

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Behandlung des hepatozellulären Karzinoms mittels Radiofrequenz- und Mikrowellenablation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2008-2016

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jenny Kraczyk
aus Herne

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.07.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Björn Schönagel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Henning Wege

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------------|
| Tabellenverzeichnis | VII |
| Abbildungsverzeichnis | VIII/IX |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms | 1 |
| 1.2 Überwachung von Risikopatienten | 2 |
| 1.3 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms | 2 |
| 1.4 Staging | 3 |
| 1.5 Therapie des hepatozellulären Karzinoms | 5 |
| 1.5.1 Kurative Resektion | 5 |
| 1.5.2 Kurative Lebertransplantation | 6 |
| 1.5.3 Kurative Ablationsverfahren | 6 |
| 1.5.3.1 Radiofrequenzablation | 6 |
| 1.5.3.2 Mikrowellenablation | 8 |
| 1.5.4 Palliative Transarterielle Chemoembolisation | 10 |
| 1.5.5 Palliative Systemtherapie | 11 |
| 1.6 Zentrale Fragestellung | 11 |
| 2. Material und Methoden | 13 |
| 2.1 Studiendesign | 13 |
| 2.2 Ethik, Pseudonymisierung und Rechtsgrundlage | 14 |
| 2.3 Biobank <i>liver.net</i> und Sonderforschungsbereich (SFB) 841 | 14 |
| 2.4 Statistische Methoden | 15 |
| 2.5 Definitionen der Endpunkte | 16 |
| 3. Ergebnisse | 17 |
| 3.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs | 17 |
| 3.1.1 Basisdaten des Gesamtkollektivs | 17 |
| 3.1.2 Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 18 |
| 3.1.3 Ätiologie | 19 |
| 3.1.4 BCLC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 20 |
| 3.1.5 Child-Pugh- und ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 20 |
| 3.1.6 Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose | 21 |
| 3.1.7 Anlass und Methode der Diagnosestellung im Gesamtkollektiv | 22 |
| 3.1.8 AFP-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung | 24 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.1.9 | Therapieverlauf | 24 |
| 3.1.10 | Die Überlebenszeiten im Gesamtkollektiv | 25 |
| 3.2 | Auswertung der Gesamtkohorte Mikrowellen-/Radiofrequenzablation | 27 |
| 3.2.1 | Beschreibung der Kohorte (Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung) | 27 |
| 3.2.2 | Anzahl der erfolgten Mikrowellen-/Radiofrequenzablationen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2003–2017 | 28 |
| 3.2.3 | Leberzirrhose bei Erstbehandlung | 29 |
| 3.2.4 | Ätiologie | 30 |
| 3.2.5 | BCLC-Stadium | 30 |
| 3.2.6 | Child-Pugh und ECOG-Stadium | 31 |
| 3.2.7 | Begleiterkrankungen | 32 |
| 3.2.8 | Vorbehandlungen vor Mikrowellen-/Radiofrequenzablation | 33 |
| 3.2.9 | Überlebenskurven der Gesamtkohorte Mikrowellen-/Radiofrequenzablation | 34 |
| 3.2.9.1 | Medianes Gesamtüberleben | 34 |
| 3.2.9.2 | Medianes transplantatfreies Überleben | 35 |
| 3.2.9.3 | Rezidivfreies Überleben | 36 |
| 3.2.9.4 | Überlebens-Kurve nach Ätiologie | 36 |
| 3.3 | Vergleich Mikrowellen-/Radiofrequenzablation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 37 |
| 3.3.1 | Basischarakteristika | 37 |
| 3.3.2 | Anzahl und Größe der Herde | 40 |
| 3.3.3 | Ergebnis der Ablationen | 40 |
| 3.3.4 | Vergleich der Überlebenskurven Mikrowellen-/Radiofrequenzablation | 41 |
| 3.3.5 | Rezidivfreies Überleben | 43 |
| 3.4 | Mikrowellen-/Radiofrequenzablation Vergleich Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit der Literatur (<i>Vietti Violi et al.</i>) | 44 |
| 3.4.1 | Vergleich der Basischarakteristika | 45 |
| 3.4.1.1 | Vergleich Mikrowellenablation | 45 |
| 3.4.1.2 | Vergleich Radiofrequenzablation | 48 |
| 3.4.2 | Komplikationen | 50 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4. | Diskussion | 52 |
| 4.1 | Auswertung der Gesamtkohorte | 52 |
| 4.2 | Auswertung der gesamten Ablationskohorte | 53 |
| 4.3 | Auswertung Vergleich Mikrowellen-/Radiofrequenzablations-Kohorte am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 55 |
| 4.4 | Beurteilung Mikrowellen-/Radiofrequenzablations-Kohorte Universitäts- klinikum Hamburg-Eppendorf und Vergleichsstudie <i>Vietti Violi et al.</i> | 58 |
| 4.5 | Zusammenfassende Beurteilung | 61 |
| 4.6 | Beurteilung der eigenen Patientenauswahl | 62 |
| 5. | Zusammenfassung | 64 |
| | Summary | 65 |
| 6. | Abkürzungsverzeichnis | 66 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 69 |
| 8. | Danksagung | 73 |
| 9. | Lebenslauf | 74 |
| 10. | Eidesstattliche Erklärung | 75 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabelle 1: | Basischarakteristika MWA/RFA | 39 |
| Tabelle 2: | Studienzeitraum, Patientenzahl | 45 |
| Tabelle 3: | Vergleich Basischarakteristika MWA | 47 |
| Tabelle 4: | Vergleich Basischarakteristika RFA | 49 |
| Tabelle 5: | Komplikationen nach CTCAE, MWA und RFA | 51 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------------|--|----|
| Abbildung 1: | Therapieschema nach der BCLC-Klassifikation (adaptiert an: Wege und Arnold 2012) | 5 |
| Abbildung 2: | Elektromagnetisches Wechselfeld MWA | 9 |
| Abbildung 3: | Ablationszone RFA/MWA | 9 |
| Abbildung 4: | Alter bei Alter bei Erstdiagnose männlich und weiblich | 17 |
| Abbildung 5: | Geschlechterverteilung | 18 |
| Abbildung 6: | Leberzirrhose bei Erstdiagnose | 18 |
| Abbildung 7: | Ätiologie | 19 |
| Abbildung 8: | BCLC-Stadium bei Erstdiagnose | 20 |
| Abbildung 9: | Child-Pugh-Stadium bei Erstdiagnose | 21 |
| Abbildung 10: | ECOG-Stadium bei Erstdiagnose | 21 |
| Abbildung 11: | Begleiterkrankungen bei Erstdiagnose | 22 |
| Abbildung 12: | Gründe für die Diagnosesstellung | 23 |
| Abbildung 13: | Diagnosesicherung | 23 |
| Abbildung 14: | AFP-Wert bei Erstdiagnose | 24 |
| Abbildung 15: | Therapieverlauf | 25 |
| Abbildung 16: | Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier des Gesamtkollektivs | 25 |
| Abbildung 17: | Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten ohne Lebertransplantation | 26 |
| Abbildung 18: | Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit Lebertransplantation | 26 |
| Abbildung 19: | Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten ohne Lebertransplantation nach BCLC-Stadium | 27 |
| Abbildung 20: | Flussdiagramm MWA/RFA | 28 |
| Abbildung 21: | Aufteilung MWA/RFA nach Jahren | 29 |
| Abbildung 22: | Leberzirrhose bei Erstbehandlung mittels MWA/RFA | 29 |
| Abbildung 23: | Ätiologie bei Erstbehandlung | 30 |
| Abbildung 24: | BCLC-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung | 31 |
| Abbildung 25: | Child-Pugh-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung | 31 |
| Abbildung 26: | ECOG-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung | 32 |
| Abbildung 27: | Begleiterkrankungen bei Erstbehandlung MWA/RFA | 33 |
| Abbildung 28: | Vorbehandlungen | 34 |

