Hierüber lässt sich mit dem Okuda-System kaum eine Aussage machen, selbst wenn man das Okuda-I-Stadium in zwei Subgruppen unterteilen würde. Im Vergleich mit moderneren Staging-Systemen hat sich eine geringere prognostische Aussagekraft ergeben (Rabe et al. 2003, Levy, Sherman 2002, Giannini et al. 2004, Cillo et al. 2004).

Bei der French-Klassifikation werden fünf Variablen zu einem Score-System kombiniert, welches die Patienten in drei Stadien einteilt. Das 2-Jahres-Überleben der Patienten in den verschiedenen Stadien spiegelte mit 51%, 16% und 3% die Tatsache wider, dass die Kohorte vorwiegend Endstadiumspatienten enthielt (Chevret et al. 1999). Ein Vergleich mit anderen Systemen hat die eingeschränkte prognostische Aussagekraft bezüglich Patienten früherer Stadien herausgestellt (Cillo et al. 2004).

Eine Gruppe aus Hong Kong hat den Chinese University Prognostic Index (CUPI) entworfen, welcher sechs prognostische Variablen beinhaltet. Die Autoren heben die bessere Prognoseabschätzung im Vergleich zu Okuda und CLIP hervor. Die Qualität der Diskriminierung bleibt fraglich, denn das beste 1-Jahres-Überleben lag bei 50% (Leung et al. 2002).

Ein neues System welches die TNM-Klassifikation und die Child-Pugh-Klassifikation einschließt, ist das Japan Integrated Staging (JIS). Eine Validierung mit über 4500 Patienten hat den Score im Vergleich mit dem CLIP-Score als überlegen bestätigt (Kudo et al. 2004), allerdings muss dieses Ergebnis noch in den westlichen Ländern reproduziert werden (Vauthey et al. 2002).

---

Der Score des Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) kombiniert vier Variablen, die ein siebenstufiges Staging-System ergeben (Levy, Sherman 2002, Ueno et al. 2001). Im Vergleich mit Okuda und TNM hat es aufgrund der vielen Kategorien eine bessere Fähigkeit zu Diskriminierung, es hilft aber nicht bei der Auswahl einer geeigneten Therapie.

Das BCLC-System wurde auf der Basis von Studienergebnissen der Barcelona-Gruppe konstruiert. Es leitet sich nicht von der Identifikation unabhängiger Risikofaktoren im Rahmen zahlreicher Studien ab, sondern benutzt die Variablen Tumorstadium, Leberfunktion, physischer Status und krankheitsbezogene Symptome, die anhand des Performance Status Test (PST) ermittelt werden. Diese werden dann mit einem Behandlungsalgorithmus verbunden (Bruix, Llovet 2002, Levy, Sherman 2002, Llovet et al. 1999a, Llovet et al. 2003).

Abgesehen von einigen objektiven Vorteilen mancher Staging-Systeme, erlaubt es der derzeitige Stand der Forschung nicht, ein System für den weltweiten Gebrauch zu empfehlen. Dies liegt zum einen daran, dass es sich beim HCC um eine komplexe Neoplasie eingebettet in einer präneoplastischen zirrhotischen Leber handelt und deshalb Variablen beider Krankheiten berücksichtigt werden sollten. Zum anderen zeigt die Krankheit geographische Heterogenitäten, die durch unterschiedliche epidemiologische Hintergründe und Risikofaktoren begründet sind (Bilimoria et al. 2001, Llovet et al. 2004).

### **1.3 Therapie**

Das hepatozelluläre Karzinom gehört zu den häufigsten Malignomen weltweit und verzeichnet selbst in entwickelten Ländern steigende Inzidenzen (El-Serag et al. 2003). Die Prognose ist sehr ungünstig, nicht zuletzt, weil nur ein geringer Teil der Patienten bei Diagnosestellung für eine chirurgische Behandlung in Frage kommt (Llovet et al. 1999b).

Die meist bescheidene Reserve der Leberfunktion beeinflusst die Wahl der Therapie für inoperable Fälle entscheidend. Systemische Chemotherapien sind mit starken Nebenwirkungen behaftet und bringen ebenso wenig einen Überlebensvorteil, wie hormonelle Therapien (Chow 2005, Nowak et al. 2004). Eine Ausnahme stellt der Tyrosinkinasehemmer Sorafinib dar, für den in kürzlich veröffentlichten Studien ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten nachgewiesen wurde (Llovet et al. 2008, Llovet, Bruix 2009). In diesem Kapitel sollen die wichtigsten Behandlungsansätze, die chirurgische, lokalablativ und systemische Verfahren beinhalten, erläutert werden.

---

### **1.3.1 Chirurgische Behandlung**

Die Lebertransplantation gilt bisher als die wirksamste Therapiemöglichkeit in der chirurgischen Behandlung des HCC. Wegen der häufig vorliegenden Multifokalität der Läsionen vor dem Hintergrund einer chronischen Lebererkrankung sind aber nicht einmal 30 % der HCC-Patienten für eine Operation geeignet (Bilimoria et al. 2001, Lau 2003, Llovet et al. 2004).

In den letzten zehn Jahren wurden Fortschritte sowohl in Diagnostik als auch in der chirurgischen Behandlung gemacht. Insbesondere durch das Screening von Hochrisikopatienten können die Tumoren in früheren Stadien erkannt werden (Bolondi et al. 2001, Bruix et al. 2001, Llovet et al. 2003, Tong et al. 2001). Die chirurgische Behandlung ist mit einer Mortalitätsrate von unter 5% bei zirrhotischen Patienten sicherer geworden. Durch anatomisch adäquate Operationen liegen die 5-Jahres-Überlebensraten langfristig über 50% (Makuuchi, Sano 2004, Poon et al. 2001).

Allerdings ist die Resektion mit einer hohen Rezidivrate assoziiert, die hauptsächlich durch die präneoplastische Eigenschaft der Leberzirrhose bedingt ist (Bilimoria et al. 2001, Shimozawa, Hanazaki 2004). Weil durch eine Lebertransplantation der Tumor und die Präneoplasie entfernt werden, ist sie die Methode der Wahl für kleine HCCs (Llovet et al. 2004, Mazzaferro et al. 1996). Um Rezidive zu vermeiden sind die Indikationen für eine Transplantation eingeschränkt. Die wichtigsten limitierenden Faktoren sind die Verfügbarkeit von Spendern und die Kosten der Behandlung (Llovet et al. 2002a).

#### **1.3.1.1 Leberresektion**

In den letzten zwei Jahrzehnten haben ein vermehrtes Verständnis der Lebersegmentanatomie und die Verbesserung von chirurgischen Techniken zu einer Verringerung der perioperativen Mortalität geführt.

Derzeit liegt das 5-Jahres-Überleben nach Resektion beim HCC zwischen 30% und 60% und die operative Mortalität bei weniger als 3%. Zum Diagnosezeitpunkt sind nur 10% bis 30% der Patienten einer potentiell kurativen Resektion zugänglich (Jaeck et al. 2004).

Als Kontraindikation für eine Resektion werden ein zu großes Tumolvolumen mit ungenügender Funktion der Restleber, multifokale bilobuläre Tumoren, extrahepatische Metastasen und eine Tumormanifestation in der V. portae, V. cava inferior oder den Lebervenen gewertet (Lau 1997). Eine normale Leber toleriert eine Entfernung von bis zu 80% des normalen Leberparenchyms. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist die Hemihepatektomie die Methode der Wahl.

---

Bei Resektion in einer zirrhotischen Leber hängt der Umfang, in dem die Leber reseziert werden kann, vom Grad der Zirrhose, der funktionellen Leberreserve und der Regeneration nach dem chirurgischen Eingriff ab. Die präoperative Erfassung der Leberfunktion und die Bestimmung der postoperativen funktionellen Restleber sind für die Minimierung des chirurgischen Risikos von großer Bedeutung.

In den westlichen Ländern beruht die Auswahl von Patienten für eine Hepatektomie normalerweise auf dem Ausmaß einer portalen Hypertension und dem Bilirubin-Wert (Llovet et al. 2003). Eine klinisch relevante portale Hypertension ist definiert als ein Druckgradient in den Lebervenen der größer ist als 10 mmHg, Ösophagusvarizen oder einer Splenomegalie mit einer Thrombozytenzahl unter 100 Gpt/l.

Die Rate der HCC-Rezidive nach fünf Jahren liegt bei 50% bis 80%. Die meisten treten innerhalb von zwei Jahren auf (Lai, Lau 2005, Lau 2000, Lau 2002, Llovet et al. 2003). Ein intrahepatisches Rezidiv kann entweder de novo in der zirrhotischen Leber entstehen oder aber als intrahepatische Metastase eines Tumorzellklons. Die Rezidive entstehen vermutlich durch mikroskopisch bereits vorhandene Tumorfoci, die durch bildgebende Verfahren nicht zu erfassen sind, sowie durch die Streuung maligner Zellen während der chirurgischen Manipulation (Shi et al. 2004, Wong et al. 1997, Wong et al. 1999, Wong et al. 2001).

### **1.3.1.2 Lebertransplantation**

Das Konzept der Lebertransplantation als Therapie für das hepatozelluläre Karzinom ist in den letzten 20 Jahren entwickelt worden. Theoretisch ist sie der Leberresektion überlegen, weil durch sie nicht nur der Tumor, sondern auch die zu Grunde liegende Lebererkrankung entfernt wird.

Die Indikationen für eine Behandlung des HCC durch Lebertransplantation wurden vielfach diskutiert. Durch die begrenzte Verfügbarkeit von Organen und dem komplexen Zusammenhang von Tumor und Immunsuppression ist es von Bedeutung, die Patienten herauszufinden, die am meisten von einer Transplantation profitieren.

Patienten, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen, werden anhand des MELD-Systems (Model for End-stage Liver Disease) evaluiert, welches das Serumkreatinin, Bilirubin und den Quickwert beinhaltet (Kamath et al. 2001, Malinchoc et al. 2000).

Erfolgt eine Transplantation für ein solitäres HCC bis zu einem Durchmesser von 5 cm oder maximal drei Läsionen bis zu einem Durchmesser von 3 cm (Milan-Kriterien), so liegt das 4-Jahres-Überleben bei 85% und 92% (Mazzaferro et al. 1996). Diese Ergebnisse wurden von

---

mehreren Arbeitsgruppen bestätigt, die über 5-Jahres-Überlebensraten von 58% bis 72% berichtet haben und sind mit denen von transplantierten Patienten vergleichbar, die nicht an HCC litten (Figueras et al. 2001, Llovet et al. 1999b).

Eine Studie der University of California, San Francisco (UCSF) zeigte, dass die auf Tumorgröße und -zahl basierenden Kriterien gering erweitert werden können, ohne die Überlebensraten zu verringern. Yao et al. schlugen eine Erweiterung der Kriterien bis zu einer Größe von 6,5 cm bei solitären Tumoren und bis zu 4,5 cm bei höchstens drei Tumoren sowie einem Gesamtdurchmesser von 8 cm vor. Patienten mit HCC außerhalb der Milan-Kriterien zeigten 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 90% und 75,2% (Yao et al. 2001).

Die Kritik an der Erweiterung der Kriterien beruht darauf, dass die Ergebnisse aus den Tumorcharakteristika der explantierten Leber gewonnen wurden und nicht aus präoperativen Informationen stammen. Duffy et al. zeigten jedoch, dass Patienten innerhalb der Milan-Kriterien ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten hatten wie Patienten, die den UCSF-Kriterien entsprachen und durch präoperative Bildgebung klassifiziert worden sind (Duffy et al. 2007).

Die große Diskrepanz zwischen Bedarf und Angebot von Spendeorganen führt dazu, dass potentielle Organempfänger wegen eines Tumorprogresses aus der Transplantationsliste gestrichen werden müssen. In zwölf Monaten kann die Ausfallquote zwischen 25% und 37,8% betragen (Maddala et al. 2004, Yao et al. 2004). Die Behandlung des HCC zur Senkung der Ausfallquote gehört in vielen Zentren zum Alltag. Ablative perkutane oder laparoskopische Therapien sowie Chemoembolisationen als Bridgingtherapie sind die am häufigsten durchgeführten Maßnahmen, wobei es bisher noch keinen Beleg für ein verbessertes Überleben der Patienten gibt (Graziadei et al. 2003, Lu et al. 2005, Lubienski 2005, Mazzaferro et al. 2004).

Es wird ferner diskutiert, ob Patienten mit kleinem HCC und erhaltener Leberfunktion mit einer partiellen Hepatektomie oder einer Transplantation behandelt werden sollten. Studienergebnisse deuten an, dass eine partielle Hepatektomie zu schlechteren Ergebnissen führt, weil eine Progression der Leberzirrhose in der Restleber mit einer höheren Rezidivrate verbunden ist. Auch wird angeführt, dass eine teilweise Entfernung der Leber eine spätere Transplantation beeinträchtigt (Adam et al. 2003).

### **1.3.2 Lokoregionäre Tumorablation**

Bei den Verfahren zur lokoregionären Tumorablation handelt es sich um verschiedene interventionelle Techniken, die sich direkt auf die Tumorkläsion richten um diese zu zerstören, wobei zwischen perkutanen und vaskulären Ansätzen unterschieden wird.

---

Perkutane Interventionen sind die beste Option für kleine inoperable HCCs (Head, Dodd 2004, Livraghi et al. 2004, Omata et al. 2004). Die Tumorablation kann chemisch mit der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) oder thermisch mit der Radiofrequenzablation (RFA), hochfrequenz-induzierter Thermotherapie (HiTT), laserinduzierter Thermotherapie (LiTT) oder Kryoablation erfolgen.

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist eine weit verbreitete Technik, die sicher und einfach durchzuführen ist und ein komplettes Tumorausprechen bei HCCs kleiner 3 cm in bis zu 100% der Fälle erzielt. Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A und vollständigem Tumorausprechen können 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 50% erreichen (Ebara et al. 2005).

Eine Alternative zur PEI ist die Radiofrequenzablation (RFA). Es stehen zahlreiche Techniken zur Verfügung, die die RFA perkutan, laparoskopisch und während einer Laparotomie einsetzbar machen. Hierbei ist im Allgemeinen nur eine Sitzung erforderlich (Teratani et al. 2006). Die RFA bietet eine vergleichsweise bessere lokale Tumorkontrolle als die PEI und hat, insbesondere mit Geräten neuerer Generation, die Möglichkeit der Tumorablation von Tumoren von maximal 5 cm (Llovet et al. 2000, Lopez et al. 2006, Sutherland et al. 2006).

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen, trotz dieser potentiellen Vorteile, ähnlich wie bei der PEI, nach vollständigem Ansprechen des Tumors zwischen 30% und 40% oder weniger (Lencioni et al. 2003, Lin et al. 2005). Auch hier hängt das Ansprechen vom Child-Stadium der Leberzirrhose ab. Eine Untersuchung von mit RFA behandelten Patientendaten ergab eine Mortalitätsrate von 0% bis 5% und eine Komplikationsrate zwischen 8% und 9% (Mulier et al. 2002). Obwohl es sich bei der RFA um eine sichere und im Falle eines vollständigen Tumorausprechens effektive Therapieform handelt, wird sie mit dem Risiko einer Tumorpersistenz in der behandelten Läsion assoziiert (Mazzaferro et al. 2004).

Die meisten HCC-Läsionen sind stark vaskularisiert und werden gut arteriell versorgt, was sich vaskuläre Therapieansätze wie die transarterielle Embolisation (TAE), die Chemoperfusion (TAC) und die Chemoembolisation (TACE) zu nutzen machen. Es sind die am häufigsten angewendeten Behandlungsformen für HCCs, die inoperabel sind oder mit perkutanen Techniken nicht effektiv behandelt werden können (Bruix et al. 2004, Llovet et al. 2002b, Llovet, Bruix 2003, Llovet, Bruix 2004). Die Embolisationsagenzien können allein (Embolisation) oder als eine selektive intraarterielle Chemotherapie vermischt mit Lipiodol appliziert werden (Chemoembolisation). Im Allgemeinen werden hierfür die Wirkstoffe Doxorubicin, Mitomycin oder Cisplatin verwendet.

---

Durch die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße kommt es zur ischämischen Nekrose der Tumoraläsionen, während das normale Leberparenchym über die portalvenöse Perfusion weiter ausreichend versorgt wird. Trotz der theoretisch permanenten Gefäßokklusion durch die verwendeten Embolisationsmaterialien wie z.B. Polyvinylalkoholpartikel, wird das arterielle Gefäßsegment bei repetitiver Therapie wieder eröffnet vorgefunden, was einer Kollateralenbildung entgegenwirkt.

Die Kombination von Embolisation und Zytostatikagabe hat den Vorteil, dass zum einen die Konzentration der Chemotherapeutika im Tumorgewebe erhöht wird und dabei die systemischen Nebenwirkungen minimiert werden können. Zum anderen bewirkt das hypoxische Milieu eine Wirkungsverstärkung der verwendeten Zytostatika.

Verglichen mit einer konservativen Behandlung konnte in zahlreichen Studien ein Überlebensvorteil für die Patienten nachgewiesen werden (Cheng et al. 2008, Helmberger et al. 2007, Llovet, Bruix 2003, Vogl et al. 2009). Von Bedeutung ist auch hier die Auswahl von Patienten, die am meisten von einer TAE oder TACE profitieren. Die besten Ergebnisse werden bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion und asymptomatischen multifokalen Tumoren ohne Gefäßinvasion und extrahepatische Manifestation erzielt (Llovet et al. 2002b, Llovet, Bruix 2004). Das 5- und 7-Jahresüberleben beträgt 26% bzw. 16%, wobei die zugrunde liegende Lebererkrankung, das Tumorstadium und der AFP-Wert unabhängige prognostische Faktoren darstellen (Takayasu et al. 2006).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung steht das mögliche behandlungsinduzierte Leberversagen dem Überlebensvorteil gegenüber. Patienten im Okuda-Stadium I haben nach einer TACE in Kombination mit PEI einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten die ausschließlich mit TACE behandelt werden (Becker et al. 2005). Eine adjuvante Therapie mit TACE führt zudem postoperativ zur einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit Risikofaktoren für einen Residualtumor (Ren et al. 2004).

Abschließend ist zu bemerken, dass eine Chemoembolisation so selektiv wie möglich durchgeführt werden sollte, um das tumorumgebende Leberparenchym zu schonen. Zudem sind oftmals mehrere Sitzungen erforderlich, um Tumorresiduen oder Läsionen mit mehreren versorgenden Gefäßen zu behandeln. Das Verfahren ist grundsätzlich sicher, allerdings leiden bei unselektivem Ansatz bis zu zwei Drittel der Patienten an Symptomen des Postembolisationsyndroms, welches durch Fieber, Bauchschmerzen und Übelkeit charakterisiert ist (Chan et al. 2002).

---

Zu den vaskulären Verfahren der lokoregionären Tumorablation des HCC gehört neben der TACE die intraarterielle Yttrium<sup>90</sup>-Radiotherapie oder Radioembolisation. Hierbei handelt es sich um einen minimal-invasiven Eingriff, bei dem gezielt radioaktive Mikrosphären in die tumorversorgenden Gefäße appliziert werden (Sato et al. 2006).

Auch bei dieser Technologie wird die duale Blutversorgung der Leber als Vorteil genutzt. Normales Lebergewebe bezieht mehr als 70% seiner Blutversorgung aus dem Portalvenensystem, während Tumorgewebe vorwiegend arteriell versorgt wird. Eingebettet in die Tumorarteriolen, emittieren die mit Yttrium<sup>90</sup> imprägnierten Mikrosphären hohe Energien mit geringer Reichweite selektiv an den Tumor. Derzeit verwendete Mikrosphären bestehen aus Glas oder Kunstharz und messen 20 bis 60 µm im Durchmesser (Salem, Hunter 2006).

Klinische Untersuchungen der Radioembolisation zur palliativen Behandlung von inoperablem HCC ergaben, dass die Therapie einen potentiellen Überlebensvorteil bei geringer Toxizität bietet. Zudem konnten bei Patienten mit eingeschränkter hepatischer Reserve und Pfortaderthrombose, die von den meisten therapeutischen Optionen ausgeschlossen waren, günstige Ergebnisse erzielt werden. Auch als Brückentherapie vor einer Lebertransplantation oder zum Tumor-Downstaging vor einer Resektion wurde die Yttrium<sup>90</sup>-Radioembolisation bereits erfolgreich eingesetzt (Goin et al. 2005a, Goin et al. 2005b, Kulik et al. 2005, Kulik et al. 2008).

Neben den oben genannten Möglichkeiten zur lokoregionären Tumorablation stellt die CT-gesteuerte Brachytherapie (CTGB) eine Alternative zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms dar, die gegenüber thermischen und vaskulären Verfahren einige Vorteile bietet.

Unter CT-Fluoroskopie werden Applikatoren in der Tumoraläsion positioniert, um anschließend eine Einzeldosisbestrahlung mit Iridium<sup>192</sup> in Afterloadtechnik (AL) durchzuführen. Während zum Beispiel bei der RFA oder der laserinduzierten Thermoablation (LITT) thermosensible Strukturen wie die Hepatikusgabel gefährdet sind oder eine Kontraindikation darstellen, wird dies bei der CTGB durch exakte Dosimetrie vermieden.

Im Gegensatz zur RFA, bei der bei einer Tumorgröße über 5 cm die Gefahr einer Tumorpersistenz besteht (Mazzaferro et al. 2004), hat die CTGB einen nachhaltigen Effekt auf das Tumorgewebe, weshalb meist nur eine einzeitige Behandlung erforderlich ist (Brenner 1997, Dale, Jones 1998, Imamura et al. 2006).

Eine weitere Rolle spielen die sich bei thermoablativen Verfahren nachteilig auswirkenden Kühleffekte durch benachbarte oder den Tumor infiltrierende große Gefäße (Berber et al. 2005). Nicht nur im Lebergewebe ist es gelungen, diese Einschränkungen thermoablativer

---

Verfahren mit der CTGB zu umgehen (Kolotas et al. 2007, Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2004a)

Bei der derzeit als Methode der Wahl etablierten transarteriellen Chemoembolisation, die oftmals auch in Kombination mit thermoablativen Verfahren angewandt wird (Cheng et al. 2008, Helmberger et al. 2007, Llovet, Bruix 2003, Vogl et al. 2009), werden 3-Jahres-Überlebensraten bis 47% erreicht (Vogl et al. 2009). Die Effektivität und Durchführbarkeit wird allerdings durch die Faktoren der fortgeschrittenen Leberzirrhose und portalen Venenthrombose eingeschränkt.

Aktuelle Studien bestätigen, dass die CTGB eine effektive und sichere Methode zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HCC ist, auch wenn sich bei den meisten von ihnen eine Leberzirrhose findet (Ricke et al. 2002, Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004b, Ricke 2004, Ricke et al. 2010). Mohnike et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 83 Patienten mit insgesamt 140 HCC-Läsionen. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Tumorprogress, als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und die lokale Tumorkontrolle festgelegt. Der Median für die Zeit bis zum Tumorprogress lag bei 10,4 Monaten, wobei dieser bei Patienten mit höheren CLIP- und BCLC-Scores signifikant früher eintrat.

Der Median für das Gesamtüberleben lag bei 19,4 Monaten nach Studieneinschluss. Auch hier ergab sich eine signifikante Abhängigkeit vom CLIP-Score. Betrug die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit einem Score von null 46,3 Monate, lag sie bei Patienten mit einem Score über drei bei 8,3 Monaten (Mohnike et al. 2010). Die zusätzlich durchgeführte Matched-Pair-Analyse zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen hochsignifikanten Unterschied zugunsten der Brachytherapie im Vergleich zur konventionellen Behandlung (Mohnike et al. 2010).

Diese Ergebnisse weisen sowohl auf eine wachsende Bedeutung der CTGB als Standardtherapie bei inoperablem und fortgeschrittenem HCC, als auch für Bridging-Therapie bis zur Lebertransplantation hin.

Eine weitere wichtige Indikation für die Brachytherapie stellt die Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen dar. Trotz neuer Behandlungsmethoden beträgt das 5-Jahres-Überleben für das metastasierte kolorektale Karzinom nur 10% (Jemal et al. 2008).

Bei fortgeschrittenem Tumor ist das Ziel der Therapie, die Tumorlast zu reduzieren und den Tumorprogress zu stabilisieren oder zu verlangsamen. Mit der CTGB steht ein Therapieverfahren zur Verfügung, welches zu einer substantiellen Tumorreduktion führt, die Morbidität sowie die Mortalität der Patienten verringert und wiederholt angewandt werden kann (Ricke

---

et al. 2004b, Ricke et al. 2004c, Ricke et al. 2010). Eine Studie zur lokalen Tumorkontrolle nach Brachytherapie von kolorektalen Lebermetastasen wurde kürzlich von Ricke et al. durchgeführt. Die lokale Rezidivrate lag bei 25% für alle 199 behandelten Läsionen und bei weniger als 5%, wenn eine Dosis von mindestens 25 Gy erreicht wurde (Ricke et al. 2010). Die Daten sind vergleichbar mit Ergebnissen nach R1-Resektionen und Nachresektionen aus Studien, in denen die Patienten chirurgisch behandelt worden sind (Welsh et al. 2008).

### **1.3.3 Systemische Therapie**

Herkömmliche systemische Chemotherapien haben sich beim HCC als unwirksam herausgestellt. Die aktivsten Substanzen *in vitro* und *in vivo* per Chemoembolisation sind Doxorubicin und Cisplatin. Etwa 10% der Patienten zeigen bei systemischer Anwendung ein teilweises Tumoransprechen, einen Überlebensvorteil bringt aber keiner der Wirkstoffe. Als ebenso unwirksam haben sich Hormontherapien wie Flutamid und Tamoxifen oder Interferon und Octreotid erwiesen (Palmer et al. 2004). Thalidomid kann bei einem Teil der Patienten mit kleiner Tumorlast zu einer akuten Tumorlyse führen, dieser Effekt ist allerdings sehr variabel (Chiou et al. 2006).

Vielversprechende Ergebnisse präsentierten Studien über den Multikinase-Inhibitor Sorafenib, der in Mausmodellen das Wachstum von Lebertumoren hemmt und in hohen Dosen sogar Regressionen induziert (Liu et al. 2006). Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium sprachen nur zu einem kleinen Teil auf die Therapie mit Sorafenib an, eine plazebo-kontrollierte Studie mit fortgeschrittenen und inoperablen Fällen demonstrierte jedoch ein um drei Monate verlängertes Überleben (Llovet et al. 2007, Llovet, Bruix 2008, Llovet, Bruix 2009).

## **1.4 Zielsetzung**

Im Gegensatz zu anderen Tumoren mit hoher Prävalenz wie dem kolorektalen Karzinom oder Mammakarzinom sind bisher nur wenige Interventionsmöglichkeiten für die Behandlung des HCC sorgfältig untersucht worden. Während über diese Tumorentitäten tausende kontrollierte Studien veröffentlicht wurden, sind es beim HCC weniger als hundert (Llovet, Bruix 2003, Lopez et al. 2006).

Der fehlende Konsens über eine standardisierte Klassifikation führt zu einer großen Heterogenität der Einschlusskriterien, wodurch Vergleiche, Analysen und die Interpretation von Studienergebnissen erschwert werden. Nichtsdestotrotz besteht angesichts der Häufigkeit und Letalität dieser Erkrankung eine Notwendigkeit für die Durchführung von klinisch kontrol-

---

lierten Studien, um die Möglichkeiten neuer Interventionsmöglichkeiten für die Behandlung von Patienten ausnutzen zu können.

Mit dieser Zielsetzung wird an der Klinik für diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin der Otto-von-Guericke-Universität seit September 2006 eine Phase-III-Studie zum Vergleich der Effektivität CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei inoperablem HCC durchgeführt. Diese schließt sowohl Patienten in frühen Stadien als auch solche mit fortgeschrittenem HCC ein.

Gegenstand dieser Arbeit ist [eine Interimsanalyse zur endgültigen Berechnung der Fallzahl der Studie](#). Diese soll als Grundlage für die Entscheidung über eine Ausdehnung der Studie auf mehrere Zentren zur Verbesserung der Patientenrekrutierung dienen.

Die bisher vorliegenden Daten wurden hinsichtlich des primären Endpunktes nicht mehr beherrschbarer Progress sowie den sekundären Endpunkten Progress und Gesamtüberleben ausgewertet. Ein weiterer Schwerpunkt war die Analyse der Lebensqualität die, wie im Falle dieser Studie für Patienten mit einem inoperablen Tumor, von besonderem Interesse ist.

---

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Phase-III-Therapiestudie, die seit September 2006 in der Klinik für diagnostische Radiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt wird. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Magdeburg im Mai 2006 vorgelegt und befürwortet. Der Antrag und die Befürwortung der Kommission zur Durchführung der Studie sind in Anhang 1 und Anhang 2 beigefügt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zum lokal nicht mehr beherrschbaren Progress. Sekundäre Endpunkte sind Progress und Gesamtüberleben.

Vor dem Einschluss in die Studie erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung der Patienten durch einen Arzt. Alle Patienten haben der Teilnahme schriftlich mittels Einwilligungserklärung zugestimmt. Das Aufklärungsblatt, welches die Patienten zur besseren Verständlichkeit erhalten haben, sowie die Einwilligungserklärung sind in Anhang 4 bzw. in Anhang 5 beigefügt.

Um zu überprüfen, ob ein potentieller Studienpatient alle Einschlusskriterien erfüllt und sich für die zu untersuchenden Therapiemethoden eignet, wurde ein Tumor-Staging durchgeführt. Dieses umfasste ein CT des Thorax und des Abdomens sowie umfangreiche Laboruntersuchungen (Anhang 3). Bestand der Verdacht auf Knochenmetastasen, erfolgte eine Skelettszintigraphie. Anschließend erfolgte die Randomisation des Patienten für einen der beiden möglichen Therapiearme.

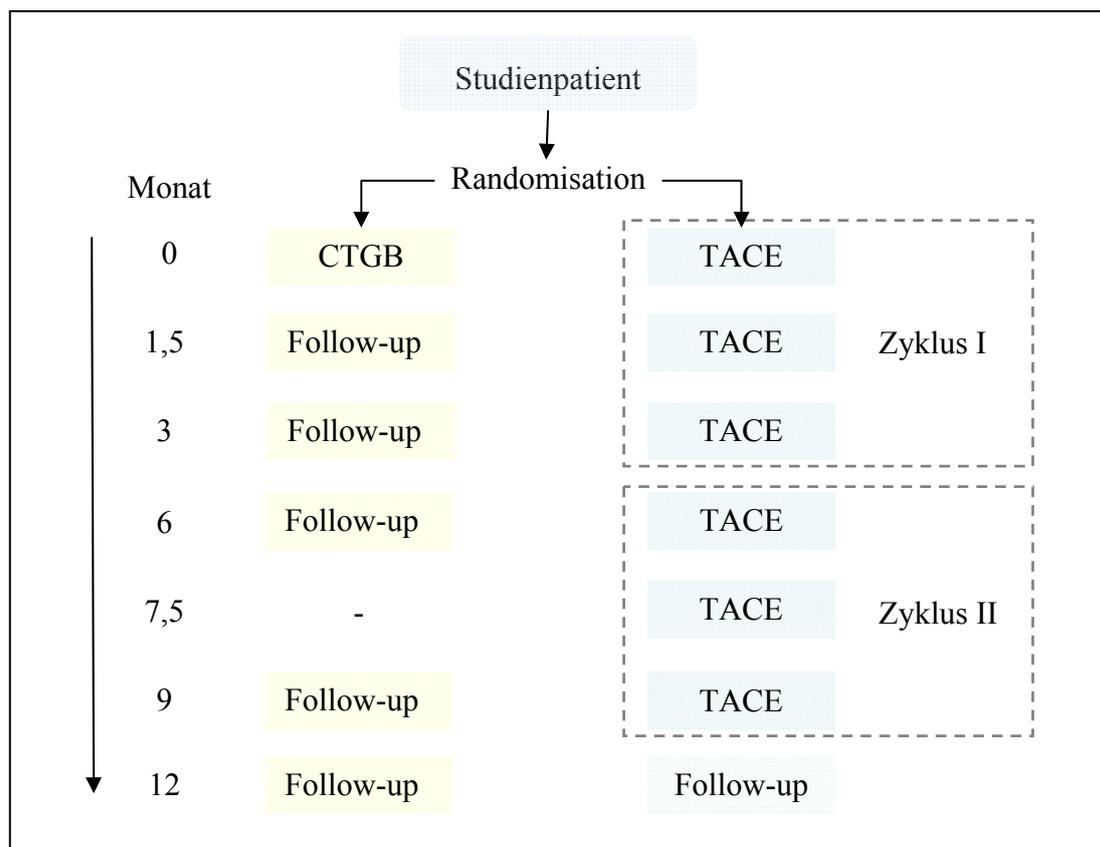
Verglichen wurden die transarterielle Chemoembolisation und die CT-gesteuerte Brachytherapie bei Patienten mit inoperablem hepatozellulären Karzinom. Die Lebensqualität der Patienten sollte mit einem standardisierten Fragebogen dokumentiert werden.

Die Patienten in der Behandlungsgruppe „TACE“ erfuhren die transarterielle Applikation von Doxorubicin und Cisplatin in Lipiodol im Verhältnis 1:1 in 6-wöchigen Abständen über 3 Monate. Danach folgte eine Therapiepause und anschließende Wiederholung des Zyklus wie in Abbildung 3 dargestellt, wobei von diesem Schema auch abgewichen werden konnte, wenn der Tumor sich im Verlauf als nicht weiter oder zu schnell progredient herausstellte.

Bei den für eine Afterload-Therapie randomisierten Studienpatienten wurde eine CT-gesteuerte Brachytherapie mit einer tumorumschließenden Dosis von 15 Gray durchgeführt.

---

Abbildung 3 Studienablauf mit Therapie und Nachsorge



Quelle: Eigene Abbildung

### 2.1.1 Dokumentation

Sämtliche Befunde, Begleiterscheinungen und gemäß Studienprotokoll erhobene Daten wurden in Case-Report-Forms dokumentiert (Anhang 3).

Zusätzlich wurden die Patientendaten in einer Datenbank (Asena) erfasst, um das Studienmonitoring und die biometrische Auswertung zu unterstützen. Dieses Vorgehen sollte zu einer kontinuierlichen Kontrolle der Daten sowie deren Vollständigkeit beitragen.

### 2.1.2 Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem EQ-5D-Fragebogen mit Beginn der ersten Behandlung alle drei Monate erfasst. Bei dem in Anhang 6 beigefügten EQ-5D handelt es sich um einen von der EuroQol Group entwickelten, standardisierten und international verwendeten Fragebogen zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes der Patienten. Die EuroQol Group ist ein internationales Netzwerk interdisziplinärer Forscher, welches sich seit

1987 die Entwicklung eines Instruments für eine standardisierte Bewertung von Gesundheit zum Ziel gemacht hat (Brooks 1996, The EuroQol Group (eds.) 1990).

Der EQ-5D ist zur selbständigen Vervollständigung durch den Befragten konzipiert und eignet sich sowohl für Umfragen per Post, in Kliniken, am Telefon oder direkte Befragungen. Fünf Dimensionen von Gesundheit (Mobilität, Fähigkeit, sich selbst zu versorgen, übliche Aktivitäten, Schmerzen und Beschwerden, Angst und Depression) werden erfasst. Jede Dimension beinhaltet drei Stufen: keine Probleme, einige Probleme, ernsthafte Probleme. Der Befragte soll für jede Dimension das am ehesten Zutreffende auswählen.

Die Auswahl ergibt eine einstellige Zahl, die die Stufe für die jeweilige Dimension wiedergibt. Die Zahlen der fünf Dimensionen werden in einer fünfstelligen Zahl kombiniert, die den Gesundheitsstatus des Befragten widerspiegelt. Zur Vereinfachung eines Vergleiches der Lebensqualität hat die EuroQol Group ein Verfahren entwickelt, die fünf Dimensionen des Gesundheitsstatus in einer einzigen Zahl auszudrücken. Diese sogenannte Time-Trade-Off-Methode (TTO) wurde ebenfalls auf die Lebensqualität angewandt um das Ergebnis bei der Auswertung zu nutzen.

Außerdem soll der zum Zeitpunkt des Ausfüllens bestehende Gesundheitszustand vom Patienten anhand einer visuellen Analogskala eingeschätzt werden. Hier wird die vom Befragten selbst eingeschätzte Gesundheit auf einer Skala mit den Endpunkten „denkbar bester Gesundheitszustand“ und „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ festgehalten. Insgesamt 243 mögliche Gesundheitszustände können so definiert werden.

Die Fragebögen wurden entweder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder eines ambulant durchgeführten Follow-up ausgefüllt. Hat sich weder das eine noch das andere zum erforderlichen Zeitpunkt ergeben, sind die Fragebögen von den Patienten telefonisch beantwortet worden.

### **2.1.3 Follow-up**

Alle rekrutierten Patienten erhielten eine engmaschige Nachkontrolle in Form eines Follow-up nach 6 Wochen, 3, 6, 9 und 12 Monaten. Das Follow-up umfasste eine computertomographische Untersuchung für die TACE-Patienten und eine MR-tomographische Untersuchung für die AL-Patienten. Des Weiteren erfolgte eine Laborkontrolle der Parameter Kreatinin, Bilirubin, ALAT, ASAT, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Cholinesterase, GLDH, Albumin, AFP, TSH sowie der Gerinnungsparameter und des Blutbildes. Dieses Prozedere diente der adäquaten Einschätzung des allgemeinen Verlaufs und des Therapieansprechens. Für eine

---

solche Beurteilung wurden während des gesamten Studienverlaufs die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verwendet, die eine Standardmethode definieren, um radiologische Beobachtungen in quantitative und statistisch verwertbare Aussagen zu überführen (Miller et al. 1981, Therasse et al. 2000).

#### **2.1.4 Einschlusskriterien**

Der Einschluss in die Studie erfolgte, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- 1) Nachweis eines primären HCC  
(bei AFP-Anstieg > 400 ng/ml und eindeutiger Bildgebung durch zwei unabhängige Verfahren ohne, sonst mit histologischer Sicherung),
- 2) MR- oder computertomographisch messbare Läsion,
- 3) Nicht resektable Läsion oder Kontraindikation gegen Resektion,
- 4) Karnofsky-Index > 70%,
- 5) Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen,
- 6) Adäquate Knochenmarkfunktion  
(Leukozyten > 3,0 Gpt/l, Thrombozyten > 50 Gpt/l),
- 7) Bilirubin < 51 µmol/l,
- 8) Adäquate Kontrazeption für die Dauer der Therapie sowie mindestens 6 Monate danach (nur für prämenopausale Patientinnen),
- 9) Schriftliche Einwilligung des Patienten.

#### **2.1.5 Ausschlusskriterien**

Ein Einschluss in die Studie war nicht möglich für Patienten, die eins der folgenden Kriterien erfüllten:

- 1) Pfortaderthrombose auf der Tumorseite,
  - 2) Extrahepatische Metastasen,
  - 3) Diffus infiltrierende HCC-Manifestation mit mangelhafter Abgrenzbarkeit in der CT,
  - 4) Stadium C nach der Child-Pugh-Klassifikation,
-

- 5) Weitere unbehandelte primäre maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom oder Carcinoma in situ der Cervix uteri),
- 6) Allgemeine Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie,
- 7) Immunsupprimierte oder HIV-seropositive Patienten,
- 8) Aktive Infektion (nach Einschätzung des Untersuchers),
- 9) Schwere, vorbestehende Neuropathie bzw. Platinallergie,
- 10) Schwangerschaft und Stillzeit,
- 11) Psychiatrische Erkrankung,
- 12) Unvermögen, an regelmäßigen Nachuntersuchungen teilzunehmen.

## **2.2 Patienten**

Vom Studienbeginn im September 2006 bis zur Zwischenanalyse der Daten im März 2008 wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. 17 Patienten wurden in den Behandlungsarm „Brachytherapie“ randomisiert, während 19 Patienten für „TACE“ randomisiert wurden. Die für die Studie rekrutierten Patienten befanden sich primär entweder in chirurgischer oder internistischer Behandlung. Sofern ihr HCC wegen einer für eine Leberresektion unvorteilhaften Lokalisation einer Operation nicht zugänglich war, erfolgte in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Kliniken für Gastroenterologie und Chirurgie die Evaluation für eine lokal-ablative Behandlung des Karzinoms.

## **2.3 Therapieverfahren**

Seit der Etablierung der TACE als Behandlungsmethode für intrahepatische Tumoren Ende der siebziger Jahre, hat sie sich zu einer der häufigsten Therapien für inoperable HCCs entwickelt (Yamada et al. 1983). In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass TACE das Überleben der Patienten verlängern kann (Camma et al. 2002, Llovet et al. 2002b, Llovet, Bruix 2003, Lo et al. 2002). Da es jedoch keine Standardtherapie für inoperable HCCs gibt, bedarf es der Entwicklung weiterer Therapiemodalitäten. Insbesondere sollten neue Verfahren auch in Fällen anwendbar sein, die für TACE eine Kontraindikation darstellen (Bruix et al. 2001, Bruix, Llovet 2002, Llovet et al. 1999a).

Als technische Grenzen der Chemoembolisation und anderer perkutanen Verfahren sind unter anderem die Begrenzung der Tumorgröße auf fünf Zentimeter, Kühlungseffekte durch nahe

---

gelegene Gefäße sowie eine starke Tumorperfusion und die Nähe zum Leberhilum zu nennen (Pech et al. 2004, Rhim 2003).

Um diese zu überwinden, wurde eine Technik zur Hochdosisbestrahlung von Lebertumoren mit dem Afterload-Verfahren entwickelt. Hierbei wird nach CT-gesteuerter Platzierung von Applikatoren die Iridium<sup>192</sup>-Quelle direkt in die Tumorkläsion eingebracht. Die viel versprechenden Ergebnisse vergangener Studien gaben nun den Anlass, diese Therapiemethode mit der gut untersuchten TACE als Goldstandard zu vergleichen (Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2004b, Ricke et al. 2005, Ricke et al. 2010). Insbesondere sollte auch der Lebensqualität im Verlauf der Behandlung und Nachbeobachtung Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Daraus resultierte eine fundierte Fallzahlplanung, auf deren Basis die Studie zu einem multizentrischen Vorhaben ausgeweitet werden sollte.

### **2.3.1 Transarterielle Chemoembolisation**

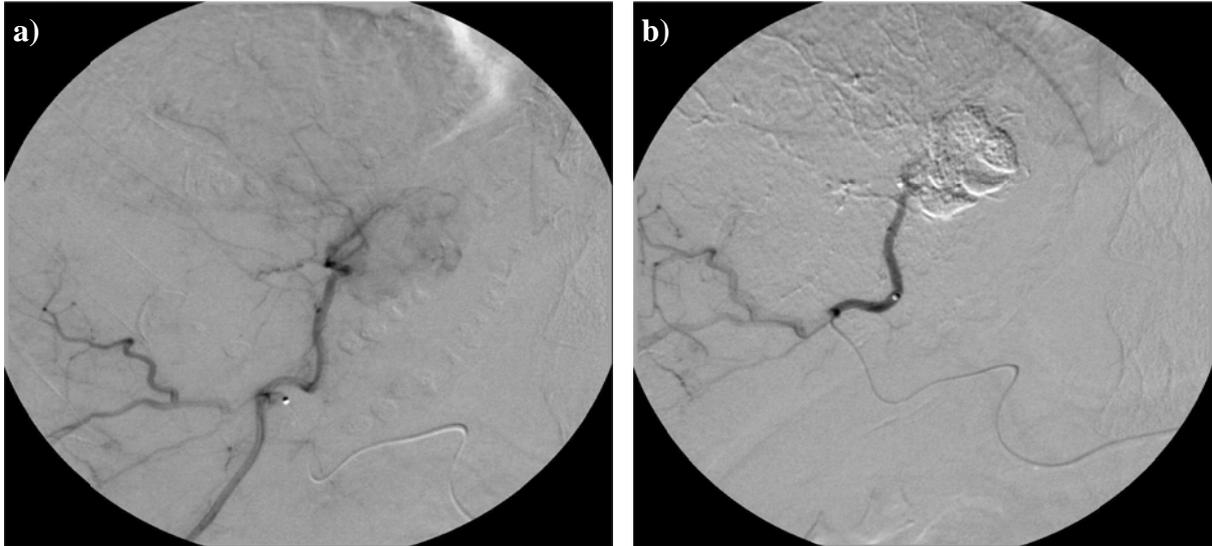
#### **2.3.1.1 Behandlungsschritte**

Vor der Durchführung der TACE wurden Größe und Ausdehnung der Tumorkläsion prätherapeutisch mittels Kontrastmittel-CT bestimmt, zudem wurden so Wachstumsmuster und eine eventuelle makroskopische Gefäßinvasion der Pfortader beurteilt.

In Lokalanästhesie erfolgte eine retrograde Punktion der rechten A. femoralis mittels Seldinger-Technik (Seldinger 1953). Nach Einführen einer 5F-Katheterschleuse wurde der Truncus coeliacus angiographisch dargestellt, daran schloss sich die Sondierung der A. hepatica propria an. Die Wahl des jeweils durch den Operateur verwendeten Katheters richtete sich nach der Gefäßanatomie des Patienten. Die Angiographie diente sowohl zur Feststellung von Gefäßvarianten der Leberarterien und zur Identifizierung der tumorversorgenden Gefäße als auch zur Erfassung der Tumolvaskularisation, dem sogenannten Tumorblush wie in Abbildung 4 dargestellt. Zudem erfolgte mit diesem Vorgang direkt vor der Embolisation eine letzte Darstellung der V. portae zum Ausschluss einer Pfortaderthrombose.

---

Abbildung 4 Digitale Subtraktionsangiographie a) vor und b) nach Embolisation, weibliche Patientin, 67 Jahre, LTYX-Liste, TACE als Bridging, Herd in Segment 7



*Quelle: Eigene Abbildung*

Nachdem der Katheter möglichst selektiv in die tumorversorgende Arterie vorgeschoben wurde, erfolgte die Injektion des Embolisates. Die Menge des applizierten Doxorubicin und Cisplatin im gleichen Verhältnis in Lipiodol emulgiert richtete sich nach Größe und Vaskularisation der Tumoreläsion. In der abschließenden angiographischen Darstellung wurde kontrolliert, ob es durch die Embolisation zu einer Reduktion oder zur Stase der Tumordurchblutung gekommen war.

Postinterventionell wurde die Punktionsstelle mit einem Druckverband versorgt, der nach 24 Stunden entfernt wurde. Die Beurteilung der Lipiodoleinlagerung wie sie beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt ist, ereignete sich am Folgetag in einem nativen CT, das zusammen mit dem Befund bei der Intervention auch Grundlage für die weitere Therapieplanung war.

Abbildung 5 CT nach TACE, weibliche Patientin, 67 Jahre, LTYX-Liste, TACE als Bridging, Herd in Segment 7



*Quelle: Eigene Abbildung*

Die Patienten erhielten drei Chemoembolisationen in 6-wöchigem Abstand mit einer anschließenden Pause von drei Monaten. Je nach Ansprechen des Patienten auf die Therapie konnten sich weitere Zyklen anschließen. Das weitere Vorgehen wurde in einem Restaging nach der dreimonatigen Pause mit erneuter Bildgebung und Laborkontrolle des Patienten evaluiert. Bei gutem Ansprechen und Befundkonstanz, war gegebenenfalls schon vor Abschluss des Zyklus eine Therapiepause gerechtfertigt.