| | | |
|----------------------|---|----|
| Abbildung 29: | Mediane Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation unzensiert | 35 |
| Abbildung 30: | Mediane Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation zensiert | 35 |
| Abbildung 31: | Rezidivfreie Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA | 36 |
| Abbildung 32: | Überlebenskurven nach Kaplan-Meier nach Ätiologie | 37 |
| Abbildung 33: | Anzahl der Herde bei Erstbehandlung MWA/RFA | 40 |
| Abbildung 34: | Ergebnis der MWA/RFA | 41 |
| Abbildung 35: | Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation unzensiert | 42 |
| Abbildung 36: | Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation zensiert | 43 |
| Abbildung 37: | Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier MWA/RFA | 44 |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation waren 2020 Karzinome der Leber, das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und intrahepatische Gallengangstumore, mit einer Inzidenz von 9,5/100.000 Einwohner und 905.677 Neuerkrankungen die sechshäufigste Tumorerkrankung weltweit. 830.180 Menschen verstarben an den Folgen des Tumors, damit ist Leberkrebs weltweit die sechsthäufigste Ursache eines tumorbedingten Versterbens (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>, Stand 01.01.2021). Ohne Behandlung liegt die durchschnittliche Überlebensrate, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 5-9% ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, bei weniger als sechs Monaten (Vogl et al., 2017). Die höchste Inzidenz findet sich in Südostasien und Afrika (Choo et al., 2016). Das HCC tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf. Die meisten Patienten haben bei Erstdiagnose ein Alter von etwa 70 Jahren. Die Prävalenz bei Männern ist zwei- bis viermal höher als bei Frauen (El-Serag, 2011).

Die Leberzirrhose ist ein wichtiger zugrundeliegender Faktor für die Entstehung des HCC. Die Prävalenz einer Zirrhose bei Patienten mit HCC wird auf 85 bis 95% geschätzt (Heimbach et al., 2018). Sie kann durch eine chronische Hepatitis B (HBV) oder C (HCV), chronischen Alkoholkonsum, sowie durch eine genetische Hämochromatose oder einen Alpha-1-Antitrypsinmangel verursacht werden. Bei kryptogenen Leberzirrhosen bleibt die Ätiologie auch nach umfangreicher Diagnostik unklar. Ein Drittel der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln im Laufe ihres Lebens ein HCC. Bei 10-20% entsteht ein HCC ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose. Eine zunehmende Bedeutung nehmen dabei Patienten mit nichtalkoholischer Fettleberhepatitis (NASH) ein. Sie ist meist Folge eines metabolischen Syndroms mit Adipositas und Diabetes mellitus (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

Der Anteil von HCC bei alkoholischer Lebererkrankung (ALD) beträgt 20 bis 25%. Die Inzidenz eines HCC bei alkoholtoxisch bedingter Zirrhose liegt zwischen 1,3 und 3% jährlich. Alkoholkonsum und das Vorhandensein weiterer Erkrankungen, wie eine virale Hepatitis, eine primär sklerosierende Cholangitis (PBC), eine Autoimmune Hepatitis und ein Alpha-1-Antitrypsin-Defizit potenzieren das Risiko für die Entstehung eines HCC.

Hepatitis B kann auch ohne zugrundeliegender Leberzirrhose ein HCC induzieren (Marrero et al., 2018).

1.2 Überwachung von Risikopatienten

Patienten mit Risikofaktoren für ein HCC, insbesondere beim Vorliegen einer Leberzirrhose, sollten an regelmäßigen Früherkennungsuntersuchungen (Surveillance) teilnehmen. Durch eine Diagnosestellung im frühen Krankheitsstadium können Patienten kurativ, z.B. mittels Ablationstechnik oder Resektion und Lebertransplantation, therapiert werden und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70% erreichen (Singal et al., 2014).

Wird ein HCC erst nach dem Auftreten von Symptomen diagnostiziert, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 0-10% (Llovet et al., 2003).

Die American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), die European Association for the Study of the Liver (EASL) und die deutsche S3-Leitlinie für das HCC empfehlen eine halbjährliche Ultraschallüberwachung bei Hochrisikopatienten und Patienten mit chronischer Hepatitis B oder kompensierter Zirrhose. Die Überwachung von NASH kann in Abhängigkeit des Fibrosegrades erfolgen. Ziel der Überwachung ist es, ein HCC frühzeitig zu erkennen, um eine kurative Therapie zu ermöglichen und die Mortalität zu reduzieren.

Die Mehrphasen- und/oder kontrastmittel-unterstützte Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) werden trotz ihrer hohen diagnostischen Leistungsfähigkeit für die Früherkennung primär nicht empfohlen (Marrero et al., 2018).

1.3 Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms

Eine kurative Therapie des HCC erfordert eine frühzeitige Diagnose, die z.B. durch eine regelmäßige Kontrolle mittels Ultraschalltechnik erreicht werden kann. Sobald eine suspekte Läsion erkannt wird, muss eine weitere Bildgebung eingesetzt werden, um die Diagnose eines HCC bestätigen zu können (Sangiovanni et al., 2010).

Laut der AASLD ermöglichen ein Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (CE-US), eine mehrphasige CT oder MRT mit Kontrastmittel die korrekte Klassifizierung eines während der Überwachung entdeckten Leberknotens. HCC Herde >2 cm können mittels frühzeitiger arterieller Hypervaskularisation und portalvenöser Auswaschung, auf dem Boden einer Leberzirrhose diagnostiziert werden (Sangiovanni et al., 2010). Bei Tumoren zwischen 1 und 2 cm kann eine endgültige Diagnose alleine durch die Bildgebung häufig nicht erreicht werden. Es sollte zusätzlich eine Biopsie angestrebt werden (Peck-Radosavljevic, 2011).

Bei Leberundherden ≥ 1 cm kann eine zweite kontrastmittelverstärkende Bildgebung erfolgen. Bei Leberundherden < 1 cm sollten diese nach drei Monaten mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens kontrolliert werden. Tumormarker im Serum sollen beim HCC aufgrund der geringen Spezifität aktuell nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie-S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013).

Bei einer nicht-zirrhotischen Leber ist das HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oft ein Zufallsbefund oder wird im Spätstadium aufgrund von Symptomen erkannt, da die Patienten nicht in Überwachungsprogramme eingeschlossen worden sind (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

1.4 Staging

Durch Staging Systeme können Patienten in Gruppen mit homogener Prognose eingeteilt werden und ferner kann danach die geeignete Behandlung gewählt werden. In der Onkologie ist das Tumorstadium der wichtigste Ergebnisprädiktor. Beim HCC wird die Prognose zudem auch durch die Leberfunktion und das klinische Allgemeinbefinden bestimmt, welche wiederum die Anwendbarkeit der Behandlungen beeinflussen (Llovet et al., 2003). Die Standardklassifizierung von Malignomen basiert auf der TNM-Klassifikation (Tumor Node Metastasis). Das TNM-System beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors (T), die Absiedlung in regionäre Lymphknoten (N) und das eventuelle Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (Wittekind, 2010). Es bezieht jedoch nicht den Grad der Leberfunktionsstörung und den Allgemeinzustand des Patienten ein. Die Okuda-Klassifikation berücksichtigt die Tumorgöße und die Leberfunktion, unterscheidet jedoch nicht zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien (Llovet et al., 2003). Die aktuelle EASL-Guideline unterstützt die BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer), welche 2005 von der Barcelona Clinic Liver Cancer Group aufgestellt wurde. Bei der BCLC-Klassifizierung werden Tumorgöße, Anzahl der Tumorherde, Leberfunktionsleistung, Gefäßinvasion, Fernmetastasen und der Allgemeinzustand des Patienten entsprechend des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status berücksichtigt (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

Auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wird seit 2005 die Einteilung des Tumorstadiums und das Therapiekonzept nach dem BCLC-Staging System ausgerichtet.

Die BCLC-Klassifikation unterteilt vier Stadien (siehe Abbildung 1). Das frühe Stadium (A) umfasst Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A und B) mit solitärem HCC >2 cm bis <5 cm oder bis zu drei Knoten ≤ 3 cm Durchmesser und ECOG-Stadium 0. Durch perkutane Ablation, wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA), Resektion oder Lebertransplantation können die Patienten kurativ behandelt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 50% bis 75% (Llovet and Bruix, 2008). Im Intermediärstadium (B) liegt ein multilokulärer Befall ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausbreitung vor. Die Patienten haben eine gute Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A und B) und sind asymptomatisch. Die Durchführung einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird als Erstlinien-Therapie empfohlen (Llovet and Bruix, 2003). Das fortgeschrittene Stadium (C) umfasst Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und einem invasiven Wachstumsmuster oder extrahepatische Ausbreitung. Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) haben ohne Therapie eine mittlere Überlebensdauer von sieben Monaten, während Patienten mit schwerer Leberschädigung (Child-Pugh-Stadium B) eine durchschnittliche Lebenserwartung von fünf Monaten aufweisen (Llovet et al., 2008). Mittels systemischer Therapie mit Sorafenib, einem Multityrosinkinase-Inhibitor, kann eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf etwa zehn Monaten erreicht werden (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018). Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C, Gefäßinvasion, Fernmetastasen oder einem ECOG-Stadium 3-4 gelten als Endstadium. Ihr medianes Überleben beträgt weniger als drei Monate und die Patienten werden mit Best Supportive Care (BSC) unterstützt (Llovet et al., 1999).