### **2.3.1.2 Komplikationen und Nebenwirkungen**

Die am häufigsten auftretende unerwünschte Wirkung nach einer TACE ist das Postembolisationssyndrom, bestehend aus vorübergehenden Bauchschmerzen, Fieber sowie Erbrechen und Übelkeit. Typischerweise geht es mit einer Erhöhung der Transaminasen einher.

Als Ursache und auch als Indikator der Effektivität der Behandlung wird zum einen die Nekrose des Tumorgewebes angeführt (Bismuth et al. 1992). Neuere Studien deuten jedoch an, dass das Syndrom mit dem Untergang von normalem Leberparenchym assoziiert und daher eher als Nebenwirkung zu sehen ist (Paye et al. 1999).

Weitere Nebenwirkungen entstehen auf dem Boden einer ischämischen Schädigung von normalem Lebergewebe, die zum Abfall der Leberfunktion oder sogar zum Leberversagen führen kann. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Leberzirrhose oder hohem Punktwert in der Child-Klassifikation. Chan et al. berichten in ihrer Studie über eine Dekompensation der Leberfunktion bei 20% der Patienten. Prognostische Faktoren waren hohe Dosen Cisplatin, hohe

Bilirubin-Werte, ein erniedrigter Quick-Wert wie auch eine fortgeschrittene Zirrhose (Chan et al. 2002).

Durch eine bakterielle Besiedlung des nekrotischen Tumorgewebes kann es zu Abszessen in Leber und Schäden an den extrahepatischen Gallenwegen kommen. Eine Studie, die dies untersucht hat, fand diese Komplikationen in 4,6% der behandelten Fälle (Tarazov et al. 2000).

Eine weitere mit TACE assoziierte Komplikation ist die gastrointestinale Blutung, die auf dem Boden von gastro-duodenalen Ulzerationen entsteht. Eine retrospektive Studie führt als mögliche Ursache den Rückfluss von Embolisat-Partikeln in die A. gastrica dextra oder sinistra an. Außerdem werden Gefäßvariationen und Stressulzera als Grund angenommen. Von 280 in einer Studie untersuchten Patienten entwickelten 5,3% nachweislich Ulzera oder Erosionen (Leung et al. 2005).

Die bei den meisten TACE-Patienten vorbestehende Leberzirrhose stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer renalen Dysfunktion dar. Die mit der portalen Hypertension einhergehende Vasodilatation führt über eine Aktivierung des RAAS-Systems zu einer verringerten renalen Perfusion und ist so mit der Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms assoziiert. Des Weiteren wird eine toxische Wirkung von Mediatoren, die aus den nekrotischen Tumorzellen freigesetzt werden sowie die Anwendung von nephrotoxischen Substanzen wie Cisplatin als Ursache diskutiert. Studien, die das irreversible Nierenversagen nach TACE-Behandlungen untersucht haben, berichten Zahlen von 0% bis 13% (Marelli et al. 2007).

## **2.3.2 CT-gesteuerte Brachytherapie (CTGB)**

### **2.3.2.1 Behandlungsschritte**

Die Positionierung der Brachytherapiekatheter erfolgte mittels CT-Fluoroskopie. In Lokalanästhesie erfolgte die Punktion der Tumoreläsionen in der Seldinger-Technik mit einer Nadel, bevor über einen Führungsdraht nach Entfernung der Nadel eine Angiographieschleuse eingeführt wurde (Seldinger 1953). Über die Schleuse konnten die Brachytherapiekatheter eingebracht werden wie in Abbildung 6 dargestellt.

Es folgte die Akquisition eines 3D-Datensatzes zur Bestimmung der Beziehung von Katheterposition zur Tumorausdehnung mittels kontrastmittelgestützter CT in Atemanhaltetechnik. Die Katheterpositionen wurden als Koordinaten (x, y, z) mit anschließender Kodierung der Abstände zum Tumorrund anhand von Referenzpunkten in das verwendete Bestrahlungsplanungssystem eingegeben.

---

Unter idealen Bedingungen sollte die festgelegte tumorumschließende Dosis den Tumorrand um einige Millimeter übertreffen, um einen Sicherheitssaum zu erhalten. Je nach Katheterlage ergaben sich Referenzdistanzen von 1 - 2 cm zum Tumorrand. Die Anpassung der Zieldosis erfolgte durch Visualisierung der Isodosenlinien für jede Einzelschicht mit Rücksichtnahme auf die Eingabeparameter der Bestrahlungsplanungssoftware. Dosiserhöhungen im Tumorumfolumen, wie etwa bedingt durch die Lage der Katheter zueinander, wurden nicht begrenzt.

Abbildung 6 CT einer großen HCC-Läsion im linken Leberlappen mit den die Quelle führenden Kathetern



*Quelle: In Anlehnung an (Mohnike et al. 2009)*

Da die funktionelle Kapazität der Leber direkt proportional der Anzahl intakter Hepatozyten ist, ist das über der Toleranzschwelle bestrahlte Volumen der Leber entscheidend für das Auftreten einer strahleninduzierten Hepatitis (RILD) (Jackson et al. 1995). Um derartige Komplikationen zu verhindern, erfolgte die Festlegung, dass maximal ein Drittel der Leber mit höchstens 5 Gy als Einzeitdosis bestrahlt werden darf. Diese berücksichtigte die allgemein anerkannte chirurgische Zweidrittelresektion und die Feststellung, dass bei fraktioniertem Schema von einer Toleranzdosis der Leber von 30 Gy auszugehen ist (Daly, Kemeny 1986, Pack et al. 1962, Ricke et al. 2005).

Die Patienten erhielten nach der Kathetereinlage die oben beschriebene interstitielle Brachytherapie mit Iridium<sup>192</sup>. Im Anschluss erfolgten die Entfernung der Brachytherapieka-

theter und das Anlegen des Wundverbandes. Im Stichkanal wurde als blutstillende Einlage Gelfoam belassen. Am dritten posttherapeutischen Tag erhielten die Patienten eine MRT-Kontrolle um den Therapieverlauf zu dokumentieren und das Therapieansprechen zu beurteilen.

### **2.3.2.2 Komplikationen und Nebenwirkungen**

Bei den bisher veröffentlichten Studien sind bei allen Patienten nach der Intervention Erhöhungen der Leberenzyme ALAT und ASAT sowie des Bilirubins beobachtet worden. Der mittlere Anstieg betrug 249% bzw. 148%. Das Bilirubin zeigte im Durchschnitt einen Anstieg um 83%. Bei keinem der Parameter zeigte sich allerdings eine Korrelation mit dem bestrahlten Tumolvolumen oder der Lebervolumens, welches einer Dosis von mehr als 5 Gy ausgesetzt war (Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004c).

Geringfügige Komplikationen im Sinne von Übelkeit und Erbrechen werden nach der CT-gesteuerten Brachytherapie am häufigsten beobachtet, so wird berichtet, dass diese Nebenwirkungen bei 28% bzw. 32% der behandelten Patienten auftraten. Des Weiteren können mit der Leberpunktion assoziierte Blutungen auftreten, worüber in bis zu 11% der Fälle berichtet wird (Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004c).

Bei Tumorkläsionen, die eine enge Lagebeziehung zu sensiblen Strukturen wie dem Leberhilus aufweisen, kann es in einzelnen Fällen zu einer Obstruktion des Ductus choledochus durch ein postoperativ aufgetretenes Ödem der bestrahlten Region kommen (Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004b, Ricke et al. 2004c).

Arbeitsgruppen, die sich mit der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen durch Iod<sup>125</sup> oder ebenfalls durch Iridium<sup>192</sup> beschäftigt haben, berichteten ebenfalls über geringfügige Komplikationen wie Übelkeit und Erbrechen. Auch ihre Patienten zeigten einen Anstieg der Leberenzyme (Donath et al. 1990, Dritschilo et al. 1986).

Als weitere mögliche Komplikation nach Bestrahlung sei auf die in der Literatur häufig diskutierte strahleninduzierte Hepatitis oder radiation-induced liver disease (RILD) hingewiesen, welche ungefähr zwei Wochen bis vier Monate nach Bestrahlung der Leber auftreten kann (Shim et al. 2007).

Es handelt sich hierbei um ein Syndrom, welches durch anikterische Hepatomegalie, Aszites und Erhöhung der Leberenzyme, insbesondere der alkalischen Phosphatase, charakterisiert ist. Die pathologische Grundlage ist die Venenokklusionskrankheit, ähnlich der bei Knochenmarkstransplantation. Behandlungsmöglichkeiten stehen nur eingeschränkt zur Verfügung, im

---

schlimmsten Fall kommt es zu Leberversagen und Tod des Patienten (Lawrence et al. 1995). Über diese Komplikation wurde in jüngerer Zeit vorwiegend im Rahmen von Radioembolisationen berichtet (Lewandowski, Salem 2004, Murthy et al. 2005, Murthy et al. 2007). Im Zusammenhang mit CT-gesteuerter Brachytherapie ist sie noch nicht aufgetreten.

## **2.4 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Prof. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

### **2.4.1 Progress- und Überlebensdaten**

Zur Auswertung wurden alle Daten zunächst in eine Excel-Datenbank eingegeben und dann mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ausgewertet. Für die Analyse der Daten des primären Endpunktes nicht mehr beherrschbarer Progress und der sekundären Endpunkte Progress und Gesamtüberleben wurde die Kaplan-Meier-Methode für die univariate Überlebenszeitanalyse verwendet. Für einen Vergleich dieser Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz wurden der Log-Rank-Test und der Breslow-Test herangezogen.

Des Weiteren wurden sowohl die Progress- und Überlebensdaten der Randomisationsgruppen als auch des gesamten Patientenkollektivs hinsichtlich folgender Kovariablen betrachtet:

1. Geschlecht,
2. Alter bei 1. Intervention,
3. Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Studienverlauf,
4. Tumorursache Alkoholabusus,
5. Hepatitis-C-Infektion,
6. Listung auf Transplantationsliste,
7. Anzahl der Läsionen,
8. Größe der Tumorkläsion,
9. Verteilung der Läsionen bi- oder monolobulär,
10. Aszites,
11. TTO-Wert.

Der Beobachtungszeitraum wurde mit dem Datum der ersten Behandlung gestartet und erstreckte sich bis zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse.

---

### **2.4.2 Lebensqualität**

Für die Analyse der Lebensqualität wurden die beiden Randomisationsarme hinsichtlich der vom Fragebogen erfassten Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Aktivität, Schmerz und Angst/Depression verglichen. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Angaben auf der visuellen Analogskala und des zusammenfassenden TTO-Wertes. Das Follow-up für die Lebensqualität betrug zwölf Monate. Vor der ersten Intervention sowie alle drei Monate wurde ein Fragebogen beantwortet, so dass es insgesamt fünf Erhebungen gab. Es erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen für die Erhebungszeitpunkte mit Hilfe des nicht-parametrischen Tests nach Mann-Whitney.

Darüber hinaus wurden Messungen für jeweils einen Zeitpunkt durchgeführt, wobei einzelne Dimensionen hinsichtlich der oben genannten Kovariablen betrachtet wurden. Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe der multivariaten Tests nach Wilk's Lambda und Greenhouse-Geisser ausgewertet.

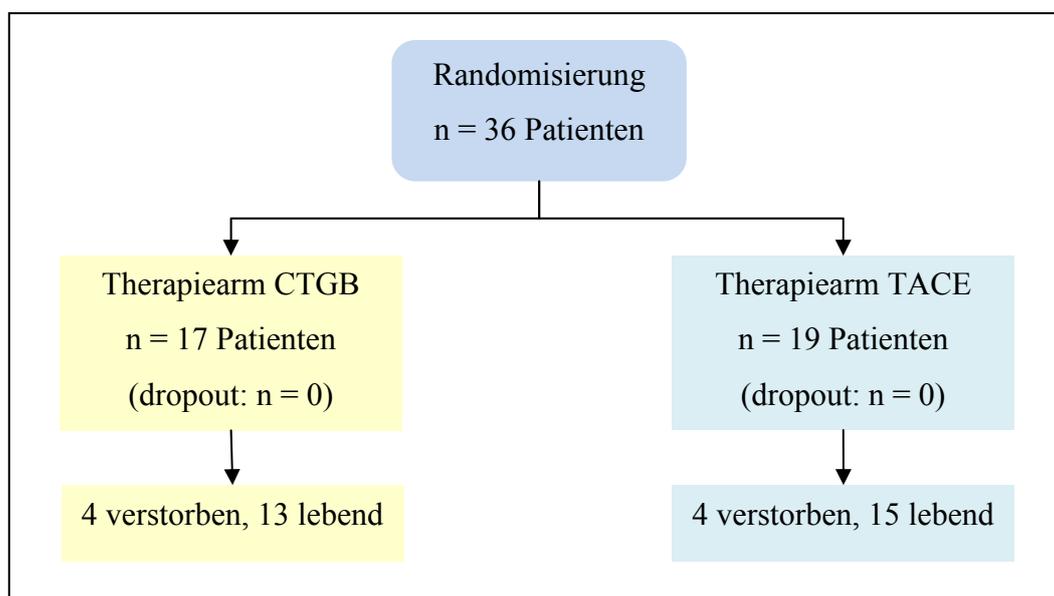
---

### 3 Ergebnis

#### 3.1 Patientencharakteristika

Von Beginn der Studie im September, 2006 bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlberechnung im März 2008, wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 17 Patienten für eine CT-gesteuerte Brachytherapie und 19 Patienten für eine transarterielle Chemoembolisation randomisiert, wie in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7 Flussdiagramm der in die Studie aufgenommenen Patienten



Quelle: Eigene Abbildung

Die wesentlichen Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt und werden im Folgenden in Bezug auf die *gesamte* Population der Studienpatienten erläutert.

Sieben der Studienpatienten waren weiblich und 29 männlich. Zum Zeitpunkt der ersten Intervention waren die Patienten durchschnittlich 69,6 Jahre alt (43,4 – 82,1 Jahre).

Bei 16 Patienten lag der vorhandenen Leberzirrhose ein langjähriger Alkoholabusus zugrunde, bei neun lag Patienten eine Hepatitis-C-Infektion vor. Ein Patient war mit Hepatitis C infiziert *und* hat zusätzlich Alkoholabusus in der Vergangenheit angegeben. Bei den zehn weiteren Patienten konnte keine genaue Ursache für das Tumorleiden gefunden werden (einer dieser Patienten gab an, beruflich mit Chemikalien gearbeitet zu haben).

Zeigten sich in der Bildgebung mehr als zwei HCC-Läsionen, so wurde der Tumor als multi-lokulär klassifiziert, was zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei 16 Patienten der Fall war. Die übrigen 20 Patienten hatten bei Studienbeginn bis zu zwei Tumorkläsionen.

Bei 15 Patienten waren die Tumorerkrankungen auf beide Leberlappen verteilt, während bei 21 Patienten nur ein Leberlappen befallen war. Der Durchmesser der Tumorerkrankungen betrug durchschnittlich 4,7 cm (1 – 14 cm).

Neun Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen schmalen Aszitesraum in der Bildgebung auf, bei den restlichen Patienten ließ sich kein Aszites feststellen.

Tabelle 2 Patientencharakteristika in der CTGB- und TACE-Gruppe

Merkmal	CTGB (n=17)		TACE (n=19)		Gesamt (n=36)	
	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.	Abs.	Rel.
Geschlecht männlich	13	76,5%	16	84,2%	29	80,6%
Durchschnittliches Alter bei der ersten Intervention	73,4	N/A	66,2	N/A	69,6	N/A
C2-Abusus	6	35,3%	10	52,6%	16	44,4%
Hepatitis C	6	35,3%	3	15,8%	9	25,0%
C2-Abusus <i>und</i> Hepatitis C	1	5,9%	0	0,0%	1	2,8%
Multilokuläres HCC	7	41,2%	9	47,3%	16	44,4%
HCC auf beiden Leberlappen	5	29,4%	10	52,6%	15	41,7%
Durchschnittlicher Durchmesser der Tumorerkrankungen (cm)	5,0	N/A	4,4	N/A	4,7	N/A
Aszites	6	35,3%	3	15,8%	9	25,0%
Tx-Liste	0	0,0%	5	26,3%	5	13,9%
Child A	11	64,8%	11	57,9 %	22	61,1%

Quelle: Eigene Tabelle

Die relative Verteilung ausgewählter Patientencharakteristika auf die Therapiearme wird im Folgenden unter Bezugnahme auf Tabelle 2 skizziert.

In der CTGB-Gruppe gaben 35,3% der Patienten einen C2-Abusus in der Vergangenheit an, während dies bei 52,6% der TACE-Gruppe der Fall war. Der Vergleich der Hepatitis-C-Infektionen ergab in der CTGB-Gruppe eine Infektion bei 35,3% der Patienten gegenüber 15,8% bei den TACE-Patienten. Ein multilokuläres HCC lag bei 41,2% bzw. 47,3% der CTGB- bzw. TACE-Patienten vor. Ein HCC in beiden Leberlappen hatten 29,4% der CTGB- und 52,6% der TACE-Patienten. Während im Brachytherapiearm kein Patient für eine Transplantation gelistet war, erfüllten 26,3% der TACE-Patienten die Kriterien für eine Aufnahme auf die Transplantationsliste. Voraussetzung für den Studieneinschluss waren das Stadium A

oder B in der Child-Pugh-Klassifikation, wobei 64,8% der CTGB-Patienten mit Child A eingestuft wurden, während in der TACE-Gruppe 57,9% in dieses Stadium fielen.

## **3.2 Interventionen**

### **3.2.1 CT-gesteuerte Brachytherapie**

Von den 17 Patienten, die für eine CT-gesteuerte Brachytherapie mittels Afterload-Verfahren randomisiert worden sind, erhielten sieben Patienten eine CTGB, sechs Patienten zwei CTGBs und vier Patienten eine dreimalige Behandlung durch CTGB. Zur mehrfach durchgeführten Brachytherapie kam es bei Patienten mit neu aufgetretenen, behandlungsbedürftigen Tumoren.

Bei einer Intervention wurden durchschnittlich zwei Segmente punktiert (1 – 3). Bei den insgesamt im Beobachtungszeitraum durchgeführten 31 Brachytherapien wurden 114 Katheter platziert, wobei im Durchschnitt vier pro Intervention verwendet wurden (1 – 7). Die durchschnittliche Bestrahlungszeit betrug 23,2 Minuten (4 – 54).

Bei einem Patienten trat nach Brachytherapie eine schwerwiegende Komplikation in Form einer Blutung nach Katheterzug auf. Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient einen intrahepatischen Abszess, der drainiert und antibiotisch behandelt wurde. Im weiteren Verlauf erholte sich der Patient wieder und lebte noch neun weitere Monate, bis er an den Folgen eines intrahepatischen Progresses verstarb. Ähnliche Komplikationen nach Leberpunktion wurden auch in anderen Studien beschrieben (Mohnike et al. 2009, Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2004b, Ricke et al. 2004c, Ricke et al. 2010).

Als einzige weitere Komplikation trat bei einem Patienten ein Kapselhämatom nach Leberpunktion auf. Das Hämatom bildete sich selbständig zurück und bedurfte keiner Behandlung.

### **3.2.2 Transarterielle Chemoembolisation**

Bei der transarteriellen Chemoembolisation handelt es sich prinzipiell um ein mehrzeitiges Verfahren. Aus diesem Grunde wurden in diesem Randomisationsarm deutlich mehr Interventionen durchgeführt, als im Brachytherapie-Arm.

Von den 19 Patienten, die mit TACE behandelt worden sind, erhielten zwei Patienten lediglich eine Intervention. Bei beiden Patienten war ein nicht beherrschbarer Tumorprogress verantwortlich dafür, dass sie bereits nach der ersten Behandlung verstorben sind.

Bei insgesamt 76 durchgeführten Interventionen erhielten die Patienten durchschnittlich vier Mal eine TACE (1 – 7). Bei 35 der durchgeführten Interventionen konnte die TACE superse-

---

lektiv durchgeführt werden, d.h. die tumorversorgende Arterie konnte direkt katheterisiert werden. In 39 Fällen gelang eine semiselektive Katheterisierung, nur zweimal wurde das Embolisat unselektiv in den rechten oder linken Ast der A. hepatica gegeben. Bei beiden Fällen waren die Patienten progredient und es handelte sich um die letzte TACE vor Erreichen des primären Endpunktes.

Das applizierte Embolisat setzte sich aus Cisplatin und Doxorubicin im Verhältnis 1:1 in Lipiodol zusammen. Das Verhältnis von Chemotherapeutika zu Kontrastmittel betrug stets 1:10. Im Durchschnitt erhielten die Patienten bei einer Intervention je 16,8 mg Doxorubicin und Cisplatin, wobei minimal je 2 mg und maximal je 50 mg verabreicht wurden.

Die am häufigsten nach einer TACE aufgetretene Nebenwirkung war das Postembolisationsyndrom, welches sich aus den Komponenten Bauchschmerz, Fieber, Übelkeit und einer Erhöhung der hepatischen Transaminasen zusammensetzt und in abgemilderter Form annähernd nach jeder Chemoembolisation auftritt. Die Ausprägung korreliert mit der Tumorgröße und der Menge des applizierten Cisplatins (Li et al. 2006, Marelli et al. 2007, Sacco et al. 2009). Auch die in dieser Studie aufgetretenen Nebeneffekte der TACE decken sich mit den Ergebnissen der zitierten Studien. Das Postembolisationsyndrom, welches in Form einer Transaminasenerhöhung jeden Patienten betraf, trat nur bei einem Patienten in stark ausgeprägter Form auf. Der Patient hatte starke abdominale Schmerzen, die mit Opiod-Analgetika behandelt werden mussten und klagte über starke Übelkeit. Das aufgetretene Fieber war mit einer Leukozytose vergesellschaftet. Der Tumor war bei diesem Patienten mit  $10,4 \times 9,7$ cm verhältnismäßig groß und die dementsprechend verabreichte Menge Cisplatin lag bei jeder der Interventionen über 30 mg.

Ein Patient bildete ein ca. 15 cm im Durchmesser großes Hämatom im Punktionsbereich der A. femoralis aus, welches ohne weitere Komplikationen abheilte.

Bei wiederum einem Patienten trat in der sich an die Intervention anschließende 24-stündige Bettruhe trotz des angelegten Druckverbandes eine Blutung an der Punktionsstelle an der A. femoralis auf. Nach Kompression und Anlage eines neuen Druckverbandes kam die Blutung zum Stehen und die weitere Wundheilung verlief komplikationsfrei.