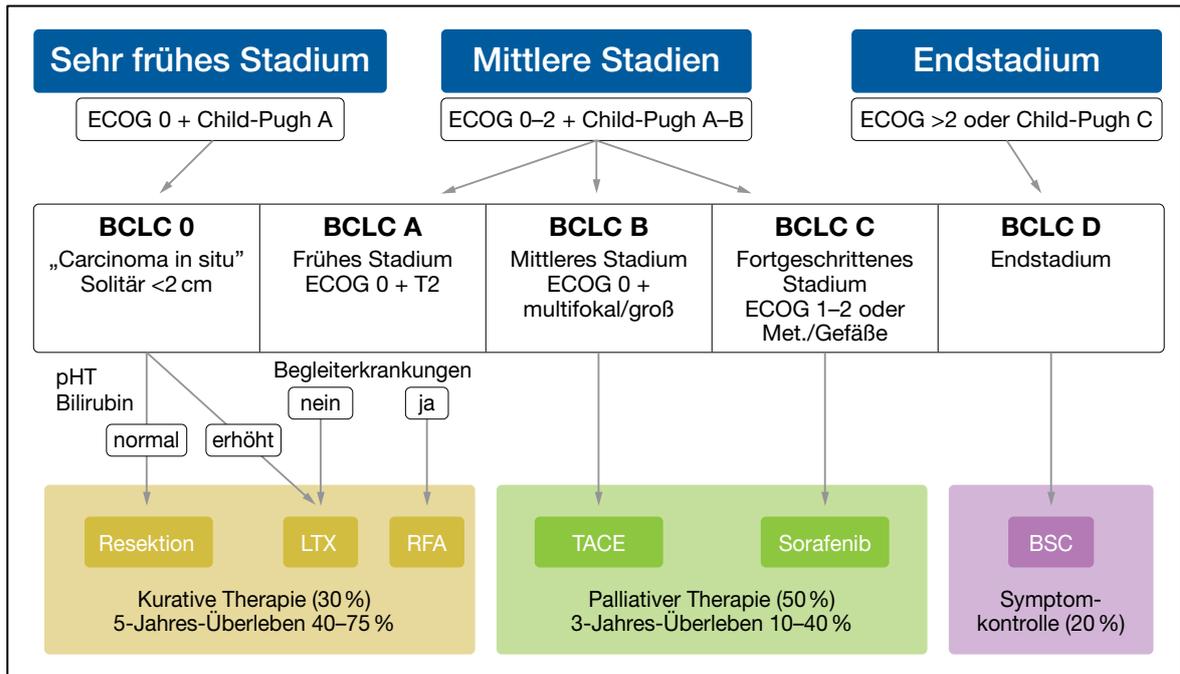


Abbildung 1: Therapieschema nach der BCLC-Klassifikation (adaptiert an: Wege und Arnold 2012)

BSC Best Supportive Care, **LTX** Lebertransplantation, **pHT** portale Hypertension, **RFA** Radiofrequenztherapie, **TACE** transarterielle Chemoembolisation

1.5 Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Die verfügbaren Therapiemöglichkeiten lassen sich in kurative und palliative Maßnahmen unterteilen. Die kurativen Therapieoptionen beinhalten die chirurgische Resektion, die Lebertransplantation und die ablativen Techniken, z.B. die thermische Ablation.

Zu den palliativen Therapien, die die Tumorprogression verzögern, gehören die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) und die systemische Chemotherapie (Marrero et al., 2018).

1.5.1 Kurative Resektion

Nach den EASL Clinical Practice Guidelines ist eine chirurgische Resektion nur die Behandlung der Wahl bei Patienten mit HCC mit erhaltener Leberfunktion und ohne klinisch signifikante portale Hypertension. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 60-80%. Die Leberresektion wird für einzelne HCC >2 cm bis <5 cm empfohlen, wenn die Leberfunktion den

operativen Eingriff zulässt. Ein HCC mit zwei oder drei Knoten, innerhalb der Mailand Kriterien (≤ 3 Knoten mit jeweils ≤ 3 cm Größe) kann je nach Komorbidität, Erhalt der Leberfunktion und des Restvolumens, mittels Leberresektion behandelt werden (Bruix et al., 2011, European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

1.5.2 Kurative Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist eine kurative Maßnahme für selektierte Patienten, die sowohl den Tumor als auch die Leberzirrhose als Präkanzerose behandelt. Nach der Einteilung der UNOS (United Network for Organ Sharing)-T2-Kriterien sollten die Läsionen ≥ 2 cm und ≤ 5 cm oder bei zwei bis drei Läsionen ≥ 1 cm und ≤ 3 cm betragen (Habibollahi et al., 2018). In Deutschland gelten die Richtlinien zur Organtransplantation gemäß des § 16 Transplantationsgesetzes der Bundesärztekammer.

Wegen der rückläufigen Anzahl von Spenderorganen Verstorbener, hat sich in den letzten zehn Jahren die adulte LDLT (Living Donor Liver Transplantation) als Alternative entwickelt (Llovet et al., 2005).

1.5.3 Kurative Ablationsverfahren

Ablationsverfahren gelten als geeignete alternative Behandlungsoption für Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0 und A und Herden zwischen 2 und 4 cm. Die Zerstörung von Tumorzellen kann durch die Injektion von chemischen Substanzen, wie Ethanol, Essigsäure, Kochsalzlösung oder durch Temperaturänderung mittels applizierter Hochfrequenz, Mikrowelle, Laser und Kryotherapie erreicht werden. Die perkutane Ethanolinjektionstherapie (PEI-Therapie) gilt allerdings nicht mehr als kurative Behandlungsmethode.

Die Rezidivrate nach der Ablation ist so hoch wie nach einer chirurgischen Resektion (Bruix et al., 2011).

1.5.3.1 Radiofrequenzablation

Gemäß der EASL Leitlinie ist die Radiofrequenzablation (RFA) der Standard für Patienten mit HCC im BCLC-Stadium 0 und A, die nicht für eine Operation geeignet sind. Zudem ist sie vereinzelt eine Alternative für Tumore von 2 bis 3 cm Größe, die aufgrund der Tumorage oder Komorbiditäten der Patienten für eine Resektion nicht geeignet sind (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018). Die RFA wurde für das HCC in Japan 1999 eingeführt und wird seit April 2004 von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Kudo, 2010).

Die RFA ist ein lokal tumordestruierendes Verfahren für kleine HCC-Läsionen mit einem Durchmesser eines Herdes ≤ 5 cm (ideal < 2 cm) oder bei maximal drei Herden ≤ 3 cm. Sie kann offen chirurgisch, laparoskopisch oder perkutan erfolgen. Die perkutane RFA wird sonographisch oder computertomographisch gesteuert durchgeführt. Bei kleinen HCC (< 2 cm), die weder sonographisch noch im nativen CT sichtbar sind, kann durch eine (Chemo-) Embolisation der Herd zuvor markiert werden. Die RFA wird in Analgosedierung oder in Intubationsnarkose durchgeführt (Bangard, 2011). Am UKE wird die RFA CT-gesteuert in Intubationsnarkose vollzogen.

Durch eine Wechselspannung zwischen 200 bis 1200 kHz kommt es zu Wassermolekülbewegungen in biologischem Gewebe. Die dadurch freigesetzte Reibungsenergie erhitzt das Gewebe und breitet sich aus. Die kommerziell erhältlichen Systeme arbeiten mit einer Wechselspannung zwischen 375 und 480 kHz (Bangard, 2011). Durch eine monopolare Elektrodenspitze, die in das HCC eingeführt wird, führt der Wechselstrom, welcher durch einen Generator (Spannungsquelle) erzeugt wird, im Gewebe zu Ionenbewegungen. Diese führen durch Reibung zur gewünschten Erhitzung im Temperaturbereich zwischen 60 bis 100 °C des Gewebes. Diese Temperatur ist für eine Koagulationsnekrose notwendig und führt so zu einem irreversiblen Zellschaden. Die Wärme breitet sich von der Elektrodenspitze im Zentrum des Tumors zur Peripherie des Tumors aus (Nault et al., 2017). Eine etwa 3 cm große Fläche kann durch eine einzelne ablativ Behandlung nekrotisiert werden, dementsprechend kann ein Tumor mit einem Durchmesser bis 2,5 cm durch eine einzige RFA-Sitzung nekrotisiert werden (Kudo, 2010).

Nach der RFA sollte alle drei Monate CT- oder MRT-Untersuchungen mit intravenösen (i.v.) KM erfolgen. KM-Aufnahmen am Rand der Ablationszone sind bei hypervaskularisierten Tumoren verdächtig für einen Tumorrest. Bei hypovaskularisierten Tumoren sollte

eine MRT erfolgen. Hier stellen sich in der fettunterdrückten T2-gewichteten Sequenz Tumore hyperintens, in Nachbarschaft zur hypointensen Koagulationsnekrose dar (Bangard, 2011).

Da nur 20-30% der Patienten mit HCC aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und der Komorbiditäten für eine chirurgische Resektion in Frage kommen, ist die RFA bei der Behandlung von HCC eine gangbare Alternative (Bangard, 2011).

Relative Kontraindikationen sind eine subkapsuläre und subdiaphragmale Tumorlage. Durch die schwierige Punktionslage besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen, sowie für eine lokale Tumorprogression (Kang et al., 2016).

Die Komplikationsrate liegt bei bis zu 10%. Insbesondere Pleuraergüsse, Peritonealblutungen sowie Gallengangsverletzungen und hieraus entstehende Abszesse stellen Risiken dar (Bruix et al., 2011). Um eine Tumorzellverschleppung v.a. bei subkapsulären Tumoren zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass der Zugangsweg durch gesundes Lebergewebe führt, um einen ausreichenden Koagulationsweg beim heißen Nadelrückzug zu gewährleisten (Jaskolka et al., 2005).

1.5.3.2 Mikrowellenablation

Wie bei der RFA werden auch bei der Mikrowellenablation (MWA) Tumorzellen durch Hitze zerstört. Dabei erfolgt die Ablationstherapie über einen perkutanen, laparoskopischen oder intraoperativen Zugang (Vogl et al., 2017). Im UKE erfolgt sie ebenfalls CT-gesteuert in Lokal- oder Allgemeinanästhesie. Obwohl sich die Empfehlungen des BCLC und die Richtlinien der AASLD nur auf RFA beziehen, haben Studien gezeigt, dass die MWA vergleichbare lokale Kontrollraten und ähnliche Überlebensraten wie die RFA hat. Der von der AASLD etablierte Behandlungsalgorithmus empfiehlt eine lokale Behandlung von HCCs im Frühstadium (≤ 3 cm groß und ≤ 3 Läsionen) oder ≤ 2 cm mit Komplikationen wie portale Hypertonie. Die MWA kann auch zur Behandlung von Lebermetastasen eingesetzt werden, z.B. bei Darmkrebs, Brustkrebs, Lungenkrebs und Karzinoidtumoren (Vogl et al., 2017).