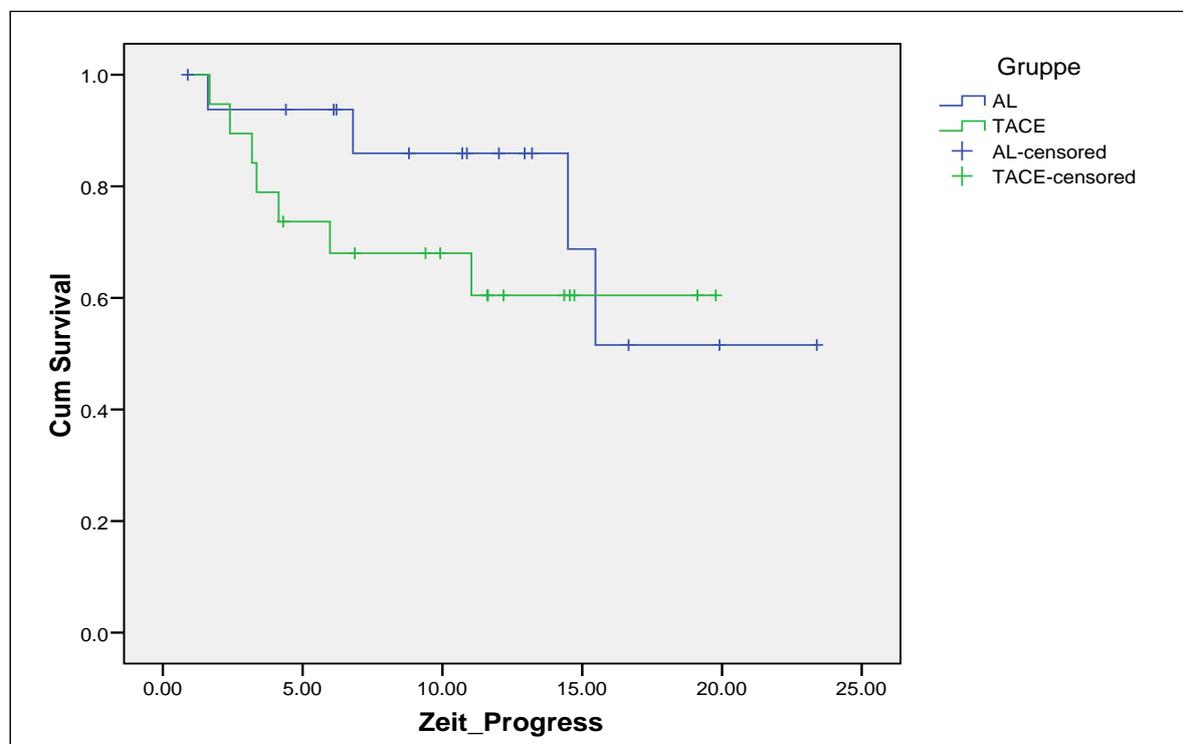
### **3.3 Progress**

Beim Datenvergleich der beiden Randomisationsgruppen hinsichtlich eines aufgetretenen Progresses konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Abbildung 8). In der AL-Gruppe (Afterloading) waren im beobachteten Zeitraum vier von 17 Patienten progredient

---

(23,5%), während in der TACE-Gruppe von 19 Patienten sieben progredient waren (36,8%). Im Mittel trat bei AL-Patienten nach 17,8 Monaten ein Progress auf (95%-KI 13,6 - 22,0) bei den TACE-Patienten nach 13,9 Monaten (95%-KI 10,4 - 17,4).

Abbildung 8 Zeit bis Progress (nach Kaplan-Meier)



Quelle: Eigene Abbildung

Wenngleich der Vergleich der beiden Gruppen kein signifikantes Ergebnis ergab, gab es einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Zeit bis zum Eintreten des Progresses. Patienten mit größerem Tumor bei Studieneinschluss waren zu einem früheren Zeitpunkt progredient ( $p = 0,01$ ) wie Tabelle 3 veranschaulicht.

Tabelle 3 Multivariate Analyse: untersuchte Variablen als potentielle Prädiktoren für Progress, Gesamtüberleben und primären Endpunkt

Variable	p Progress	p Gesamtüberleben	p primärer Endpunkt
Größe der Läsion	0,010	0,394	0,009
Geschlecht	0,618	0,126	0,005
C2-Abusus	0,487	0,493	0,455
Hepatitis C	0,330	0,049	0,911

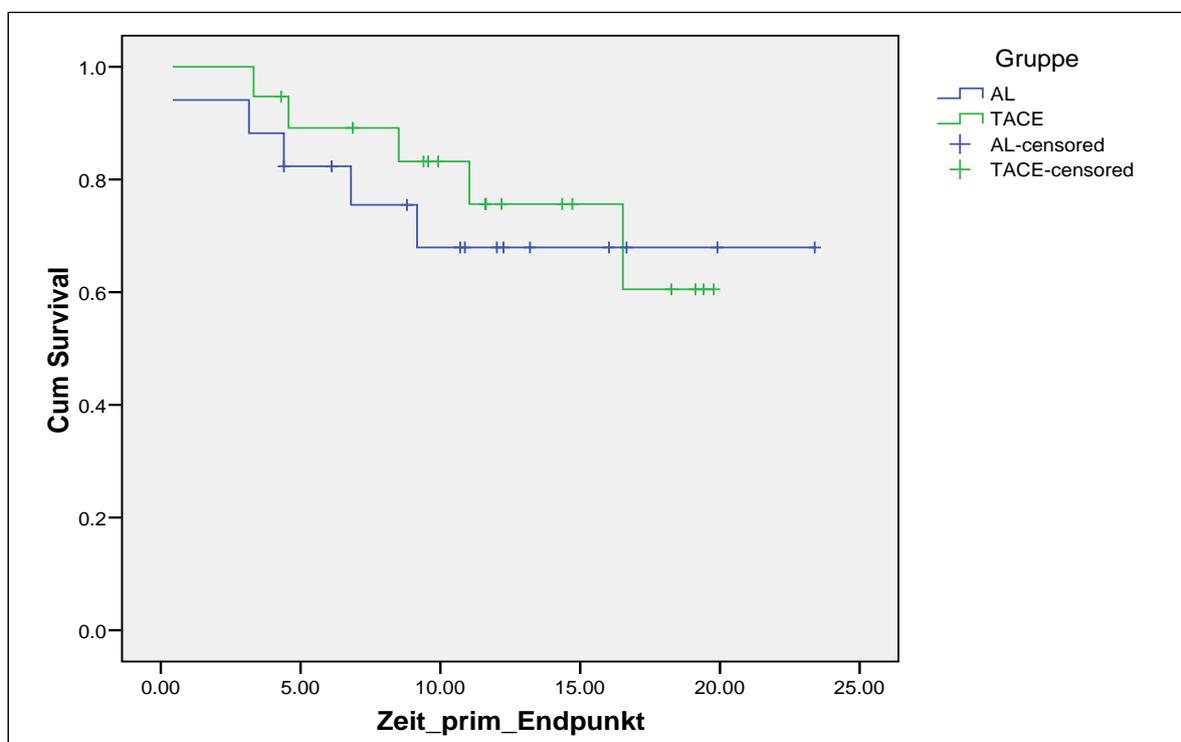
Quelle: Eigene Tabelle

Studienpatienten mit einem Progress zeigten schlechtere Werte bei der Lebensqualität als solche, die nicht progredient waren ( $p = 0,0176$ ). Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anzahl bzw. Verteilung der Läsionen sowie Ursache der Tumorerkrankung (alkoholinduziert bzw. Hepatitis-Infektion) und Eintreten des Progresses konnten keine Zusammenhänge hergestellt werden.

### 3.4 Nicht beherrschbarer Progress

In beiden Randomisationsarmen erreichten jeweils fünf der 17 AL- bzw. 19 TACE-Patienten den primären Endpunkt ‚nicht mehr beherrschbarer Progress‘. Die in Abbildung 9 veranschaulichte Zeit bis zum Eintreten des Endpunktes betrug bei den AL-Patienten durchschnittlich 17,5 Monate (95%-KI 13,2 - 21,8) und bei den TACE-Patienten 16,2 Monate (95%-KI 13,6 - 19,0). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Die Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs bezüglich einzelner Variablen ergab ein signifikant geringeres Risiko für das Erreichen eines nicht mehr beherrschbaren Progresses bei Frauen ( $p = 0,0056$ ). Der Endpunkt trat umso früher ein, je größer die Läsion bei Studieneinschluss war ( $p = 0,0094$ ). Patienten, die den Endpunkt im Beobachtungszeitraum erreichten, gaben im Vergleich eine schlechtere Lebensqualität an ( $p = 0,0136$ ).

Abbildung 9 Zeit bis nicht mehr beherrschbarer Progress (nach Kaplan-Meier)

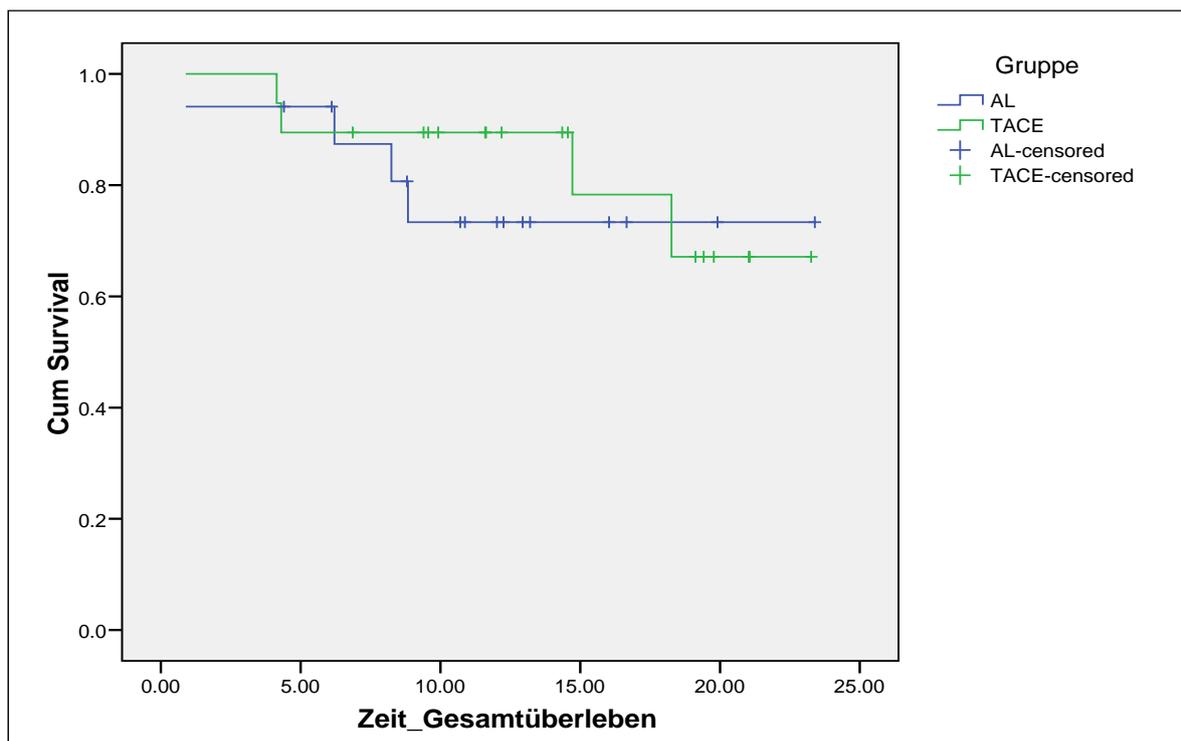


Quelle: Eigene Abbildung

### 3.5 Gesamtüberleben

Von den 17 für eine CTGB randomisierten Patienten lebten nach durchschnittlich 18,8 Monaten (95%-KI 14,9 - 22,72) noch 13 Patienten (76,5%). In der TACE-Gruppe lebten von 19 Patienten nach 19,7 Monaten (95%-KI 16,7 - 22,8) noch 15 (78,9%) der Patienten (Abbildung 10).

Abbildung 10 Gesamtüberleben (nach Kaplan-Meier)



Quelle: Eigene Abbildung

Für Patienten, die nicht mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert waren, zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil ( $p = 0,0459$ ). Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben, gaben vor dem Ereignis eine signifikant schlechtere Lebensqualität an als der Rest der Patienten ( $p = 0,0289$ ).

Tabelle 4 Todesursachen der im Studienverlauf verstorbenen Patienten

	<b>TACE</b> (n = 19)	<b>CTGB</b> (n = 17)
<b>Todesfälle</b>	4 (21,1%)	4 (23,5%)
<b>Todesursachen</b>		
Tumorprogress	3	1
Leberversagen	1	2
Sonstige	0	1

*Quelle: Eigene Tabelle*

Die in Tabelle 4 für die verstorbenen Patienten aufgeführten Todesursachen ließen sich entweder einem fortschreitenden Leberversagen oder einem Tumorprogress zuordnen, dem die Patienten erlegen sind. Eine Patientin erlag den Komplikationen einer plötzlich aufgetretenen Agranulozytose, die auf die Einnahme von Natriumperchlorat im Rahmen einer Hyperthyreose zurückgeführt wurde.

### 3.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde während des zwölfmonatigen Follow-up anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben. Der sogenannte EQ-5D wird von der EuroQol Group herausgegeben und international verwendet. Die Studienteilnehmer füllten den Fragebogen vor der ersten Behandlung und, daran anschließend, alle drei Monate aus. Im Follow-up über zwölf Monate ergaben sich so fünf Erhebungszeitpunkte.

Die vom Fragebogen erfassten Gesundheitsdimensionen umfassten je eine Frage zur Mobilität, Selbstversorgung, Aktivität des täglichen Lebens, Schmerz und Angst. Diese Punkte konnten vom Patienten in den drei Abstufungen „keine Probleme“, „einige Probleme“ und „starke Probleme“ bewertet werden. Im Anschluss an die Fragen erfolgte eine allgemeine Bewertung des Gesundheitszustandes auf einer visuellen Analogskala (Anhang 6). Auf der Skala zwischen null und hundert sollte eingezeichnet werden, wie der Patient seinen derzeitigen Gesundheitszustand unter der Annahme einschätzte, dass null den denkbar schlechtesten und hundert den denkbar besten Zustand darstellen würde.

Für die Ergebnisanalyse wurden die Antworten in den einzelnen Dimensionen und auf der visuellen Analogskala gewichtet. Hierbei erhielten positive Einschätzungen wie „keine Prob-

leme“ die Ziffer eins, während „einige Probleme“ die Ziffer zwei und „starke Probleme“ mit der Ziffer drei gewichtet wurden. Im Anschluss an die Gewichtung erfolgte die statistische Auswertung, bei der die einzelnen Dimensionen, der VAS- und der TTO-Wert im Gruppenvergleich über die Zeit betrachtet wurden.

Nach dem Vergleich der Lebensqualität zwischen den beiden Randomisationsarmen wurde die Gesamtheit der Patienten hinsichtlich der in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Kovariablen näher betrachtet. Durch diese Vorgehensweise konnten Zusammenhänge zwischen einzelnen Dimensionen und Kovariablen als signifikant nachgewiesen werden.

### **3.6.1 Mobilität**

In Hinblick auf die Mobilität der Patienten konnte im Vergleich der Gruppen AL und TACE zu den fünf Erhebungszeiträumen kein Unterschied gefunden werden. Tendenziell gaben die Patienten der AL-Gruppe zum Ende des Beobachtungszeitraumes an, sich weniger mobil zu fühlen als bei Studieneinschluss.

Die Patienten der TACE-Gruppe machten eher schwankende Angaben und fühlten sich hinsichtlich der Mobilität nach zwischenzeitlich schlechteren Werten bei der letzten Erhebung wie zu Beginn der Behandlung.

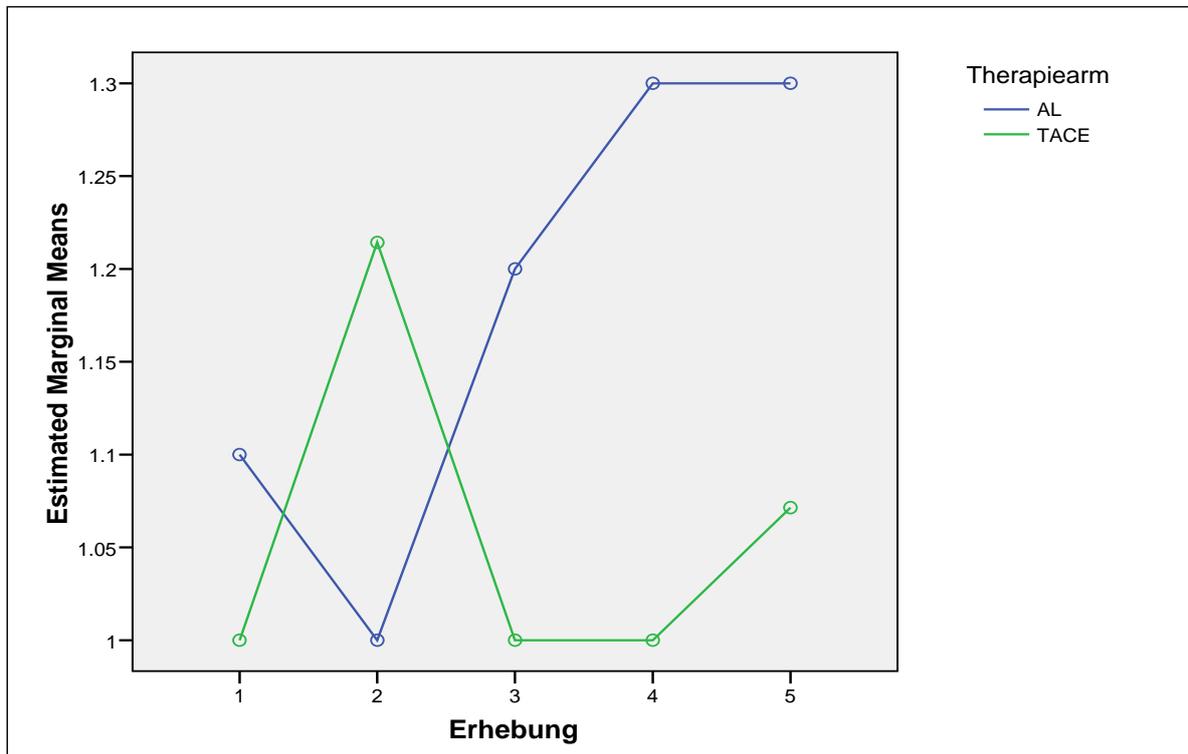
Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem höheren Alter sich vergleichsweise als weniger mobil einschätzten ( $p = 0,009$ ). Gleiches ergab sich für Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion und einem vergleichsweise großen Tumor, die ebenfalls eine weniger gute Beurteilung ihrer Mobilität abgaben ( $p = 0,037$  bzw.  $0,024$ ).

### **3.6.2 Selbstversorgung**

Die Dimension Selbstversorgung bewerteten die AL-Patienten zum Ende der Erhebungen schlechter als zu Beginn der Behandlung. Bei den TACE-Patienten fiel die Bewertung dieses Punktes nach zwölf Monaten besser aus, als zu Beginn der Datenerhebung, wie in Abbildung 11 dargestellt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte signifikant nachgewiesen werden ( $p = 0,034$ ).

---

Abbildung 11 Vergleich der LQ-Dimension Selbstversorgung über die Zeit



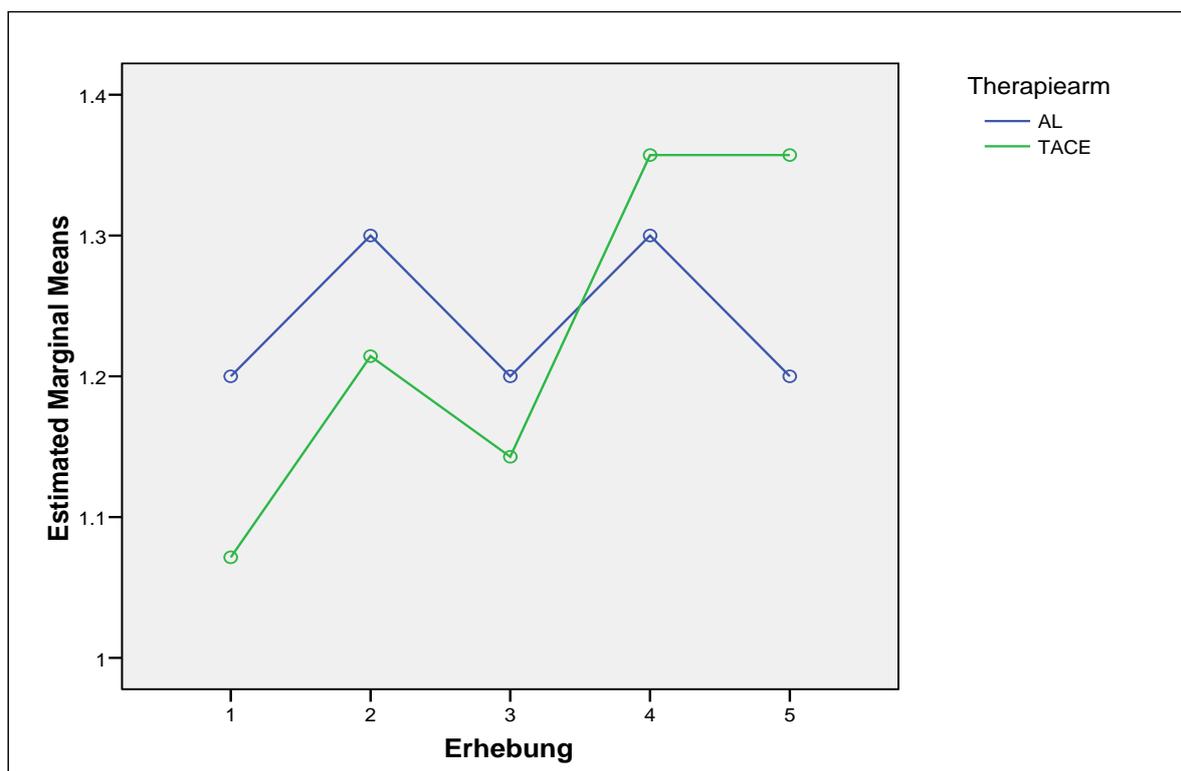
Quelle: Eigene Abbildung

Bei der Auswertung der Dimension Selbstversorgung für alle Patienten ergaben sich signifikant schlechtere Werte für Patienten mit einer größeren Anzahl von Tumorläsionen ( $p = 0,046$ ).

### 3.6.3 Aktivität

Bei der Beurteilung der Aktivität verhielten sich die Werte in beiden Gruppen im gesamten Behandlungsverlauf sehr ähnlich (Abbildung 12). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Randomisationsarmen festgestellt werden.

Abbildung 12 Vergleich der LQ-Dimension Aktivität über die Zeit



Quelle: Eigene Abbildung

Betrachtet man die Angaben aller Studienpatienten so zeigte sich, dass mit einem relativ größerem Tumor die Aktivität schlechter eingeschätzt wurde ( $p = 0,027$ ).

### 3.6.4 Schmerzen

In Bezug auf die Dimension Schmerzen gab es am Ende des Beobachtungszeitraumes in beiden Gruppen eine Verschlechterung hin zu stärkeren Beschwerden. Die TACE-Patienten gaben während des gesamten Follow-up an, weniger Beschwerden zu haben, als die Patienten in der AL-Gruppe. Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant.