Ein Mikrowellensystem besteht aus einem Generator, einer Antenne, welche entweder unter Ultraschallkontrolle intraoperativ oder CT-, MRT- oder Ultraschall-gesteuert transkutan in einen Tumor eingebracht wird. Ein Koaxialkabel verbindet Generator und Antenne. Der Generator erzeugt elektromagnetische Wellen mit Frequenzen von 915 bis 2,4 GHz. Die Antenne besteht aus einem steifen Schaft mit Spitze, an der sich die aktive Zone befindet, die

die Mikrowellen an das Gewebe abgibt. Die Antenne erzeugt ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld, welches in das Tumorgewebe eindringt. Dadurch müssen sich benachbarte Dipolmoleküle neu ausrichten. Durch die Bewegung der Moleküle wird Wärme erzeugt (Abbildung 2) (Hoffmann et al., 2012). Das Gewebe um die Antenne wird erhitzt, es kommt zur Auslösung einer Koagulationsnekrose. Eine sofortige Koagulation tritt bei Temperaturen von 60-100 °C auf. Verdampfung und Karbonisation treten bei einer Temperatur von über 110 °C auf, sodass hohe Temperaturen vermieden werden sollten. Bei einer erfolgreichen Ablation sollte die Temperatur für mindestens fünf Minuten homogen auf etwa 50-60 °C erhöht werden (Vogl et al., 2017). Der Schaft der Antenne wird allerdings durch reflektierende Strahlung erwärmt und kann z.B. zu Hautverbrennungen führen. Diesem Problem kann entgegengewirkt werden, indem der Schaft durch Kochsalzlösung gekühlt wird. Für die Behandlung größerer Tumore sind für eine hohe Leistung Antennen mit größeren Durchmessern erforderlich (Hoffmann et al., 2012).

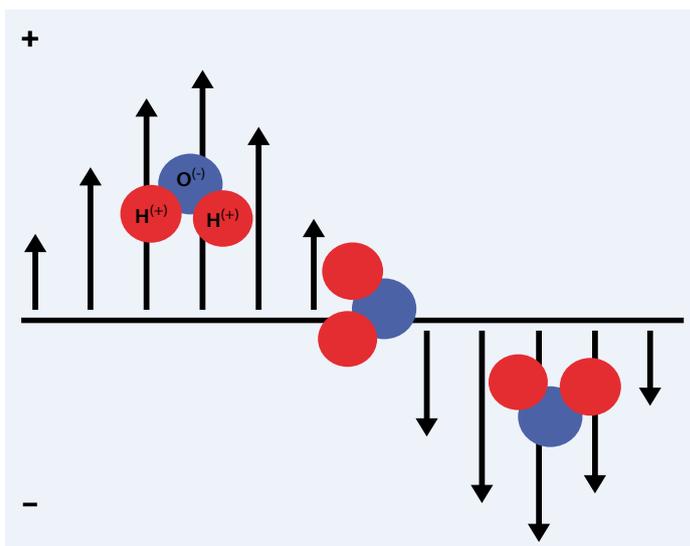


Abbildung 2: Elektromagnetisches Wechselfeld bei der MWA: durch den ständigen Richtungswechsel von Dipolmolekülen entsteht Wärme (Hoffmann et al., 2012)

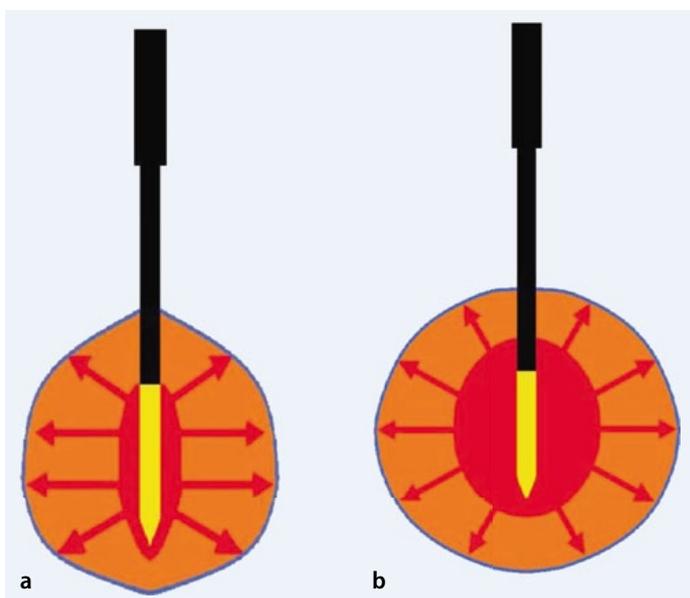


Abbildung 3: a bei der RFA wird die Wärme im Bereich der Spitze erzeugt, gelangt durch die Konvektion in die Peripherie und bildet die Ablationszone

b bei der MWA besteht die Ablationszone aus direkt erhitztem und durch Wärmekonvektion erhitztem Gewebe (Hoffmann et al., 2012)

Ein Nachteil der RFA ist, dass hohe Temperaturen zu einem Anstieg des elektrischen Widerstandes führen, sodass weniger Energie im Zielgewebe abgegeben wird. Die MWA ist unabhängig von Widerstandsänderungen im Gewebe, da sie auf einem elektromagnetischen Feld basiert und nicht auf einem Stromfluss. Daher können höhere Temperaturen erzeugt und die Ablationsdauer verkürzt werden. Ein weiterer Nachteil bei der RFA ist, dass ein ungestörter Wärmetransport in die Peripherie erforderlich ist. Blutgefäße in der Ablationszone wirken kühlend und können dazu führen, dass die erforderliche Temperatur für eine Tumorzellnekrose nicht erreicht wird, sogenannter Heat-sink Effekt (Hoffmann et al., 2012). Auch in den Leitlinien der AASLD wird eine Zunahme der Häufigkeit der MWA beschrieben, da in kürzerer Zeit höhere Temperaturen angewendet werden, was zu einer exzellenten lokalen Tumorkontrolle führt, der kühlende Effekt hat so einen geringeren Einfluss. Bei der MWA können größere Tumore >3 cm effektiver behandelt werden, indem die Mikrowellenantennen gleichzeitig mit Strom versorgt werden, um die Vorteile der thermischen Synergie zu nutzen (Heimbach et al., 2018).

Da die Leber ein gut durchblutetes Organ ist, spielt dieser Heat-sink Effekt bei der RFA eine entscheidende Rolle. Das Vorhandensein von Gefäßen von mindestens 3 mm Größe, angrenzend an den hepatischen Tumor, kann zu einer unvollständigen Tumorzerstörung führen (Lu et al., 2003).

1.5.4 Palliative Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist eine Behandlung für inoperable HCCs und die empfohlene Erstlinientherapie für Patienten im mittleren Stadium der Erkrankung. Es wird ein Gemisch aus Lipiodol (öliges Kontrastmittel) und einer selektiven intraarteriellen Chemotherapie, wie Doxorubicin, Cisplatin, transarteriell direkt am Tumorherd abgegeben und anschließend die zuführenden Gefäße des Herdes embolisiert. Die Obstruktion der Leberarterie führt bei großen vaskularisierten HCC zu einer ausgedehnten Nekrose. Geeignet sind Patienten, die eine gute Leberfunktion und asymptotische multinoduläre Tumore ohne Gefäßinvasion oder Metastasen haben. (Llovet et al., 2003).

Durch Verwendung von Mikropartikeln, die mit einem Chemotherapeutikum beladen sind (DEB-TACE), können Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit reduziert werden (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

1.5.5 Palliative Systemtherapie

Sorafenib, ein oraler Multityrosinkinase-Inhibitor, war lange Zeit der einzige bewährte Wirkstoff in der systemischen Erstlinientherapie für ein fortgeschrittenes HCC (BCLC-Stadium C) bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A) (von Felden et al., 2016). Sorafenib ist ein kleines Molekül, das die Tumorzellproliferation und Tumorneoangiogenese hemmt und die Apoptoserate erhöht (Llovet et al., 2008).

2008 wurde die SHARP-Studie (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol), eine Phase-3-Studie mit Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenen HCC durchgeführt. Es zeigte sich eine verlängerte mediane Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival OS) von 10,7 Monaten im Sorafenib-Arm gegenüber 7,9 Monaten im Placebo-Arm. Das Hazard Ratio für die Sorafenib Gruppe betrug 0,69 mit einem 95% Konfidenzintervall 0,55-0,87 (Llovet et al., 2008). Sorafenib sollte mindestens bis zur Progression eingenommen werden (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

Regorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der die Aktivität von Proteinkinasen blockiert. Es wurde 2017 zur Zweitlinientherapie des HCC zugelassen. In der Phase-3-Zulassungsstudie RESORCE wurde eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit als Second-Line-Therapie nach Sorafenib im Vergleich zu Placebo festgestellt (10,6 Monate vs. 7,8 Monate) (Bruix et al., 2017).

1.6 Zentrale Fragestellung

Ablationsverfahren werden für Patienten mit einem frühen HCC, die nicht für eine Resektion oder Transplantation geeignet sind, empfohlen. Sie werden zudem als überbrückende Therapie für Patienten, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen, eingesetzt.

Ziel dieser Dissertation ist es, das Therapieansprechen und Sicherheitsprofil bei einer großen Kohorte von Patienten mit einem HCC, die MWA oder RFA am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zwischen dem 01.01.2008 und 31.10.2017 erhalten haben, retrospektiv auszuwerten. Zudem soll untersucht werden, welche Patienten am UKE Ablationsverfahren erhalten haben. Dabei soll ein Vergleich der Indikationen am UKE mit den Vorgaben der AASLD und EASL erfolgen.

Die Überlebenszeiten, die Rezidivrate und die Komplikationen beider Verfahren am UKE sollen in dieser Dissertation mit der Literatur verglichen werden. Als Vergleichsstudie wurde die randomisiert kontrollierte, einfach verblindete Phase-2-Studie von Vietti Violi und seinen Kollegen, die 2018 im *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* erschienen ist, ausgewählt. Sie wurde zwischen dem 15. November 2011 und dem 27. Februar 2015 an vier Universitätskliniken in Frankreich und der Schweiz an Patienten mit HCC durchgeführt. Ziele der Studie waren lokale Tumorprogression nach zwei Jahren Follow-up Zeit, das mediane Gesamtüberleben und die Sicherheit beider Verfahren zu vergleichen (Vietti Violi et al., 2018). Diese multizentrische Studie beschäftigte sich mit einer analogen Fragestellung und dient daher als externe Vergleichsgruppe. Zudem deckt sich der Untersuchungszeitraum in einigen Jahren (2011 bis 2015) mit dem Untersuchungszeitraum der Dissertation (2008 bis 2017).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Dissertation beruht auf einer retrospektiven Längsschnittstudie. Erfasst wurden alle Patienten des UKE, bei denen zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2016 die Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“, ICD-Code C22.0 gestellt wurde. Patienten, die sich zur Zweitmeinung im UKE vorstellten, die Therapie aber auswärts durchgeführt haben, sowie die Patienten, von denen nur unvollständige Daten vorlagen, wurden nicht berücksichtigt. Patienten, die vor 2008 die Erstdiagnose HCC erhielten und die Therapie im Untersuchungszeitraum fortsetzten, wurden miteinbezogen, so dass das Kollektiv insgesamt 987 Patienten einschließt.

Daten zur Erstdiagnose, Ätiologie, zum BCLC-Stadium, den Laborwerten, zu den radiologischen Befunden, den Behandlungsmethoden und dessen Verlauf wurden retrospektiv erfasst und in die bereits existierende durch das UKE erstellte Datenbank *liver.net* eingetragen. Alle Patientendaten wurden aus der elektronischen Patientenakte des UKE (Soarian Clinicals®, Version 4.2.400 der Firma Siemens) oder den archivierten Patientenakten in Papierform entnommen. Der Erkrankungsverlauf der Patienten wurde alle drei Monate bis zum 31.10.2017 erfasst. Befundverschlechterungen und Therapieänderungen wurden zeitnah eingetragen. Patienten, die seit Juli 2017 nicht mehr im UKE vorstellig waren, wurden zunächst als verlorene Fälle (Lost to Follow-up/Lost to FU) gewertet. Bei diesen Patienten wurden das Deutsche Krebsregister, die Hausärzte sowie die Patienten telefonisch und per Fax kontaktiert, um weitere Informationen über den Erkrankungsverlauf zu erhalten.