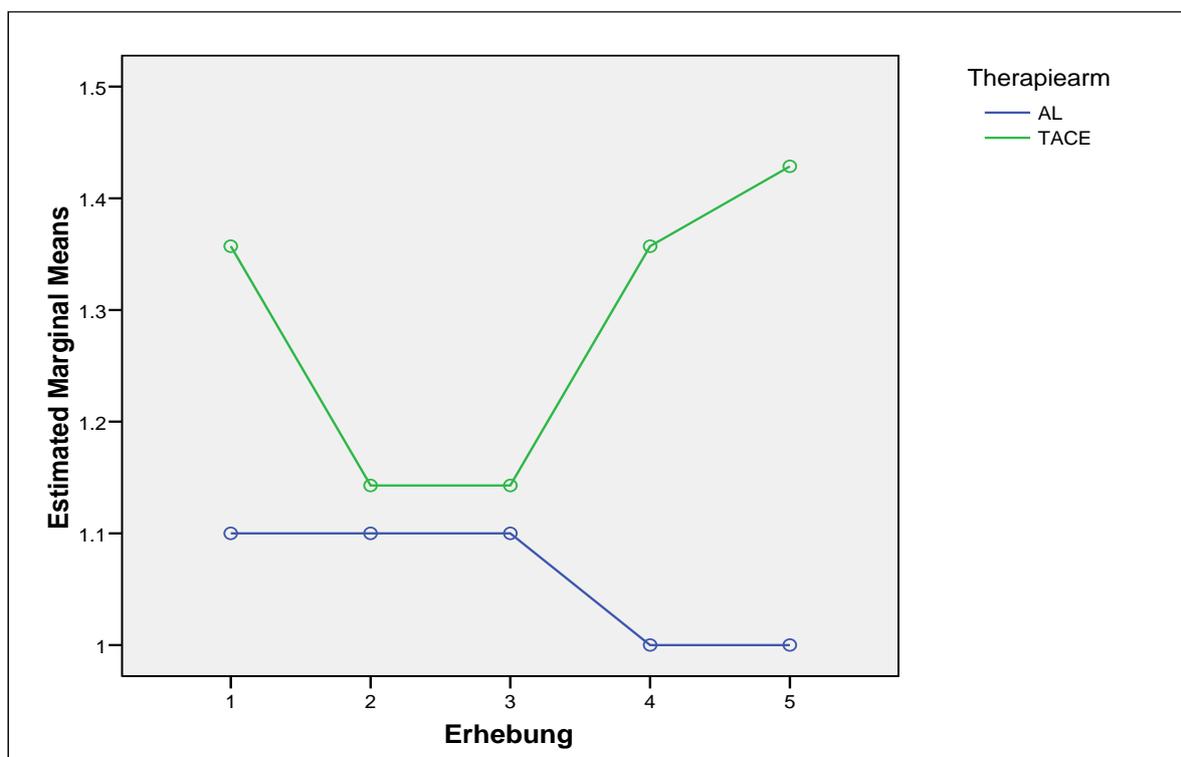
Die Gesamtheit der Studienpatienten gab mit größerer Tumorgröße auch mehr Schmerzen und Beschwerden an ( $p = 0,04$ ), dasselbe galt für Patienten mit verhältnismäßig vielen Tumorkläsionen ( $p = 0,033$ ).

### 3.6.5 Angst

Die Studienpatienten des Randomisationsarmes „TACE“ gaben von Studienbeginn bis zum Ende des Follow-up nach zwölf Monaten wesentlich schlechtere Werte für die Punkte Angst und Depression an, als die Patienten in der AL-Gruppe. Deren Einschätzung hinsichtlich Angst und Depression verhielt sich über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil und wur-

de zum Ende hin sogar besser, wie Abbildung 13 veranschaulicht. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen hat sich als signifikant ergeben ( $p = 0,044$ ).

Abbildung 13 Vergleich der LQ-Dimension Angst über die Zeit



Quelle: Eigene Abbildung

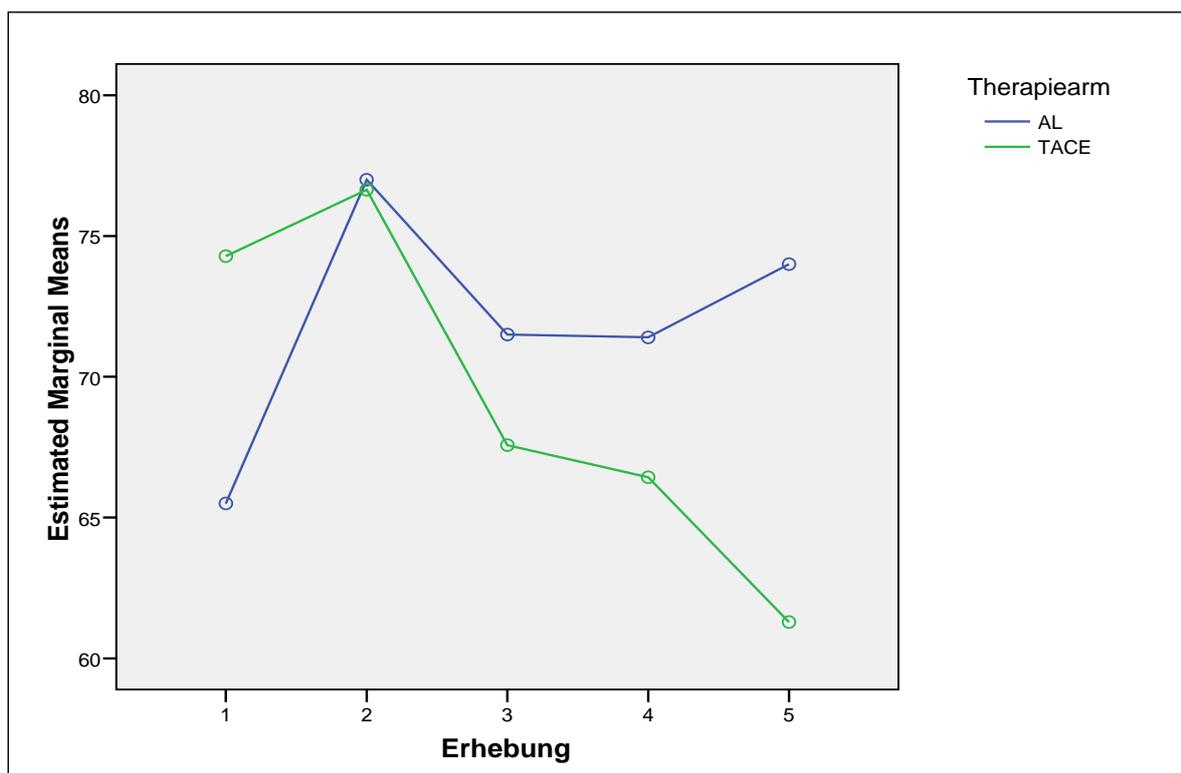
In der Zusammenschau der Patienten war zu beobachten, dass die weiblichen Studienteilnehmer den Angaben im Fragebogen nach ängstlicher waren, als die männlichen Studienteilnehmer ( $p = 0,006$ ). Außerdem beurteilten Patienten mit einer im Vergleich zu den anderen Patienten größeren Zahl an Tumorerläsionen ihre Angst als größer ( $p = 0,009$ ). Selbiges war der Fall bei Patienten mit Aszites ( $p = 0,046$ ).

### 3.6.6 Visuelle Analogskala

Die VAS-Werte der AL-Gruppe stellen sich tendenziell mit einem Aufwärtstrend dar (Abbildung 14). Die TACE-Patienten beurteilten ihren Gesundheitszustand ab der zweiten Erhebung nach drei Monaten jedes Mal schlechter als vorher. Die Einschätzungen beider Gruppen unterscheiden sich bei der letzten Erhebung signifikant voneinander ( $p = 0,015$ ).

Insgesamt schätzten die älteren Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf der visuellen Analogskala schlechter ein ( $p = 0,027$ ). Ebenso ergaben die Angaben von Patienten mit vielen Tumorerläsionen schlechtere Werte als bei Studienpatienten mit vergleichsweise weniger Erläsionen ( $p = 0,024$ ).

Abbildung 14 Vergleich VAS-Werte über die Zeit



Quelle: Eigene Abbildung

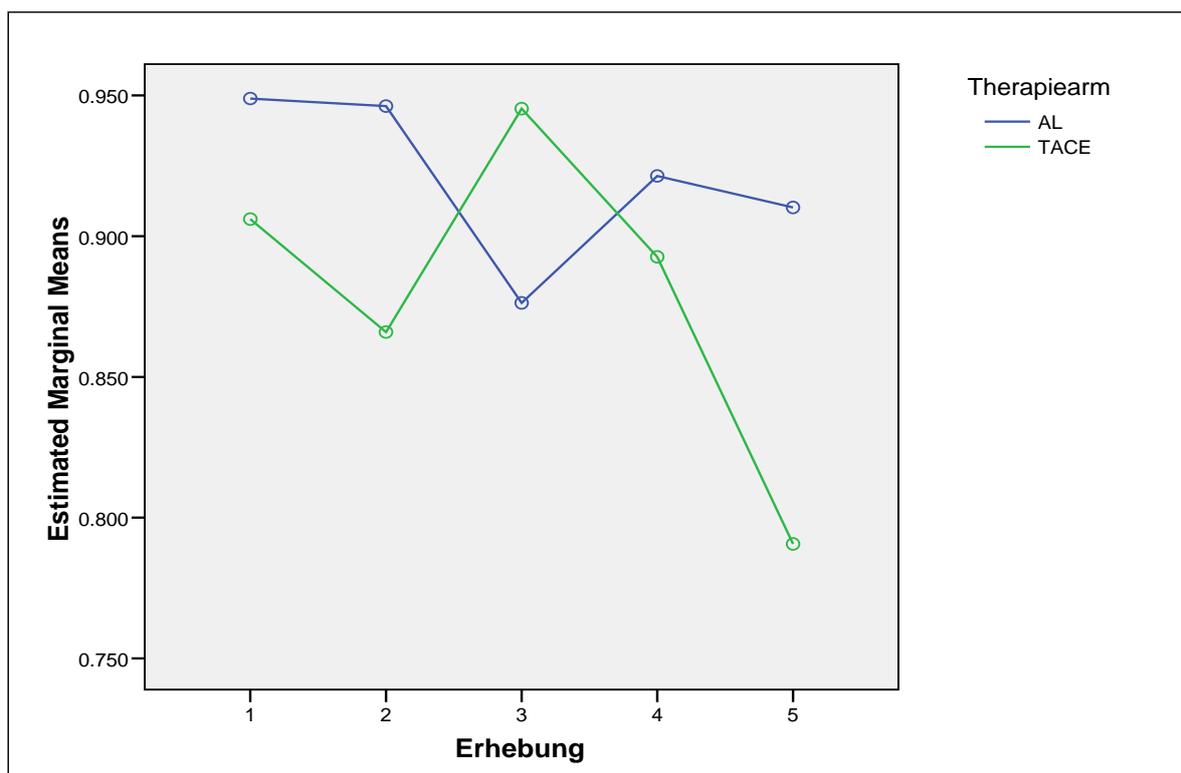
### 3.6.7 Time-Trade-Off

Der Time-Trade-Off-Wert ergibt sich aus einer Zusammenfassung der Lebensqualität für die fünf Dimensionen. Er kann Werte zwischen null und eins annehmen, wobei null einen schlechten Gesundheitszustand ausdrückt, während eins einen guten Gesundheitszustand bedeutet.

Wie Abbildung 15 verdeutlicht, ist der Gesundheitszustand in der Zusammenfassung bei den Patienten der Brachytherapie-Gruppe am Ende der Erhebungen besser beurteilt worden als von den TACE-Patienten, wobei der Unterschied als signifikant angegeben werden kann ( $p = 0,036$ ).

Signifikant schlechtere TTO-Werte ergaben sich für die Lebensqualität von Patienten mit größeren Tumoren und älteren Patienten ( $p = 0,015$  bzw.  $0,045$ ). Schlechtere Werte ergaben sich ebenso für Patienten mit einem alkoholinduzierten HCC und einer großen Anzahl von Tumorkläsionen ( $p = 0,045$  bzw.  $0,012$ ).

Abbildung 15 Vergleich der TTO-Werte über die Zeit



Quelle: Eigene Abbildung

### 3.7 Fallzahlplanung

Die der vorliegenden Interimsanalyse zur endgültigen Berechnung der Fallzahlplanung zugrunde liegende Studie wurde im Mai 2006 von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität befürwortet und im September 2006 gestartet. Die Planung erfolgte zunächst mit einer Fallzahl von je 34 Patienten in zwei Gruppen. Wie viele Patienten voraussichtlich unter den gegebenen Bedingungen zusätzlich in die Studie eingeschlossen werden müssten, sollte durch eine endgültige Fallzahlplanung geklärt werden, die mit Unterstützung des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik durchgeführt wurde.

Da die Studie nicht verblindet ist, stellte dies grundsätzlich kein Problem dar, denn die Analyse sollte nicht mit dem Ziel eines vorzeitigen Studienabbruchs durchgeführt werden. Die Daten deuteten darauf hin, dass mit der bisher geplanten Fallzahl keine Unterschiede nachweisbar sein würden und sollten daher genutzt werden, eine Adaptation der Fallzahlplanung vorzunehmen. Hierzu wurde die Methodik der „conditional rejection probabilities“ (Müller, Schäfer 2004, Schäfer, Müller 2000) benutzt, welche solche ungeplanten Analysen in einer Weise einbindet, die eine Verzerrung des Fehlers erster Art der Gesamtstrategie vermeidet.

Mit Hilfe dieses Ansatzes wird zunächst anhand der bisherigen Planung festgestellt, wie groß die Wahrscheinlichkeit eines gleichen Behandlungserfolges in beiden Therapiearmen unter der Nullhypothese wäre, ausgehend vom jetzigen Datenstand bis zum geplanten Ende der Studie zu einer (fälschlichen) Ablehnung dieser Nullhypothese zu kommen. Man bezeichnet diese Wahrscheinlichkeit als „Conditional Rejection Probability (CRP)“. Anschließend wird eine Adaptation der Studienplanung so vorgenommen, dass nach der neuen Strategie unter der Nullhypothese die gleiche CRP erzielt wird, unter einer als realistisch betrachteten Alternativhypothese jedoch eine ausreichende Güte zur Aufdeckung der Unterschiede erzielt wird.

Der erste Schritt der Adaptation bestand darin, den aktuellen Stand der Studie zu charakterisieren. Der erreichte Informationsgrad wird in Studien mit dem Endpunkt „Überleben“ im Vergleich zur Planung nicht durch die Zahl der eingeschlossenen Patienten, sondern durch die Zahl der „Ereignisse“ (hier: „Erreichen eines nicht mehr beherrschbaren Progresses“) ausgedrückt. Die Zahl der erwarteten Ereignisse ist im Protokoll nicht explizit festgehalten worden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass im Rahmen eines Follow-up über eine begrenzte Zeit etwa ein Viertel der geplanten 68 Patienten, also 17 Patienten, einen solchen, nicht mehr beherrschbaren Progress erreicht hätten. Zum Zeitpunkt der Fallzahlplanung hatten sieben Patienten diesen Endpunkt erreicht. Der Informationsstand war damit etwa  $7/17 \approx 0,4$ . Der Vergleich der bislang erzielten Progressraten im Logrank-Test ergab einen Chi-Quadrat-Wert von 0,291 bei einem  $p$ -Wert von 0,589, was wiederum nach dem empfohlenen Vorgehen aus den zitierten Arbeiten einem (einseitigem)  $z$ -Wert von 0,5403 entspricht.

Mittels eines SAS-Programms, welches von den Autoren der beiden zitierten Arbeiten geliefert wurde, errechneten sich hieraus die CRP (Conditional Rejection Probability) für eine Ablehnung an der unteren Grenze (vermeintlicher Behandlungsvorteil für Chemoembolisation) von 0,001482, an der oberen Grenze (vermeintlicher Behandlungsvorteil für Brachytherapie) von 0,018347.

Um nun eine adaptierte Studie mit gleicher CRP zu erhalten, welche eine entsprechende Power aufweist, wurde die Anzahl der noch zusätzlich benötigten Ereignisse berechnet. Es ergab sich die Anzahl von 72 noch zusätzlich benötigten Ereignissen in der Summe der beiden Therapiearme.

Aus Simulationsrechnungen ergab sich dann, dass man die benötigte Zahl von Ereignissen z.B. dann erhielte, wenn man im Lauf der nächsten 24 Monate mit einer gleichmäßigen Rekrutierungsrate über die gesamte Zeit noch weitere 100 Patienten einschließt und alle, inklusive der schon eingeschlossenen, bis zum Ende dieser 24 Monate nachbeobachtet. Es bleibe dann

---

sogar eine kleine Reserve für 10% Drop-out. Es wäre auch ausreichend, wenn man nur 12 Monate fortsetzt, aber im Verlaufe dieses Jahres dann etwa 170 Patienten einschließt, wieder gleichmäßig über die 12 Monate verteilt.

---

## 4 Diskussion

Das hepatozelluläre Karzinom gehört zu den maßgeblichen Ursachen krebsbedingter Todesfälle weltweit (Parkin et al. 2005). Das 5-Jahres-Überleben liegt für Patienten mit operablem HCC zwischen 17,9% und 51% (Jaeck et al. 2004). Da die große Mehrheit der betroffenen Patienten jedoch eine Leberzirrhose, eine größere Zahl von Tumorerläsionen oder andere Komorbiditäten aufweist, sind nur circa 25% der Fälle einer Operation zugänglich. Die einzige Behandlungsmöglichkeit, die bei inoperablem HCC potentiell eine Heilung verspricht, ist die Lebertransplantation mit 5-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation von bis zu 70%. Die Zahl der auf diese Weise behandelten Patienten wird aber nicht nur durch die Knappheit der verfügbaren Spendeorgane, sondern auch durch die sogenannten Milan-Kriterien begrenzt (Lopez et al. 2006, Mazzaferro et al. 2009).

Die Therapie des nicht resektablen HCCs ist zwar nach wie vor eine Herausforderung, aber hinsichtlich der epidemiologischen Bedeutung dieser Erkrankung und der schlechten Prognose unbehandelter Tumoren sehr lohnenswert (Okuda et al. 1985). Weder mit Chemotherapie noch mit verschiedenen Immunotherapien konnten bisher Erfolge in der Behandlung erzielt werden (Oquinenena et al. 2009, Randolph et al. 2008, Sibartie et al. 2008). Vielversprechend sind jedoch erste Studienergebnisse zu dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib, der sich günstig auf das Überleben auswirkt (Llovet et al. 2008b). Hier müssen kontrollierte Studien zur Kombination von Sorafenib mit lokalablativen Verfahren zeigen, ob diese Art der Therapie zukunftsweisend ist.

Eines der am häufigsten verwendeten Verfahren in der Therapie des inoperablen HCC ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Im Jahr 2002 zeigten zwei veröffentlichte kontrollierte Studien einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber „best supportive care“ (Llovet et al. 2002b, Lo et al. 2002). Diese deutlichen Ergebnisse wurden zudem durch eine Metaanalyse gestützt und veranlassten uns, die TACE als Goldstandard für unsere Studie zu wählen (Camma et al. 2002).

Die Effektivität und Durchführbarkeit dieses Verfahrens ist unter anderem durch Faktoren wie eine fortgeschrittene Leberzirrhose oder eine Pfortaderthrombose limitiert. Dieser Tatsache wurde bei der Konzipierung der vorliegenden Studie dahingehend Rechnung getragen, als dass Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium C nach Child-Pugh und solche mit einer vollständigen Pfortaderthrombose nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

---

Außerdem weit verbreitet in der Therapie des HCC sind thermoablative Verfahren wie die RFA, die 2-Jahres-Überlebensraten von 61 - 98% zeigt (Lopez et al. 2006, Sutherland et al. 2006). Einschränkungen erfahren diese Techniken durch stark vaskularisierte Läsionen und solche, die in der Nähe von Risikostrukturen wie dem Leberhilum liegen. Des Weiteren ist die Größe der mit thermoablativen Verfahren zugänglichen Tumoren auf circa 5 cm begrenzt. Kontrovers diskutiert werden die Vor- und Nachteile die mit der perkutanen Ethanolinjektion im Vergleich zur RFA verbunden sind (Brunello et al. 2008, Lencioni et al. 2003, Lin et al. 2005, Shiina et al. 2005).

Die Limitierungen der oben genannten Verfahren gelten nicht für die jüngst entwickelte lokalablative Technik der CT-gesteuerten Brachytherapie, bei der mit einer Iridium<sup>192</sup>-Quelle die Hochdosisbestrahlung eines vorher definierten Zielvolumens erfolgt. Eingebracht wird die Quelle über unter Bildführung positionierte Katheter. Die Ergebnisse der zu diesem Verfahren durchgeführten Studien sind vielversprechend (Ricke et al. 2004b, Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2005, Ricke et al. 2010, Mohnike et al. 2010).

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel einer endgültigen Fallzahlberechnung für eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die die CT-gesteuerte Brachytherapie hinsichtlich der Effektivität bei inoperablem HCC mit der TACE als Goldstandard vergleicht. Die für unsere Studie rekrutierten Patienten waren bei Studieneinschluss im Durchschnitt 69,6 Jahre alt. Neben sieben Frauen handelte es sich bei der Mehrzahl der 36 Studienpatienten um Männer. Veröffentlichungen zur Epidemiologie des HCC berichten über ein ähnliches Verhältnis der Inzidenz bei Männern und Frauen. Auch der von uns erhobene Altersdurchschnitt von 69,6 Jahren deckt sich mit der aktuellen Literatur, die die höchste Prävalenz für das HCC im Alter über 65 Jahren angibt (El-Serag 2007, Parikh, Hyman 2007, Seeff, Hoofnagle 2006).

In der westlichen Welt ist das HCC typischerweise mit einer Hepatitis-C-Infektion oder dem Zustand nach langjährigem Alkoholabusus assoziiert, im subsaharischen Afrika, einer Gegend mit hoher HCC-Inzidenz dagegen findet sich als Ursache häufiger die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (Donato et al. 1997, Yano et al. 1996). Bei unserem Patientenkollektiv waren die häufigsten Ursachen erwartungsgemäß die Hepatitis-C-Infektion mit zehn Fällen und der Alkoholmissbrauch mit 17 Fällen.

In der Brachytherapie-Gruppe lag das progressionsfreie Überleben bei durchschnittlich 17,8 Monaten (13,6 – 22,0 Monate). In der Literatur finden sich Daten über eine mediane Zeit bis zum Tumorprogress von 12 Monaten (Mohnike et al. 2010). Ricke et al. berichten über 66 bzw. 39% für progressionsfreies Überleben nach 6 bzw. 12 Monaten. Eine weitere Studie gibt

---

für das progressionsfreie Überleben nach 6 und 12 Monaten 59 und 34% an (Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004c). Die aktuellsten Zahlen zum progressionsfreien Überleben liegen bei 79% nach 6 Monaten und 54% nach 12 Monaten oder durchschnittlichen 8,6 bzw. 10,4 Monaten bis zum Tumorprogress (Mohnike et al. 2009, Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2010).

Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben bei TACE lag in der vorliegenden Studie bei 13,9 Monaten (10,4 – 17,4 Monate). Das Gesamtüberleben lag in der TACE-Gruppe bei durchschnittlich 19,7 Monaten (16,7 – 22,8 Monate). In der Literatur finden sich ähnliche Daten mit einem medianen Überleben von 18 Monaten bei Marelli et al., während Sacco et al. über ein 2-Jahres-Überlebensrate von 98% berichten (Marelli et al. 2007, Sacco et al. 2009).

Das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patienten im Randomisationsarm Brachytherapie lag bei 18,8 Monaten (14,9 – 22,7 Monate). Damit ähneln die vorliegenden Daten denen anderer, kürzlich von Mohnike et al. veröffentlichter Studien, die über ein medianes Überleben von 19,4 Monaten berichten. Hier konnte auch eine Abhängigkeit des Tumorprogresses und des Überlebens vom CLIP- bzw. BCLC-Score der Patienten nachgewiesen werden. So ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 46,3 Monaten bei Patienten mit einem CLIP-Score von null, während Patienten mit einem Score über drei eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten hatten (Mohnike et al. 2009, Mohnike et al. 2010). In der Literatur finden sich weiterhin Angaben von 86% bzw. 89% für das Überleben nach 6 Monaten und 69% bzw. 65% für das Überleben nach 12 Monaten (Ricke et al. 2004b, Ricke et al. 2004a).

Es wurde hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des Progresses kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen festgestellt. Als Limitation der Studie muss berücksichtigt werden, dass die benötigten Fallzahlen für aussagekräftigere Ergebnisse nicht erreicht wurden. Es stellte sich während der Studiendurchführung immer wieder als Schwierigkeit heraus, geeignete Patienten zu rekrutieren. Hier wäre ein möglicher Lösungsansatz, zukünftige Studien als internationale Multicenter-Studien zu konzipieren, was eine weitere Verbreitung der CTGB zur Voraussetzung hat.

Des Weiteren kam hinzu, dass von den vorhandenen HCC-Patienten nur wenige die Einschlusskriterien erfüllten und somit in die Studie aufgenommen werden konnten. Die zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie sollten ein möglichst homogenes Patientenkollektiv gewährleisten und Verzerrungen der Ergebnisse vermeiden, führten jedoch zu der oben erwähnten Problematik. Für zukünftig geplante Studien empfiehlt sich eine ausführliche Evaluation der Vor- und Nachteile enger Einschlusskriterien.

---

Literatur über die Durchführung von interstitieller Brachytherapie bei hepatozellulärem Karzinom ist im Gegensatz zu anderen lokalablativen Verfahren noch spärlich vorhanden. Weitere kontrollierte Studien zur Brachytherapie, insbesondere in Hinblick auf eine Prognoseverbesserung für Patienten mit inoperablem HCC, wären wünschenswert.

Die in Form von Abszessbildung und Kapselhämatom bei je einem Patienten aufgetretenen Komplikationen nach Brachytherapie spiegeln das wider, was auch in anderen Veröffentlichungen berichtet wird. So finden sich bei Ricke et al. und Mohnike et al. ebenfalls punktionssassoziierte Ereignisse wie Blutungen, Infektionen und damit verbundene Abszesse. Die Komplikationsrate liegt zwar höher als bei nicht zirrhotischen Patienten, es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die vorhandene Leberzirrhose mit eingeschränkter Leberfunktion, Gerinnungsstörungen, portaler Hypertension und Aszites vermutlich dafür verantwortlich ist (Mohnike et al. 2010, Ricke et al. 2004a, Ricke et al. 2004b). Über das von uns beobachtete, in unterschiedlicher Ausprägung nach TACE aufgetretene Postembolisationssyndrom, wird in zahlreichen anderen Studien ebenfalls berichtet.

Die meisten HCC-Patienten sind aufgrund der Größe, der Lokalisation und Anzahl der Tumorkläsionen nicht chirurgisch zu versorgen. Die Patienten sind mit multiplen Symptomenkomplexen konfrontiert, die zu einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität (QoL) führen und die Morbidität und Mortalität erhöhen.

Während zahlreiche Studien sich in randomisierten und kontrollierten Designs mit Ergebnisindikatoren wie dem Gesamtüberleben beschäftigen, wird der Lebensqualität bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Welches Potential in der QoL-Analyse steckt, belegen neue Studien, die sie als prognostischen Marker für das Überleben der Patienten identifizieren (Yeo et al. 2006). Diese Ergebnisse konnten in der Tendenz auch bei unseren Patienten beobachtet werden. Wie bei Yeo et al. war das Gesamtüberleben von Patienten, die eine schlechtere Lebensqualität angaben, im Verhältnis kürzer als beim Rest der Studienpopulation. Eine andere Arbeitsgruppe konnte einen Trend zur Verschlechterung des physischen und emotionalen Wohlbefindens feststellen. Auch in unserer Studie zeigten die Patienten mit fortschreitendem Follow-up eine Abnahme der Lebensqualität in den Dimensionen „Angst/Depression“ und „Mobilität“ (Sun et al. 2008). In unserer Studie konnte zudem festgestellt werden, dass die Lebensqualität maßgeblich von der Tumorlast abhängig war. So waren die Angaben von Patienten mit verhältnismäßig großem Tumor in allen Dimensionen signifikant schlechter als bei den anderen Patienten.

---

Das von uns beobachtete signifikant bessere Abschneiden des Brachytherapiearmes bei VAS- und TTO-Score muss vor dem Hintergrund einer kleinen Patientenzahl vorsichtig interpretiert werden, vermag aber vielleicht einen Trend anzuzeigen, zumal auch in der Einzeldimension „Angst/Depression“ ein signifikantes Ergebnis zugunsten des AL-Armes festgestellt wurde.

In anderen Veröffentlichungen wurde die Lebensqualität bei TACE + RFA und TACE allein untersucht, wobei sich eine signifikant bessere QoL für die Kombinationstherapie ergab (Wang et al. 2007). Weiterhin gab es eine Studie, die die Lebensqualität bei chronisch Leberkranken mit und ohne HCC zum Gegenstand hatte. Die Einschränkung der Lebensqualität war hier nicht mit der Anwesenheit eines HCCs assoziiert, wohl aber vom Grad der Leberfunktionsstörung (Kondo et al. 2007). Auch in unserer Studie fühlten sich vor allem die an Hepatitis-C leidenden Patienten in ihrer Mobilität beeinträchtigt. Eventuell ergibt sich hieraus eine Bedeutung der Leberfunktion für das Allgemeinbefinden der Patienten.

Bei der Analyse unserer QoL-Daten ist abschließend noch ein so genannter Ceiling-Effekt aufgefallen, welcher das Überwiegen der hohen Werte im Verhältnis zum Gesamtergebnis beschreibt. Besonders eindrücklich wird dies bei der Betrachtung der von den Patienten gewählten VAS-Werte, die 65 Punkte nie unterschreiten. Dieser Effekt ist bei der Beantwortung von Fragebögen häufiger zu finden und könnte durch Vergleiche mit Normpopulationen noch weiter untersucht werden.

Angesichts der Masse an Studien, die die Effektivität lokalablativer Verfahren miteinander vergleichen, sollte es aufgrund der ersten vielversprechenden Ansätze zum Standard werden, die Lebensqualität der Patienten zu erheben. Gerade bei einem so ernsten Krankheitsbild wie dem hepatozellulären Karzinom, bei dem viele Beschwerden der Patienten nicht unmittelbar durch den Tumor hervorgerufen werden, sondern durch die meist vorhandene chronische Lebererkrankung verursacht sind, könnte die Angabe der Lebensqualität durch den Patienten als Zusammenfassung für sein Befinden auch Implikationen für eine eventuell zu verbessernde supportive Therapie liefern.

Im Gegensatz zu anderen Karzinomen mit hoher Prävalenz wurden bisher nur wenige Therapieverfahren für das HCC sorgfältig untersucht. Bei tausenden randomisierten, kontrollierten Studien, die Therapien für das Mammakarzinom oder das Kolonkarzinom evaluieren, gibt es nur ungefähr 80 für das hepatozelluläre Karzinom, von denen zwei Drittel mit Mängeln im Studiendesign behaftet sind (Llovet et al. 2003, Lopez et al. 2006).

---

Mehrere Faktoren tragen zu den Schwierigkeiten beim Design von klinischen Studien bei. Neben der Standardisierung von diagnostischen Parametern sind adäquate primäre Endpunkte und Surrogatparameter entscheidend für das Erfassen von Vorteilen im Outcome der Patienten. Mittlerweile gibt es Empfehlungen zum Design und der Auswahl von Endpunkten bei HCC-Studien die für zukünftige Arbeiten als Grundlage verwendet werden sollten (Llovet et al. 2008).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie zum jetzigen Zeitpunkt keinen signifikanten Vorteil der CT-gesteuerten Brachytherapie gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation bei inoperablem HCC hinsichtlich des primären Endpunktes und des Gesamtüberlebens. Da die Brachytherapie als neue Technik der TACE als Goldstandard in der Therapie des HCC jedoch nicht unterlegen ist und in unserer Studie sogar einige Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität zu haben scheint, sollte dies Anlass zur Durchführung weiterer Studien geben.

---

## 5 Zusammenfassung

Thema dieser Arbeit war die Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlberechnung eines Vergleichs der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom. Zu diesem Zweck führten wir in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin eine Phase-III-Studie durch, die im September 2006 begann und bis dato weitergeführt wird. Die vorliegende Interimsanalyse basierend auf den bis März 2008 erhobenen Daten ermöglichte eine Fallzahlplanung auf Grundlage derer die Studie multizentrisch ausgebaut werden kann.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Zeit bis zum nicht mehr beherrschbaren Progress festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren Progress und Gesamtüberleben.

Insgesamt 36 Patienten wurden bis zur vorliegenden Analyse in die Studie eingeschlossen, von denen 17 für eine Brachytherapie und 19 für eine TACE randomisiert wurden. Im Anschluss an die jeweilige Therapie erhielten die Patienten ein zwölfmonatiges Follow-up. Während dieser Zeit wurde die Lebensqualität mit einem Fragebogen festgehalten.

Bis zum Zeitpunkt der Auswertung hat es in jeder Randomisationsgruppe 4 Todesfälle gegeben. Die Komplikationsrate der Interventionen unterschied sich nicht von den in der Literatur dokumentierten Fällen. Drei davon waren auf einen raschen Tumorprogress zurückzuführen, fünf hingegen auf ein Leberversagen. Hinsichtlich der Endpunkte konnte kein signifikanter Vorteil der CT-gesteuerten Brachytherapie gegenüber dem Goldstandard TACE gefunden werden.

Die Lebensqualität wurde bezüglich der Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Aktivität, Schmerz und Angst/Depression untersucht. Patienten im Randomisationsarm Brachytherapie gaben in einzelnen Punkten eine signifikant bessere Lebensqualität an, als die TACE-Patienten. Insgesamt bewerteten Patienten mit einer hohen Tumorlast ihre Lebensqualität schlechter als der Rest der Patienten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit der CT-gesteuerten Brachytherapie eine neue Methode zur Behandlung von inoperablem HCC zur Verfügung steht, die sicher und effektiv ist und den Patienten eine vergleichsweise gute Lebensqualität ermöglicht.

---

---

## Literaturverzeichnis

1. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H: Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann. Surg* 238. 508-518 (2003).
  2. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R: Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 32. 1224-1229 (2000).
  3. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R: Focal liver lesions: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom. Imaging* 34. 193-209 (2009).
  4. Beasley RP: Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61. 1942-1956 (1988).
  5. Becker G, Soezgen T, Olschewski M, Laubenberger J, Blum HE, Allgaier HP: Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11. 6104-6109 (2005).
  6. Berber E, Pelley R, Siperstein AE: Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 23. 1358-1364 (2005).
  7. Bialecki ES, Di Bisceglie AM: Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 17. 485-489 (2005).
  8. Bilimoria MM, Lauwers GY, Doherty DA, Nagorney DM, Belghiti J, Do KA, Regimbeau JM, Ellis LM, Curley SA, Ikai I, Yamaoka Y, Vauthey JN: Underlying liver disease, not tumor factors, predicts long-term survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch. Surg* 136. 528-535 (2001).
  9. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A: Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 163. 387-394 (1992).
  10. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann. Surg* 218. 145-151 (1993).
-

- 
11. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 48. 251-259 (2001).
  12. Bolondi L: Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 39. 1076-1084 (2003).
  13. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127. 5-16 (2004).
  14. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, Valla D, Belghiti J, Degott C, Terris B: Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 32. 200-204 (2000).
  15. Brenner DJ: Radiation biology in brachytherapy. *J Surg Oncol* 65. 66-70 (1997).
  16. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M: Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 350. 429-431 (1991).
  17. Brooks R: EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37. 53-72 (1996).
  18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 35. 421-430 (2001).
  19. Bruix J, Llovet JM: Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35. 519-524 (2002).
  20. Bruix J, Llovet JM: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 39 Suppl 1. S59-S63(2003).
  21. Bruix J, Sala M, Llovet JM: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127. 179-188 (2004).
  22. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, Sacchetto P, Gandini G, Rizzetto M: Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand. J Gastroenterol.* 43. 727-735 (2008).
-

- 
23. Bruno S, Manzin A, Roncalli M, Petroni ML, Rossi S, Pedicino M, Larghi A, Crosignani A, Podda M: Histological changes but not virus eradication reflect biochemical improvement in chronic hepatitis C patients showing a long-term response to interferon alpha therapy. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 29. 31-37 (1997).
  24. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi A, Cottone M: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224. 47-54 (2002).
  25. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL: A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94. 1747-1752 (2002).
  26. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, Yi CH: Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *Jama* 299. 1669(2008).
  27. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C: A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol.* 31. 133-141 (1999).
  28. Child CG, Turcotte JG: Surgery and portal hypertension. *Major. Probl. Clin. Surg* 1. 1-85 (1964).
  29. Chiou HE, Wang TE, Wang YY, Liu HW: Efficacy and safety of thalidomide in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 12. 6955-6960 (2006).
  30. Chow PK: Tamoxifen does not improve overall survival in people with advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 31. 491-495 (2005).
  31. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF: The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol.* 40. 124-131 (2004).
  32. Corrao G, Arico S: Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 27. 914-919 (1998).
-

- 
33. Dale RG, Jones B: The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol.* 71. 465-483 (1998).
  34. Daly JM, Kemeny N: Therapy of colorectal metastasis: In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Important Advances in Oncology*. Philadelphia: Lippincott 251-268 (1986).
  35. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, Trinchet JC, Beaugrand M, Chevret S: Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 47. 131-136 (2000).
  36. Di Bisceglie AM: Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc. Interv. Radiol.* 13. 169-171 (2002).
  37. Donath D, Nori D, Turnbull A, Kaufman N, Fortner JG: Brachytherapy in the treatment of solitary colorectal metastases to the liver. *J Surg Oncol* 44. 55-61 (1990).
  38. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, Gelatti U, Portera G, Boffetta P, Nardi G: Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Brescia HCC Study. Hepatology* 26. 579-584 (1997).
  39. Donato F, Boffetta P, Puoti M: A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 75. 347-354 (1998).
  40. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G: Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 155. 323-331 (2002).
  41. Dritschilo A, Grant EG, Harter KW, Holt RW, Rustgi SN, Rodgers JE: Interstitial radiation therapy for hepatic metastases: sonographic guidance for applicator placement. *AJR Am J Roentgenol* 147. 275-278 (1986).
  42. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz G, Yersiz H, Lu DS, Lassman C, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttil RW: Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann. Surg* 246. 502-509 (2007).
-

- 
43. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA: The Continuing Increase in the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States: An Update. *Ann. Intern. Med.* 139. 817-823 (2003).
  44. El-Serag HB: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatology Research* 37. 88-94 (2007).
  45. Farazi PA, DePinho RA: Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nature Reviews Cancer* 6. 674(2006).
  46. Figueras J, Ibanez L, Ramos E, Jaurrieta E, Ortiz-de-Urbina J, Pardo F, Mir J, Loinaz C, Herrera L, Lopez-Cillero P, Santoyo J: Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl.* 7. 877-883 (2001).
  47. Giannini E, Risso D, Botta F, Romagnoli P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, Podesta E, Chiarbonello B, Polegato S, Testa R: Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst four different staging systems. *J Intern. Med.* 255. 399-408 (2004).
  48. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancy JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, Van BM, Thurston K: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc. Interv. Radiol.* 16. 205-213 (2005a).
  49. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancy JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, Van BM, Thurston K: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk-stratification analysis. *J Vasc. Interv. Radiol.* 16. 195-203 (2005b).
  50. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachbaur K, Jaschke W, Margreiter R, Vogel W: Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 9. 557-563 (2003).
  51. Groopman JD, Scholl P, Wang JS: Epidemiology of Human Aflatoxin Exposures and Their Relationship to Liver Cancer. *PROGRESS IN CLINICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH* 395. 211-222 (1996).
  52. Head HW, Dodd GD: Thermal ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127. 167-178 (2004).
-

- 
53. Helmberger T, Dogan S, Straub G, Schrader A, Jungst C, Reiser M, Wagershauser T, Jakobs T, Hoffmann RT, Lohe F, Graeb C, Rau HG, Schauer R, Jauch KW, Caselmann WH, Goke B, Jungst D: Liver resection or combined chemoembolization and radiofrequency ablation improve survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 75. 104-112 (2007).
  54. Hytioglou P, Theise ND, Schwartz M, Mor E, Miller C, Thung SN: Macroregenerative nodules in a series of adult cirrhotic liver explants: issues of classification and nomenclature. *Hepatology* 21. 703-708 (1995).
  55. Imamura F, Ueno K, Kusunoki Y, Uchida J, Yoshimura M, Koizumi M, Yamasaki H, Nishiyama K: High-dose-rate brachytherapy for small-sized peripherally located lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 182. 703-707 (2006).
  56. Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, Kessler ML, Kutcher GJ, Lawrence TS: Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31. 883-891 (1995).
  57. Jaeck D, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P: Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview. *Liver Transpl.* 10. 58-63 (2004).
  58. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin.* 58. 71-96 (2008).
  59. Kalinski T, Roessner A: Hepatocellular carcinoma: pathology and liver biopsy. *Dig Dis* 27. 102-108 (2009).
  60. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33. 464-470 (2001).
  61. Katoh H, Shibata T, Kokubu A, Ojima H, Loukopoulos P, Kanai Y, Kosuge T, Fukayama M, Kondo T, Sakamoto M, Hosoda F, Ohki M, Imoto I, Inazawa J, Hirohashi S: Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patient outcome. *J Hepatol.* 43. 863-874 (2005).
  62. Khan KN, Yatsunami H: Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 35. 286-295 (2000).
-

- 
63. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC: Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol.* 37. 806-813 (2002).
  64. Kojiro M: Pathological evolution of early hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62 Suppl 1. 43-47 (2002).
  65. Kolotas C, Tselis N, Sommerlad M, Roddiger S, Schnabel T, Baltas D, Kalogera-Fountzila A, Fountzilias G, Zamboglou N: Reirradiation for recurrent neck metastases of head-and-neck tumors using CT-guided interstitial <sup>192</sup>Ir HDR brachytherapy. *Strahlenther. Onkol.* 183. 69-75 (2007).
  66. Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M: Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* 22. 197-203 (2007).
  67. Kudo M, Chung H, Osaki Y: Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 38. 207-215 (2003).
  68. Kulik LM, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek AA, Jr., Abecassis MM, Salem R: Use of yttrium-90 microspheres (TheraSphere) in a patient with unresectable hepatocellular carcinoma leading to liver transplantation: a case report. *Liver Transpl.* 11. 1127-1131 (2005).
  69. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A, III, Nemcek AA, Jr., Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R: Safety and efficacy of <sup>90</sup>Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47. 71-81 (2008).
  70. Kuwana K, Ichida T, Kamimura T, Ohkoshi S, Ogata N, Harada T, Endoh K, Asakura H: Risk factors and the effect of interferon therapy in the development of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis in 343 patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 12. 149-155 (1997).
  71. Lai EC, Lau WY: The continuing challenge of hepatic cancer in Asia. *Surgeon.* 3. 210-215 (2005).
  72. Lau W: Future perspectives for hepatocellular carcinoma. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 5. 206-213 (2003).
-

- 
73. Lau WY: The history of liver surgery. *J R. Coll. Surg Edinb.* 42. 303-309 (1997).
  74. Lau WY: Primary liver tumors. *Semin. Surg Oncol* 19. 135-144 (2000).
  75. Lau WY: Management of hepatocellular carcinoma. *J R. Coll. Surg Edinb.* 47. 389-399 (2002).
  76. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF: Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31. 1237-1248 (1995).
  77. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 228. 235-240 (2003).
  78. Leung TK, Lee CM, Wang FC, Chen HC, Wang HJ: Difficulty with diagnosis of malignant pancreatic neoplasms coexisting with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 11. 5075-5078 (2005).
  79. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ: Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 94. 1760-1769 (2002).
  80. Levy I, Sherman M: Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 50. 881-885 (2002).
  81. Lewandowski R, Salem R: Incidence of radiation cholecystitis in patients receiving Y-90 treatment for unresectable liver malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 15. S162(2004).
  82. Li Q, Wang J, Sun Y, Cui YL, Juzi JT, Qian BY, Hao XS: Postoperative transhepatic arterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: a randomized study with 131 cases. *Dig. Surg.* 23. 235-240 (2006).
  83. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC: Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54. 1151-1156 (2005).
-

- 
84. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, Wilhelm S, Lynch M, Carter C: Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 66. 11851-11858 (2006).
  85. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G: No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol.* 22. 522-526 (1995).
  86. Livraghi T, Meloni F, Morabito A, Vettori C: Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl.* 10. S98-106 (2004).
  87. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, Poulin-Costello M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J: Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 25. (2007).
  88. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 19. 329-338 (1999a).
  89. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 30. 1434-1440 (1999b).
  90. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, Bru C, Rodes J, Bruix J: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29. 62-67 (1999c).
  91. Llovet JM, Sala M, Bruix J: Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 6. S11-S15(2000).
  92. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, Rodes J, Bruix J: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 50. 123-128 (2002a).
  93. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R, Rodes J, Bruix J: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359. 1734-1739 (2002b).
-

- 
94. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37. 429-442 (2003).
  95. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362. 1907-1917 (2003).
  96. Llovet JM, Bruix J: Unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of arterial embolization. *Radiology* 230. 300-301 (2004).
  97. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 10. 115-120 (2004).
  98. Llovet JM: Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 40. 225-235 (2005).
  99. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.* (2008).
  100. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 359. 378-390 (2008).
  101. Llovet JM, Bruix J: Testing molecular therapies in hepatocellular carcinoma: the need for randomized phase II trials. *J. Clin. Oncol.* 27. 833-835 (2009).
  102. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35. 1164-1171 (2002).
  103. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM: Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23. 1535-1547 (2006).
  104. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, Tong MJ, Amado RG, Busuttil RW: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 234. 954-960 (2005).
-

- 
105. Lubienski A: Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. *Transplantation* 80. 113-119 (2005).
  106. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, Gores G: Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl.* 10. 449-455 (2004).
  107. Maggioni M, Coggi G, Cassani B, Bianchi P, Romagnoli S, Mandelli A, Borzio M, Colombo P, Roncalli M: Molecular changes in hepatocellular dysplastic nodules on microdissected liver biopsies. *Hepatology* 32. 942-946 (2000).
  108. Makuuchi M, Sano K: The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl.* 10. 46-52 (2004).
  109. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 31. 864-871 (2000).
  110. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 30. 6-25 (2007).
  111. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J Med.* 334. 693-699 (1996).
  112. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchiano A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, Andreola S: Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann. Surg* 240. 900-909 (2004).
  113. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De CL, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van HB, Majno P: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 10. 35-43 (2009).
  114. McCartney EM, Beard MR: Impact of alcohol on hepatitis C virus replication and interferon signaling. *World J. Gastroenterol.* 16. 1337-1343 (2010).
-

- 
115. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47. 207-214 (1981).
  116. Mion F, Grozel L, Boillot O, Paliard P, Berger F: Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 111. 1587-1592 (1996).
  117. Miyakawa H, Sato C, Tazawa J, Izumi N, Hattori K, Ebata A, Maeda M, Ikeda T, Hirata R, Mae S: A prospective study on hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: Respective roles of alcohol and hepatitis C virus infection. *Alcohol and Alcoholism*. 29. (1994).
  118. Mohnike K, Wieners G, Pech M, Seidensticker M, Rühl R, Lopez-Haenninen E, Ricke J: Image-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis* 27. 170-174 (2009).
  119. Mohnike K, Wieners G, Schwartz F, Seidensticker M, Pech M, Ruehl R, Wust P, Lopez-Hanninen E, Gademann G, Peters N, Berg T, Malfertheiner P, Ricke J: Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma: Safety, Efficacy, and Effect on Survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010).
  120. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA: Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 963. 13-20 (2002).
  121. Moradpour De, Allgaier, H-P, Linhart, HeGe and Blum, HG: Hepatozelluläres Karzinom. In: D Ganten, K Ruckpaul (eds.): *Molekularmedizinische Grundlagen von nicht-hereditären Tumorerkrankungen*. pp. 207-230. Springer 2002.
  122. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De W, I, Michel L: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 89. 1206-1222 (2002).
  123. Müller HH, Schäfer H: A general statistical principle for changing a design any time during the course of a trial. *Statistics in Medicine* 23. 2497-2508 (2004).
  124. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Wallace MJ, Cohen A, Coldwell DM, Kennedy AS, Hicks ME: Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics* 25 Suppl 1. S41-S55(2005).
-

- 
125. Murthy R, Brown DB, Salem R, Meranze SG, Coldwell DM, Krishnan S, Nunez R, Habbu A, Liu D, Ross W, Cohen AM, Censullo M: Gastrointestinal complications associated with hepatic arterial Yttrium-90 microsphere therapy. *J Vasc Interv Radiol* 18. 553-561 (2007).
  126. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M: Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 22. 101-105 (1995).
  127. Nowak AK, Chow PK, Findlay M: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur. J Cancer* 40. 1474-1484 (2004).
  128. Oikawa T, Ojima H, Yamasaki S, Takayama T, Hirohashi S, Sakamoto M: Multistep and multicentric development of hepatocellular carcinoma: histological analysis of 980 resected nodules. *J. Hepatol.* 42. 225-229 (2005).
  129. Okuda Ka, Ohtsuki Ta, Obata Ha, Tomimatsu Ma, Okazaki Na, Hasegawa Ha, Nakajima Ya, Ohnishi Ka: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: study of 850 patients. *Cancer* 56. 918-928 (1985).
  130. Okuda Ka: Hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 32. 225-237 (2000).
  131. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S: Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 127. 159-166 (2004).
  132. Oquinena S, Inarairaegui M, Vila JJ, Alegre F, Zozaya JM, Sangro B: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: three case reports and a categorized review of the literature. *Dig Dis Sci.* 54. 1147-1153 (2009).
  133. Pack GaTa, Islami AaHa, Hubbard JaCa, Brasfield RaDa: Regeneration of human liver after major hepatectomy. *Surgery* 52. 617-623 (1962).
  134. Palmer DH, Hussain SA, Johnson PJ: Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13. 1555-1568 (2004).
  135. Parikh S, Hyman D: Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med.* 120. 194-202 (2007).
-

- 
136. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, These ND: Neovascularization and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol.* 22. 656-662 (1998).
  137. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 80. 827-841 (1999).
  138. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 55. 74-108 (2005).
  139. Party IW: Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 89. 177-181 (1994).
  140. Paye F, Farges O, Dahmane M, Vilgrain V, Flejou JF, Belghiti J: Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 86. 176-180 (1999).
  141. Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Cho C, Fischbach F, Ricke J: Comparison of different MRI sequences with and without application of Gd-BOPTA as follow-up after LITT. *RöFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Röntgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin* 176. 550-557 (2004).
  142. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, Degott C, Valla D, Erlinger S, Rueff B: Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 27. 1717-1722 (1998).
  143. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Ng IO, Liu CL, Lam CM, Wong J: Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann. Surg* 234. 63-70 (2001).
  144. Rabe C, Lenz M, Schmitz V, Pilz T, Fimmers R, Sauerbruch T, Caselmann WH: An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J Gastroenterol. Hepatol.* 15. 1305-1315 (2003).
  145. Randolph AC, Tharalson EM, Gilani N: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is possible and might have implications for future therapies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 20. 804-809 (2008).
-

- 
146. Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, Ye SL, Ma ZC, Ye QH, Qin LX, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY: Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 10. 2791-2794 (2004).
  147. Rhim H: Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. *Cancer* 98. (2003).
  148. Ricke J, Wust P, Werk M, Pech M, Beck AN, Stohlmann A: CT-guided brachytherapy of liver metastasis alone or in combination with laser induced thermo therapy (LITT): safety and efficacy. *Radiology* 225. 447-452 (2002).
  149. Ricke J: Interventional therapy for liver metastases. *Z. Gastroenterol.* 42. 1321-1328 (2004).
  150. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez HE, Felix R: CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver malignancies. *Strahlenther. Onkol.* 180. 274-280 (2004a).
  151. Ricke J, Wust P, Wieners G, Beck A, Cho CH, Seidensticker M, Pech M, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Freund T, Felix R: Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 15. 1279-1286 (2004b).
  152. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho CH, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Hanninen EL, Felix R: CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58. 1496-1505 (2004c).
  153. Ricke J, Seidensticker M, Ludemann L, Pech M, Wieners G, Hengst S, Mohnike K, Cho CH, Lopez HE, Al-Abadi H, Felix R, Wust P: In vivo assessment of the tolerance dose of small liver volumes after single-fraction HDR irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 62. 776-784 (2005).
  154. Ricke J, Mohnike K, Pech M, Seidensticker M, Ruhl R, Wieners G, Gaffke G, Kropf S, Felix R, Wust P: Local Response and Impact on Survival After Local Ablation of Liver Metastases from Colorectal Carcinoma by Computed Tomography-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2010).
  155. Rogler CE: Recent advances in hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cells* 2. 366-369 (1990).
-

- 
156. Roncalli M, Roz E, Coggi G, Di Rocco MG, Bossi P, Minola E, Gambacorta M, Borzio M: The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 30. 1174-1178 (1999).
  157. Sacco R, Bertini M, Petruzzi P, Bertoni M, Bargellini I, Bresci G, Federici G, Gambardella L, Metrangolo S, Parisi G, Romano A, Scaramuzzino A, Tumino E, Silvestri A, Altomare E, Vignali C, Capria A: Clinical impact of selective transarterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: a cohort study. *World J. Gastroenterol.* 15. 1843-1848 (2009).
  158. Salem R, Hunter RD: Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 66. S83-S88(2006).
  159. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S, Nemcek AA, Jr., Vogelzang R, Salem R: Treatment of Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer with Yttrium-90 Microspheres (TheraSphere(R)): Assessment of Hepatic Arterial Embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* (2006).
  160. Schäfer H, Müller HH: Modification of the sample size and the schedule of interim analyses in survival trials based on data inspections. *Contract* (2000).
  161. Seeff LB, Hoofnagle JH: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene* 25. 3771-3777 (2006).
  162. Seldinger SI: Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiologica* 39. 368-376 (1953).
  163. Shafritz DA, Shouval D, Sherman HI, Hadziyannis SJ, Kew MC: Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N. Engl. J Med.* 305. 1067-1073 (1981).
  164. Sherman M: Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin. Liver Dis.* 25. 143-154 (2005).
  165. Shi M, Zhang CQ, Zhang YQ, Liang XM, Li JQ: Micrometastases of solitary hepatocellular carcinoma and appropriate resection margin. *World J Surg* 28. 376-381 (2004).
  166. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M: A randomized controlled trial of radiofrequency
-

- 
- ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 129. 122-130 (2005).
167. Shim SJ, Seong J, Lee IJ, Han KH, Chon CY, Ahn SH: Radiation-induced hepatic toxicity after radiotherapy combined with chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 37. 906-913 (2007).
168. Shimozawa N, Hanazaki K: Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll. Surg* 198. 356-365 (2004).
169. Sibartie V, Moriarty J, Crowe J: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 103. 1050-1051 (2008).
170. Sun M, Eshleman JR, Ferrell LD, Jacobs G, Sudilovsky EC, Tuthill R, Hussein MR, Sudilovsky O: An early lesion in hepatic carcinogenesis: loss of heterozygosity in human cirrhotic livers and dysplastic nodules at the 1p36-p34 region. *Hepatology* 33. 1415-1424 (2001).
171. Sun V, Ferrell B, Juarez G, Wagman LD, Yen Y, Chung V: Symptom concerns and quality of life in hepatobiliary cancers. *Oncol Nurs. Forum* 35. 45-52 (2008).
172. Sutherland LM, Williams JA, Padbury RT, Gotley DC, Stokes B, Maddern GJ: Radiofrequency ablation of liver tumors: a systematic review. *Arch. Surg.* 141. 181-190 (2006).
173. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S: Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 28. 1241-1246 (1998).
174. Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Moriyama N, Takayama T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S: Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology* 194. 101-105 (1995).
175. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Kojiro M, Makuuchi M, Yamaoka Y: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131. 461-469 (2006).
176. Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Ojima H: CT Imaging of early hepatocellular carcinoma and the natural outcome of hypoattenuating nodular lesions in chronic liver disease. *Oncology* 72 Suppl 1. 83-91 (2007).
-

- 
177. Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, Grishchenkova IV, Rozengauz EV: Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. Founded in 1921 by Gosta Forssell. Published by the Societies of Medical Radiology in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden 41. 156-160 (2000).
  178. Terada T, Terasaki S, Nakanuma Y: A clinicopathologic study of adenomatous hyperplasia of the liver in 209 consecutive cirrhotic livers examined by autopsy. *Cancer* 72. 1551-1556 (1993).
  179. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 43. 1101-1108 (2006).
  180. The EuroQol Group (eds.): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16. 199-208 (1990).
  181. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van GM, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 92. 205-216 (2000).
  182. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW: Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol. Hepatol.* 16. 553-559 (2001).
  183. Tornillo L, Carafa V, Sauter G, Moch H, Minola E, Gambacorta M, Vecchione R, Bianchi L, Terracciano LM: Chromosomal alterations in hepatocellular nodules by comparative genomic hybridization: high-grade dysplastic nodules represent early stages of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 82. 547-553 (2002).
  184. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M, Grazi GL, Del PP, Di N, Bernardi M: Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol.* 97. 734-744 (2002).
  185. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M: Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 29. 1299-1305 (2008).
  186. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, Baba Y, Imamura Y, Aikou T: Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for
-

- 
- hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 34. 529-534 (2001).
187. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, Curley SA, Ellis LM, Regimbeau JM, Rashid A, Cleary KR, Nagorney DM: Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin. Oncol* 20. 1527-1536 (2002).
188. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del BM, De SM, Manenti F: Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 32. 233-238 (2000).
189. Villa E, Colantoni A, Camma C, Grottola A, Buttafoco P, Gelmini R, Ferretti I, Manenti F: Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin. Oncol* 21. 441-446 (2003).
190. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, Nabil M, Abdelkader A: Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur. J. Radiol.* 72. 505-516 (2009).
191. Wang YB, Chen MH, Yan K, Yang W, Dai Y, Yin SS: Quality of life after radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with transcatheter arterial chemoembolization alone. *Qual. Life Res.* 16. 389-397 (2007).
192. Wanless I, Callea F, Craig JR, Crawford JM, Desmet VJ, Faber E: Terminology of nodular lesions of the liver: recommendations of the World Congress of Gastroenterology Working Party. *Hepatology* 22. 983-993 (1995).
193. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M: Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making. *Surg. Oncol.* 17. 3-13 (2008).
194. Wong IH, Leung T, Ho S, Lau WY, Chan M, Johnson PJ: Semiquantification of circulating hepatocellular carcinoma cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 76. 628-633 (1997).
195. Wong IH, Lau WY, Leung T, Yeo W, Johnson PJ: Hematogenous dissemination of hepatocytes and tumor cells after surgical resection of hepatocellular carcinoma: a quantitative analysis. *Clin. Cancer Res.* 5. 4021-4027 (1999).
-

- 
196. Wong IH, Yeo W, Leung T, Lau WY, Johnson PJ: Circulating tumor cell mRNAs in peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients under radiotherapy, surgical resection or chemotherapy: a quantitative evaluation. *Cancer Lett.* 167. 183-191 (2001).
  197. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148. 397-401 (1983).
  198. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 347. 168-174 (2002).
  199. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda: The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23. 1334-1340 (1996).
  200. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 33. 1394-1403 (2001).
  201. Yao FY, Bass NM, Ascher NL, Roberts JP: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy. *Liver Transpl.* 10. 621-630 (2004).
  202. Yeh CT, Chen TC, Chang ML, Hsu CW, Yeh TS, Lee WC, Huang SF, Tsai CC: Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma. *J Med. Virol.* 79. 92-96 (2007).
  203. Yeo W, Mo FKF, Koh J, Chan ATC, Leung T, Hui P, Chan L, Tang A, Lee JJ, Mok TSK: Quality of life is predictive of survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Annals of Oncology* 17. 1083-1089 (2006).
  204. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, Portmann BC, Johnson PJ, Williams R: Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet* 1. 1357-1360 (1985).
  205. Zender L, Villanueva A, Tovar V, Sia D, Chiang DY, Llovet JM: Cancer gene discovery in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* (2010).
-

---

## Anhangverzeichnis

Anhang 1	Antrag Ethikkommission .....	78
Anhang 2	Befürwortung der Ethikkommission.....	89
Anhang 3	Case Report Form .....	91
Anhang 4	Patienteninformation.....	99
Anhang 5	Einwilligungserklärung.....	102
Anhang 6	EQ-5D-Fragebogen.....	104

---

Anhang 1     Antrag Ethikkommission

**Antrag an die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg**

**auf Zustimmung zur Durchführung einer**

**klinischen Prüfung eines Arzneimittels**

**nach dem Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur**

**Änderung des Arzneimittelgesetzes am 06.08.2004**

12.05.2006

---

**Antrag an die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg  
auf Zustimmung zur Durchführung einer  
klinischen Prüfung eines Arzneimittels  
nach dem Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur  
Änderung des Arzneimittelgesetzes am 06.08.2004**

1. EudraCT – Studiennummer (Ist unter <a href="http://eudract.emea.eu.int">http://eudract.emea.eu.int</a> erhältlich.), § 7 Abs. 2 Nr. 1 GCP-V	2005-000569-21
2. Titel des Projektes, § 7 Abs. 2 Nr. 2 GCP-V	PHASE-III – VERGLEICH DER EFFEKTIVITÄT VON CT-GESTEUERTER BRACHYTHERAPIE GEGENÜBER TRANSARTERIELLER CHEMOEMBOLISATION BEI PATIENTEN MIT INOPERABLEM HCC.
3. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele (Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen), § 7 Abs. 2 Nr. 9 GCP-V	Studie zum Vergleich der Effektivität und prozeduralen Verträglichkeit mit Evaluierung eines etwaigen Überlebensvorteils durch die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie (AL) gegenüber transarterieller Chemoembolisation (TACE) bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC). Intention-to-treat Analyse mit Cross-over
4. Erläuterung der Bedeutung der Klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 1 GCP-V	Es lässt sich zusammenfassen, dass nach eigenen Erkenntnissen sowie dem letzten Stand der wissenschaftlichen Veröffentlichungen sowohl die TACE als auch das Afterloading zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit primären hepatozellulären Karzinom führen. Bisher wurde jedoch keine vergleichende Studie zwischen diesen beiden Modalitäten bezüglich des progressionsfreien Überlebens durchgeführt, so dass unklar ist, welche Behandlungsform hinsichtlich der Patientenverträglichkeit als auch des progressionsfreien Überlebens überlegen ist. Die bisherigen guten Ergebnisse der interstitiellen Brachytherapie zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms ergeben die Hypothese einer Überlegenheit gegenüber der arteriellen

Stand: 21.04.2006

	Chemoembolisation zur Behandlung dieser Tumoren. Diese mögliche Überlegenheit soll anhand der vorliegenden Studie beurteilt werden.
5. Studiendesign (randomisiert, placebokontrolliert...), § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V	Randomisiert, prospektiv
6. Bezeichnung und Charakterisierung, (auch Dosierung) der Prüfpräparate (Wirkstoff und Placebo) und ihrer Wirkstoffe, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V, § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V	
7. Beschreibung der vorgesehenen Behandlung/Untersuchungsmethoden und Dauer sowie evtl. Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Behandlung/Untersuchungen, § 7 Abs. 3 Nr. 10 GCP-V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TACE: Transarterielle Applikation von Doxorubicin und Cisplatin in Lipiodol im Verhältnis 1:1 in 6wöchigen Abständen über 3 Monate, dann 3 Monate Pause, Wiederholung des Zyklus</li> <li>• AL: Einmalige Durchführung der CT-gesteuerten Brachytherapie mit einer angestrebten minimalen tumorumfassenden Dosis von 20Gy, ggf. Reduktion auf 15Gy</li> </ul> Primärer Endpunkt: Zeit bis nicht-beherrschbarer Progress
8. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 2 GCP-V	Chemoembolisation entspricht dem Gold-Standard in der Behandlung des irresektablen HCC. CT-Brachytherapie hat großes Potential in der Behandlung von Patienten mit HCC gezeigt. Da die Evaluierung der überlegenen Methode Ziel dieser Studie ist, werden zukünftig erkrankte Personen von den Ergebnissen der Studie direkt profitieren
a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer	Engmaschige Verlaufskontrolle und damit frühes Erkennen bei möglichem Tumorprogress. Alle rekrutierten Patienten die mindestens einen vollständigen Therapiezyklus erhalten haben, können bezüglich des Ansprechens beurteilt werden.
b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen	Überlebensvorteil durch die Anwendung der besser geeigneten Therapie. Anwendung der besser verträglichen Methode und

	damit Verbesserung der Lebensqualität.
c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)	<p>TACE: Punktionsassoz. Komplikationen (Hämatom, AV-Fistel, Pseudoaneurysma), kathetherassoz. Komplikationen (Dissektion, art. Embolie, Gefäßverschuß), KM-assoz. Komplikationen (allerg. Reaktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, thyreotoxische Krise), Komplikationen durch die Chemotherapeutika-Gabe (Verschlechterung der Leberfunktion mit Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen bis hin zur hepatischen Enzephalopathie, Übelkeit, Erbrechen, Postembolisationssyndrom)</p> <p>AL: Punktionsassoz. Komplikationen (Hämatom, arterielle Blutung, Sickerblutung, Organverletzung, Pneumothorax), KM-assoz. Komplikationen (allerg. Reaktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, thyreotoxische Krise), Komplikationen durch die Bestrahlung (Verschlechterung der Leberfunktion, Übelkeit, Erbrechen, Magenulkus)</p>
9. Abbruch- und Aussetzungskriterien, § 7 Abs. 3 Nr. 17 GCP-V	<p>Anzeichen von Krankheitsprogression.</p> <p>Falls der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der Patient von einem Therapiewechsel profitiert.</p> <p>Wunsch des Patienten.</p> <p>Bei Eintritt einer Schwangerschaft oder unzureichendem Kontrazeptionsschutz (nur bei konzeptionsfähigen Patientinnen).</p>
10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen, § 7 Abs. 2 Nr. 10 GCP-V	Jeweils 34 Patienten pro Behandlungsgruppe
11. Statistische Planung und Angabe sowie biometrische Begründung der Fallzahl, § 7 Abs. 2 Nr. 11 GCP-V	Die Fallzahl für die Phase III-Sequenz wird mit 34 auswertbaren Patienten pro Arm festgelegt. Diese Kollektivgröße erlaubt eine sinnvolle Auswertungsmöglichkeit bezüglich des primären Endpunktes der Tumorprogression.
12. Rekrutierung: a. Darlegung und ggf. Erläuterung der	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Nachweis eines primären HCC, bei AFP-Anstieg und</p>

<p><b>Ein- und Ausschlusskriterien, § 7</b> Abs. 3 Nr. 11 GCP-V</p>	<p>eindeutiger Bildgebung (2 unabhängige Verfahren) ohne, sonst mit histologischer Sicherung MR- oder computertomographisch messbare Läsion (gemäß ISTO Leitlinie) Nicht resektable(r) Herd(e) bzw. Kontraindikation gegen Resektion Karnofsky-Index &gt; 70% Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen Adäquate Knochenmarkfunktion (Leukozyten <math>\geq 3,0 \times 10^9/l</math>, Thrombozyten <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>) Kreatinin-Clearance Kreatinin &lt; 1,5, Bilirubin &lt; 3 mg/dl Adäquate Kontrazeption für die Dauer der Therapie sowie mindestens 6 Monate danach (nur für prämenopausale Patientinnen) Schriftliche Einwilligung des Patienten</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Pfortaderthrombose auf der Tumorseite Patienten mit extrahepatischen Metastasen Diffus infiltrierende HCC Manifestation mit mangelhafter Abgrenzbarkeit in der CT Child C Stadium der Lebererkrankung Weitere unbehandelte primäre maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom der Haut oder in situ Karzinom der Zervix) Allgemeine Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie Immunsupprimierte oder HIV-seropositive Patienten Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers) Schwere, vorbestehende Neuropathie bzw. Platinallergie Schwangerschaft und Stillzeit Psychiatrische Erkrankung Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen</p>
---	--

b. Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung), § 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V	Patienteninformation
c. Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden; diese muss eine Erklärung enthalten, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden, § 7 Abs. 2 Nr. 15 GCP-V.	Einwilligungserklärung
13. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen, welche minderjährig und/oder einwilligungsunfähig sind, § 7 Abs. 3 Nr. 3 GCP-V	Keine Einbeziehung Minderjähriger
14. Ggf. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 4 GCP-V	Keine Sponsoren
15. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist, § 7 Abs. 2 Nr. 12 GCP-V.	Keine Geschlechterverteilung in Gruppen
16. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen	Die Teilnahme an anderen Studien gilt als Ausschlusskriterium für diese Studie

Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen, § 7 Abs. 3 Nr. 11 GCP-V.	
17. Angaben und Begründung der Höhe der Entschädigung für Studienteilnehmer, § 7 Abs. 3 Nr. 14 GCP-V	Keine
18. Plan für die Weiterbehandlung und med. Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 13 GCP-V	Nach bestem medizinischen Standard
19. Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer), § 7 Abs. 3 Nr. 13 GCP-V	Keine Zusatzversicherung notwendig. Siehe Anlage
20. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll, § 7 Abs. 3 Nr. 12 GCP-V	Bewertung des Gesundheitszustandes nach EQ-5D
21. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes, § 7 Abs. 3 Nr. 15 GCP-V	Im Sinne des Bundesdatenschutzgesetzes(BDSG) werden alle notwendigen Maßnahmen ergriffen den Einzelnen davor zu schützen, dass er durch den Umgang mit seinen personenbezogenen Daten in seinem Persönlichkeitsrecht beeinträchtigt wird. Die personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert erfasst.
22. Angabe der Berufe von Prüfern, welche nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seiner Ausübung voraussetzenden Erfahrung in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am	Keine

<p>Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufes rechtfertigen, § 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V</p>	
<p>23. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V</p>	<p>Die erhobenen Befunde, Messergebnisse, Begleiterscheinungen und alle gemäß Prüfplan erhobenen Daten werden in die Prüfbögen eingetragen. Die Anzahl und Aufeinanderfolge der vorgesehenen Untersuchungen sind dem Prüfungsdesign zu entnehmen. Der Datenumfang und der vorgesehene Zeitraum der Studie machen es erforderlich, sowohl das Studienmonitoring als auch die biometrische Auswertung durch eine gemeinsame Datenbank (Arsena) zu unterstützen. Dadurch soll ein zeitnahes Erfassen und Evaluieren der Studiendaten erreicht sowie eine kontinuierliche Kontrolle auf Datenvollständigkeit und -Richtigkeit garantiert werden. Mit der Datenbank ist es außerdem möglich, von Anfang an eine exploratorische Datenanalyse studienbegleitend durchzuführen.</p>
<p>24. Name und Anschrift des/der Prüfer/Hauptprüfer/Leiter der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V (sofern nicht in der Anlage aufgeführt)</p>	<p>Prof. Dr. J. Ricke Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p> <p>Prof. Dr. G. Gademann Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Magdeburg</p> <p>Dr. A. Csepregi Klinik für Hepato-Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg</p>
<p>25. Name und Anschrift der Einrichtungen, die als Prüfstellen oder Prüflabor in die klinische Prüfung</p>	<p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinik für Strahlentherapie, Klinik für Hepato-Gastroenterologie des Universitätsklinikums Magdeburg</p>

einbezogen sind, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V (sofern nicht in der Anlage aufgeführt)	Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg
26. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 5 GCP-V	Über das Forschungskonto der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
a. Finanzierungsquelle (Name und Sitz)	Keine
b. Höhe der Kosten	Keine studienrelevanten Kosten
c. Höhe der Kostenerstattung	Keine
27. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten, § 7 Abs. 3 Nr. 7 GCP-V (möglichst ein "financial disclosure statement" beifügen)	Kein wirtschaftliches Interesse
28. Hinsichtlich der Publikation zwischen dem Sponsor und Prüfer getroffene Vereinbarungen, vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 16 GCP-V	Keine Vereinbarung
29. Name oder Firma und Anschrift, Tel., Fax und E-Mail des Sponsors (d.h. desjenigen, welcher die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der Studie übernimmt) und ggf. seines in der EU oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters, § 7 Abs. 2 Nr. 4 GCP-V	Kein Sponsor
30. Ggf. Mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethikkommissionen anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum	

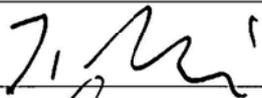
<p>sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethikkommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 14 GCP-V.</p>	
<p>31. <i>Optional:</i> Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des Data Safety Monitoring Boards (DSMB/DMB)</p>	
<p>32. <i>Optional:</i> Angabe zur Registrierung der geplanten Studie in Deutschland</p>	
<p>33. <i>Optional:</i> Zustimmungende Voten von Ethikkommissionen anderer EU-Mitgliedstaaten</p>	
<p>34. <i>Optional:</i> Wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben (Modul 2 Nr. 2)</p>	
<p>35 <i>Optional:</i> Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der laufenden und vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Wirksubstanz (Modul 2 Nr. 12)</p>	
<p>36. <i>Optional:</i> Maßnahmen zur Risikobeherrschung (Notfallausrüstung etc.)</p>	

37. <i>Optional</i> : Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt/die Studienärztin zugleich der/die Behandelnde ?) (Modul 2 Nr. 14)	
38. <i>Optional</i> : Dokumentationsverfahren (Verweis auf CRF-Bögen möglich)	Dokumentation über CRF-Bogen. Siehe Anlage.
39. <i>Optional</i> : Methoden, unerwünschte Nebenwirkungen festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ??), (Modul 2 Nr. 17)	
40. <i>Optional</i> : Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Verschlüsselung der Daten von Studienteilnehmern, (Modul 2 Nr. 18)	
41. <i>Optional</i> : Name oder Firma und Anschrift des externen Monitors (nach vgl. Art. 1 Abs. 4 RiLi 2001/20/EG i.V.m. Abschnitt: 5.18 der GCP/ICH-Guidelines ist ein ext. Monitoring vorgeschrieben)	

### Financial disclosure statement

Die Unterzeichner erklären, dass sie keinerlei finanzielle oder wirtschaftlichen Interessen mit den Herstellern der Produkte verbindet, die im Rahmen der geplanten Studie zur Anwendung kommen.

Magdeburg, den

Prof. Dr. Jens Ricke	
Prof. Dr. G. Gademann	 Prof. Dr. Günther Gademann Klinikdirektor

Stand: 12.05.2006

## Anhang 2 Befürwortung der Ethikkommission

## OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Ethik-Kommission  
an der Medizinischen Fakultät  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. D. Krause



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. J. Ricke, OA Dr. Wieners  
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Tel.  
(0391) 67/14314  
67/14344

Fax  
(0391) 67/14354  
67/290185

eMail  
norbert.beck@medizin.uni-magdeburg.de  
ethikkommission@uni-magdeburg.de

Datum

28.08.2006

Unser Zeichen: 44/06

**Phase III - Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC**  
EudraCT-Nr.: 2005-000569-21

Sehr geehrter Herr Prof. Ricke, sehr geehrter Herr OA Wieners,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.

Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweils behandelnden Arztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Versicherungsrechtliche Fragen sind vor Beginn der klinischen Prüfung mit der Rechtsabteilung der Medizinischen Fakultät zu erörtern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. D. Krause  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ETHIK-KOMMISSION  
der Otto-von-Guericke-Universität  
an der Medizinischen Fakultät  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. D. Krause  
Leipziger Str. 44  
D-39120 Magdeburg

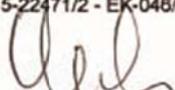
Anlage zum Votum der Studie 44/06 vom 28.08.2006

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät:

Herr Prof. Dr. Bannert	Medizinische Fakultät, Zentrum für Kinderheilkunde
Herr Prof. Dr. Behrens-Baumann	Medizinische Fakultät, Universitätsklinik für Augenheilkunde
Herr Prof. Dr. Huth	Medizinische Fakultät, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Prof. Dr. Kielstein	Medizinische Fakultät, Klinik für Innere Medizin
Herr Prof. Dr. Läuter	Medizinische Fakultät, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. Meyer	Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Pharmakologie
Herr Prof. Dr. Müller	Fakultät Naturwissenschaften, Institut für Experimentelle Physik
Herr Prof. Dr. Nitsch	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Grundlagen der Elektro- technik und Elektromagnetische Verträglichkeit
Herr Prof. Dr. Krause	Medizinische Fakultät, Institut für Rechtsmedizin

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes und § 40 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-044/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (Z 5-22471/2 - EK-046/S).

  
Dr. med. Norbert Beck  
Leiter der Geschäftsstelle  
der Ethik-Kommission

## Anhang 3 Case Report Form

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

**Einschlussbogen**

Datum	[.....] Tag [.....] Monat [.....] Jahr
Name des Patienten (Initialen)	.....
Vorname des Patienten (Initialen)	.....
Geburtsdatum	[.....] Tag [.....] Monat [.....] Jahr
Geschlecht	[.....] weiblich [.....] männlich
Wohnort	[.....] Straße [.....] Wohnort [.....] Postleitzahl
Telefonnummer Andere Kontaktadresse/ Nr.	[.....] Vorwahl [.....] Rufnummer

<b>Randomisierung:</b>	[.....] Tag [.....] Monat [.....] Jahr
<b>Fortlaufende Studiennummer</b>	[.....]

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

### Ein-/Ausschlussbogen (1/2)

<b>Einschlusskriterien</b>		
Nachweis eines primären HCC:		
mit histologischer Sicherung	[...]ja	[...] nein
mit eindeutiger Bildgebung	[...]ja	[...] nein
(2 unabhängige Verfahren)		
zudem AFP-Anstieg	[...]ja	[...] nein
Im MRT festgestellte Läsion	[...]ja	[...] nein
Im CT festgestellte Läsion	[...]ja	[...] nein
Karnofsky-Index > 70%	[...]ja	[...] nein
Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	[...]ja	[...] nein
Adäquate Knochenmarkfunktion:		
Leukozyten $\geq 3,0 \times 10^9/l$	[...]ja	[...] nein
Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$	[...]ja	[...] nein
Kreatinin-Clearance Kreatinin < 1,5	[...]ja	[...] nein
Bilirubin < 3 mg/dl	[...]ja	[...] nein
Transaminasen < 5 x oberer Normgrenzwert	[...]ja	[...] nein
Quick > 50 %	[...]ja	[...] nein
PTT < 50 s	[...]ja	[...] nein
Leberfunktion Child A oder B	[...]ja	[...] nein
Adäquate Kontrazeption für die Dauer der Therapie sowie mindestens 6 Monate danach (nur für prämenopausale Patientinnen)	[...]ja	[...] nein
Patient stimmt Nachuntersuchung zu	[...]ja	[...] nein
Schriftliches Einverständnis liegt vor	[...]ja	[...] nein

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

<b>Ausschlusskriterien</b>		
Pfortaderthrombose auf der Tumorseite	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Patienten mit extrahepatischen Metastasen	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Diffuse HCC Manifestation mit mangelhafter Abgrenzbarkeit in der CT	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Child C Stadium der Lebererkrankung	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Leberarterien- oder Pfortaderhauptstammverschluss, AV-Shunt	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Weitere unbehandelte primäre maligne Erkrankung (außer Basalzellkarzinom der Haut oder in situ Karzinom der Zervix)	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Allgemeine Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Immunsupprimierte oder HIV-seropositive Patienten	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Schwangerschaft und Stillzeit	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers)	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Schwere, vorbestehende Neuropathie bzw. Platinallergie	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Psychiatrische Erkrankung	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente oder Immuntherapien während der Studie.	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein
Teilnahme an einer anderen klinischen Studie	[...] <input type="checkbox"/> ja	[...] <input type="checkbox"/> nein

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

### **Statuserhebung**

Tumorerstdiagnose	[.....] Jahren [.....] Monaten
Ursache der Tumorerkrankung:	
C2-toxisch:	[...] ja [.....] nein
Hepatitis:	[...] ja [.....] nein, wenn ja, welche[.....]
Andere Ursachen:	[.....]
Lebertransplantation vorgesehen	[...] ja [.....] nein
Zeitpunkt der Aufnahme	[.....] Jahren [.....] Monaten
Anzahl der HCC-Läsionen	[.....]
Größe der größten Läsion	[.....]
Lage der größten Läsion	Segment [.....] [.....] zentral [.....] peripher
Verteilung der Läsionen	[.....] monolobulär [.....] bilobulär
Labor:	
Bilirubin (mg/dl):	[.....]
Albumin (g/dl):	[.....]
Quick (%):	[.....]
AFP	[.....]
Sonst. Tumormarker	[.....]
Aszites	[...] nein [.....] wenig [.....] viel
Hepatische Enzephalopathie	[...] nein [.....] leicht [.....] schwer
Tumolvolumen	[...] <50% [.....] >50% des Lebervolumens

### **Quality of Life**

EQ-5D	[...] Tag [.....] Monat [.....] Jahr [...] nein [.....] ja
-------	---

### **Kommentare**

---



---



---

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

**Bestehende Medikation:** \_\_\_\_\_ **Dosis/ Tag:** \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---

**Interventionsbogen TACE (1/3)**

Anzahl der hypervaskularisierten HCC-Läsionen in Angiographie	[.....]
Größe der größten Läsion	[.....]
Lage der größten Läsion	Segment [.....]      [...] zentral      [...] peripher
Verteilung der Läsionen	[...] monolobulär                      [...] bilobulär
Vergleich zur letzten Embolisation	[.....]
Applikation des Chemoembolisats	[...] superselektiv    [...] semiselektiv    [...] unselektiv
Art und Menge der eingesetzten Substanzen	[.....] Doxorubicin [.....] Cisplatin [.....] Lipiodol [.....] andere
Signifikante Reduktion der Tumervaskularisation	[...] ja                                      [...] nein

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

**Bestehende Medikation:** \_\_\_\_\_ **Dosis/ Tag:** \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---

**Interventionsbogen (Afterloading) (1/3)**

Punktionsort	[.....] Segment [.....] von ventral [.....] von lateral
Anzahl der Katheter	[.....] Zahl
CT-Protokoll: Kontrastmittelmenge Delay-Zeit	[.....] ml [.....] Sekunden
Dauer der CT-Intervention	[...] min
Planungsdauer zur Bestrahlung	[.....] min
Applizierte Dosis	[.....] Dosis in Gy
Bestrahlungsdauer	[.....] min

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

**Interventionsbogen (2/3)****Komplikationen/Therapie**

Punktionsassoziierte Komplikationen:	[...] nein    [...] ja Therapie:
Katheterassoziierte Komplikationen:	[...] nein    [...] ja Therapie:
KM-assoziierte Komplikationen:	[...] nein    [...] ja Therapie:
Interventionsabbruch	[...] nein    [...] ja Grund

**Komplikationen/Therapie**

Andere Komplikationen	[...] nein    [...] ja Diagnose: Therapie:
-----------------------	--

**Adverse Events**

Allergoide Reaktion	[...] nein    [...] ja Art der Reaktion: Therapie:

**Serious Adverse Events** (Todesfall, lebensbedrohender Zustand, Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert, andauernde oder bedeutende Behinderung)

<b>AL vs. TACE</b>	Random No [    ]
Initialen des Patienten	[    ] Vorname [    ] Nachname
Geburtsdatum:	[    ] Tag [    ] Monat [    ] Jahr

**Interventionsbogen (3/3)**

	Blutentnahme	
	vor der Intervention	nach der Intervention
<b>Leukozyten</b> je $\mu$ l		
<b>Hämoglobin</b> g/dl		
<b>Thrombozyten</b> je $\mu$ l		
<b>aPTT</b> sec		
<b>Quick</b> %		
<b>Kreatinin</b> mg/dl		
<b>TSH</b> mU/l		
<b>GOT (AST)</b> U/l		
<b>GPT (ALT)</b> U/l		
<b><math>\Gamma</math>-GT</b> U/l		
<b>Alk. Phosphatase</b> U/l		
<b>PCHE</b> U/l		
<b>Bilirubin</b> mg/dl		
<b>Albumin</b> g/dl		
<b>AFP</b> $\mu$ g/l		

**Quality of Life** (binnen 72 h nach Intervention)

EQ-5D	[.....] Tag [.....] Monat [.....] Jahr [... ] nein [ ... ] ja
-------	--

Behandelnder Arzt	Name:
-------------------	-------

---

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A. ö. R.  
Zentrum für Radiologie  
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Ricke



*Phase III Studie*

*„VERGLEICH DER EFFEKTIVITÄT VON INTERSTITIELLER BRACHYTHERAPIE  
GEGENÜBER TRANSARTERIELLER CHEMOEMBOLISATION BEI PATIENTEN MIT  
INOPERABLEM HCC ( Leberzelltumor )“*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt hat Sie für eine Behandlung eines bei Ihnen diagnostizierten Leberzelltumors überwiesen. Diese Behandlung erfolgt als Therapie vor Durchführung einer Lebertransplantation oder im Rahmen der alleinigen Behandlung des festgestellten Lebertumors.

Im Rahmen dieser Behandlung bitten wir Sie um Ihre Mitarbeit in einer Studie, deren Leiter Herr Prof. Dr. J. Ricke ist, Chefarzt an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg. Die Studie wird von den Mitarbeitern dieser Einrichtung durchgeführt, welche sie auch geplant haben.

Ziel der Studie ist es, den Behandlungsvorteil zwischen zwei verschiedenen Therapien beim HCC zu ergründen. Es handelt sich zum einen um die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und zum anderen um das Afterloading (AL). Beiden Therapien haben sich bereits in der Behandlung des HCC als wirkungsvoll erwiesen.

Bei der TACE wird praktisch identisch zum Ablauf einer Herzkatheteruntersuchung ein kleiner Katheter in örtlicher Betäubung über eine Leistenarterie eingeführt und in das lebersorgende Gefäß platziert. Hier macht man sich den Umstand zu nutze, dass der bei Ihnen diagnostizierte Tumor sehr stark durch neu gebildete, tumoreigene Gefäße durchblutet wird und diese Blutversorgung zum weiteren Wachstum braucht. Bei der TACE werden in diese Tumorgefäße Medikamente appliziert, die auch im Rahmen von systemischen Chemotherapien verwandt werden, hier Cisplatin und Doxorubicin, und diese anschließend verschlossen, so dass der Tumor nicht mehr weiter wachsen kann.

Hierbei ist die Gabe einer nur sehr geringen Menge an Chemotherapeutikum notwendig, welche lediglich den Tumor abtöten soll. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Haarausfall sind – anders als bei einer konventionellen Chemotherapie – nicht zu erwarten. Möglich sind Leberfunktionsstörungen, die im Extremfall zum Leberversagen führen können, allgemeine Punktionsrisiken wie Blutungen, Blutgefäßverletzungen, Blutergüsse. Dieses Verfahren wird seit vielen Jahren angewendet und die Wirksamkeit der TACE ist in vielen Studien belegt.

Die After-Loading Behandlung ist eine gezielte Strahlentherapie auf das bösartige Lebergewebe von innen und steht somit im Gegensatz zu der üblichen Bestrahlung der Leber von außen (also durch die Haut). Dazu werden zunächst unter genauer computertomographischer (CT) Kontrolle in lokaler Betäubung kleine Katheter in den Lebertumor platziert. Nach millimetergenau computer-gestützter Planung des Bestrahlungsbereichs wird eine Strahlenquelle in die Katheter eingeführt und das Tumorgewebe mit der Strahlenbehandlung abgetötet. Diese Bestrahlung ist ein einmaliger Vorgang, so dass direkt nach der Bestrahlung die Katheter wieder entfernt werden können. Mögliche Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen, allgemeine Punktionsrisiken wie Blutungen, Blutgefäßverletzungen, Blutergüsse, Infektionen, außerdem strahlungsbedingte unerwünschte Wirkungen auf umliegende Organe. Dies kann je nach Bestrahlungsort in einem Magengeschwür (Ulkus), einer Entzündung des Darms, einer Schädigung des blutbildenden Knochenmarks oder Schädigung des Rückenmarks Ausdruck finden.

Die Zuordnung zu einem der beiden Studienarme erfolgt über eine zufällige Auswahl (Randomisation). Sollten jedoch aus individuellen Gründe die ausgewählte Therapie nicht ohne weiteres durchführbar sein, ist die Zuordnung zum anderen Behandlungsarm möglich („Cross over“).

Für die Nachsorge innerhalb der Studie werden die üblichen und wissenschaftlich etablierten Untersuchungen mittels Kernspin-Tomographie (MRT) durchgeführt.

Ihre im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen personen- und studienbezogenen Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Versuchsteilnahme erfolgten Untersuchungen und Behandlung werden im Falle Ihrer Studienteilnahme zu diesem Zweck wie folgt verarbeitet:

\*S «VNR»//ABF\*

---

Die Ergebnisse der Studie werden anonym veröffentlicht. Die Daten werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist pseudonymisiert archiviert und danach vernichtet bzw. gelöscht. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen.

Im Rahmen der Studie besteht für Sie ein Versicherungsschutz.

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Durch eine Ablehnung werden Ihnen keinerlei Nachteile entstehen. Fragen zu der Studie oder Ihrer Teilnahme können Sie richten an:

Prof. Dr. J. Ricke, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120. Dieses Merkblatt ist für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt, Sie können es gerne mitnehmen.

## Anhang 5      Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A. Ö. R.  
 Zentrum für Radiologie  
 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
 Direktor: Prof. Dr. med. J. Ricke



## Einwilligungserklärung

*Phase III Studie*

*„VERGLEICH DER EFFEKTIVITÄT VON INTERSTITIELLER BRACHYTHERAPIE  
 GEGENÜBER TRANSARTERIELLER CHEMOEMBOLISATION BEI PATIENTEN MIT  
 INOPERABLEM HCC“*

Hiermit erkläre ich,

Vorname:

Name:

Adresse:

Geburtsdatum:

PatientenNr:

dass ich durch Herrn/Frau Dr ....., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,  
 Universitätsklinikum Magdeburg,

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der  
 wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der Studie zum „Vergleich der Effektivität  
 von interstitieller Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei  
 Patienten mit inoperablem HCC“, die von der wissenschaftlichen Einrichtung Klinik für  
 Radiologie und Nuklearmedizin durchgeführt wird, informiert wurde und ausreichend  
 Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Prüfarzt/in zu klären.  
 Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Patienteninformation vom .... verstanden und  
 eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie  
 teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne  
 nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit  
 widersprechen kann.

Ich wurde über den bestehenden Versicherungsschutz und die damit für mich verbundenen  
 Verpflichtungen informiert.

Ich bin damit einverstanden, dass der Prüfleiter oder -arzt sich mit meinem/r behandelndem/n Arzt/Ärztin im Rahmen dieser Studie in Verbindung setzt.

**Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung**

Ich bin damit einverstanden, dass die wissenschaftliche Einrichtung Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, personen- und studienbezogene Daten und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten im Rahmen und zum Zweck des o.g. Forschungsvorhabens verarbeitet.

Ich willige darin ein, dass meine im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Krankheitsdaten aufgezeichnet, anonymisiert, anonym gespeichert und anonymisiert veröffentlicht werden.

Im Rahmen der vorstehend beschriebenen Weitergabe von Daten und Einsichtnahmegewährung in die mich betreffenden Aufzeichnungen entbinde ich hiermit den/die behandelnden Arzt/Ärztin und den/die Prüfarzt/Prüfärztin von seiner/ihrer ärztlichen Schweigepflicht.

Unterschrift des/der Versuchsteilnehmer/in

Magdeburg, den

\*S «VNR»//ABF\*

---

# EQ – 5 D

Gesundheitsfragebogen

---

---

Bitte geben Sie an, welche Aussage Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreibt, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen

**Beweglichkeit / Mobilität**

Ich habe keine Probleme herumzugehen ( )

Ich habe einige Probleme herumzugehen ( )

Ich bin ans Bett gebunden ( )

**Für sich selbst sorgen**

Ich habe keine Probleme für mich selbst zu sorgen ( )

Ich habe einige Probleme mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen ( )

Ich bin nicht in der Lage mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen ( )

**Allgemeine Tätigkeiten**

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ( )

Ich habe einige Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ( )

Ich bin nicht in der Lage meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen ( )

**Schmerzen / Körperliche Beschwerden**

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden ( )

Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden ( )

Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden ( )

**Angst / Niedergeschlagenheit**

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert ( )

Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert ( )

Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert ( )

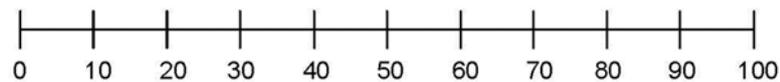
---

---

Um Ihnen die Einschätzung zu erleichtern, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der denkbar beste Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den in den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr  
heutiger  
Gesundheitszustand



## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen Menschen, die mir während meines Studiums mit Unterstützung und Rat beigestanden haben. Nur mit ihrer Hilfe war es möglich die Kraft aufzubringen, diese Arbeit zu vollenden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jens Ricke für die Vergabe des anspruchsvollen und interessanten Promotionsthemas, seine stete Offenheit für Anregungen, überaus konstruktive Anmerkungen und alle weitere Unterstützung. Besonders dankbar bin ich auch für die Möglichkeit, dass ich im Rahmen der Dissertation erste wissenschaftliche Erfahrungen in einem jungen und motivierten Team sammeln konnte.

Zu Dank verpflichtet bin ich außerdem Herrn Dr. Konrad Mohnike für seine gewissenhafte und freundschaftliche Betreuung, die in einem erheblichen Maße zu Fortschritt und Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat.

Den Mitarbeitern der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin danke ich für ihre ausdauernde und geduldige Unterstützung bei der Studiendurchführung. Ohne die Hilfe des gesamten Teams hätte dieses Projekt nicht verwirklicht werden können.

Der mit Abstand größte Dank gilt dir Wolf - ohne dich wäre nichts von dem, was ich erreicht habe, möglich gewesen. Danke!

---

**Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Vergleich der Effektivität von CT-gesteuerter Brachytherapie gegenüber transarterieller Chemoembolisation bei Patienten mit inoperablem HCC:  
Interimsanalyse zur endgültigen Fallzahlplanung einer randomisierten Phase-III-Studie

in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg

mit Unterstützung durch ihre Mitarbeiter ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

München, den 20.03.2011

---

**LEBENS LAUF**

Anna Lena Schulze-Geisthövel

Geboren am 19.06.1983 in Ahlen (Westfalen)

Familienstand: ledig

**BERUFLICHER WERDEGANG**

12.2010 bis heute                      Assistenzärztin in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München

**AKADEMISCHE AUSBILDUNG**

09.2009 bis 11.2010                      Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München

10.2004 bis 08.2009                      Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**BERUFSAUSBILDUNG**

07.2002 - 09.2004                      Offizierausbildung bei der Luftwaffe

**SCHUL AUSBILDUNG**

1995 - 2002                                  Gymnasium Bad Essen  
(Allgemeine Hochschulreife im Juni 2002)

1993 - 1995                                  Orientierungsstufe Bad Essen

1992 - 1993                                  Grundschule Bad Essen (Niedersachsen)

1990 - 1991                                  Grundschule Wehrendorf (Niedersachsen)

1989 - 1990                                  Grundschule Fissau (Schleswig-Holstein)

München, 20.03.2011

---