Die retrospektive Datenerfassung der Patienten erfolgte aufgrund der hohen Patientenzahl im Team mit mehreren Doktoranden. Die Patienten, die zwischen dem 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 die Erstdiagnose HCC erhielten, wurden im Jahre 2012 von vier Doktoranden erfasst. Ab dem 01.01.2013 bis zum 31.12.2016 und die über dem 31.12.2012 hinaus überlebenden Patienten wurden durch drei weitere Doktoranden bis zum gemeinsamen Endpunkt am 31.10.2017 eingetragen.

2.2 Ethik, Pseudonymisierung und Rechtsgrundlage

Die Pseudonymisierung der Patienten erfolgte mithilfe einer speziellen Software über eine Access-Datenbank. Zur Berechnung des Alters der Patienten wurden Geburtsmonat und -jahr erfasst. Die Pseudonyme wurden aus einer zufälligen Kombination aus sechs Buchstaben des gesamten Alphabets erstellt. Die Zusammenstellung der Pseudonyme war technisch, räumlich und auch personell getrennt von der Dateneingabe. Eine Schlüsselliste mit dem Pseudonym und den entsprechenden Patienteninformationen war nur für autorisierte Nutzer einsehbar. Die Daten konnten so nachträglich anonymisiert oder auch vollständig entfernt werden.

Die Access-Datenbank befand sich auf dem UKE-internen KIS1-Netzwerk, auf dem ausschließlich mittels KIS1-Rechner mit persönlichen Benutzernamen und Passwort zugegriffen werden konnte. Für einen Zugriff auf die Datenbank *liver.net* wurde eine weitere separate Benutzererkennung und ein Kennwort benötigt.

Die Patienten wurden über die Studie und die Datenbank, sowie die Art und Dauer der Datenspeicherung aufgeklärt. Die Einwilligung konnte jederzeit widerrufen werden. Ein Ethikvotum zur Datenerfassung und Pseudonymisierung, sowie eine Genehmigung durch den Hamburgischen Beauftragten für Datenschutz lagen vor. Diese ist einsehbar unter:

- Retrospektive Auswertung der Datenbank: OB-044/07
- Datenerfassung und Pseudonymisierung: PV4081

2.3 Biobank *liver.net* und Sonderforschungsbereich (SFB) 841

Die Biobank *liver.net* wurde von der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE zur Erforschung von Lebererkrankungen aufgebaut. Die Steuerungsgruppe ist ein ständiger Ausschuss aus Ärzten, Wissenschaftlern der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Sonderforschungsbereiches (SFB) 841. Die Biobank stellt eine Plattform zur Verfügung, in der unter standardisierten Bedingungen Patientenproben gelagert und mit klinischen Daten verknüpft werden können. Bei der Eingabe von Daten in *liver.net* wird von der Steuerungsgruppe entschieden, ob eine Anonymisierung oder nur eine Pseudonymisierung der Patientendaten erfolgen muss. Letzteres kann nur beim Vorliegen einer Einwilligungserklärung von

Patienten erfolgen. Für die Biobank liegt ein Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vor. Sie ist Eigentum des UKE, steht aber den Mitgliedern des SFB 841 und deren Kooperationspartnern zur Verfügung.

Der SFB 841 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) umfasst drei wissenschaftliche Projektbereiche: Infektion, Immunregulation und Konsequenzen. Am SFB 841 sind insgesamt zwölf universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen beteiligt, wobei der Schwerpunkt mit 22 von 28 Projekten am UKE liegt. Ziel der Projekte ist es, Entzündungsprozesse in der Leber und so ihre Erkrankungen besser zu verstehen. Innovative Strategien für die Diagnostik und Therapie werden erarbeitet, um Entzündungsprozesse so zu beeinflussen, dass sie keine schwerwiegenden Folgen haben. Die Regeneration des erkrankten Lebergewebes soll gefördert und die Krebsentstehung verhindert werden (<https://sfb841.de/deutsch/sfb-841/beschreibung>, Stand 29. Juni 2019).

2.4 Statistische Methoden

Die Daten aus der *liver.net* Datenbank wurden in anonymisierter Form extrahiert und mit dem Programm Microsoft Excel® (Microsoft Corporation) ausgewertet. Es erfolgte zunächst eine Bereinigung der Daten und anschließend eine statistische Auswertung mit dem Programm *r-project.org* (Version 3.5).

Für die deskriptiven Statistiken wurden die aus der Datenbank extrahierten Informationen in Tabellen (z.B. Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen) zusammengefasst und mit Diagrammen dargestellt (Säulen-, Stab-, Tortendiagramme). Kategorische Daten wurden als Prozentsatz der Gesamtgruppe beschrieben. Die Überlebenszeiten, das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (RFS) wurden mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und verglichen. Damit wurden die mediane Überlebenszeit und Überlebensrate bestimmt.

Die Überlebensrate gibt an, wie viele Patienten zum gewählten Zeitpunkt noch am Leben waren. Die mediane Lebenszeit definiert den Zeitpunkt, zu dem die Hälfte der Patienten verstorben waren. Die Gesamtüberlebens- bzw. rezidivfreien Überlebenskurven der MWA- und RFA-Patienten wurden statistisch mittels *Log-rank-Test* miteinander verglichen. Ein p-Wert des *Log-rank-Tests* von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen, Signifi-

kanzniveau $\alpha = 5\%$. Als Patienten unter Risiko (patients at risk) wurden die Patienten bezeichnet, die unmittelbar vor dem bestimmten Zeitpunkt noch lebten. Die Anzahl wurde bei den Überlebenskurven unterhalb der Zeitachse vermerkt.

Die Abweichung wurde mit dem Konfidenzintervall (CI) und einem Konfidenzniveau von 95% dargestellt. Die Berechnung der Power erfolgte mit *G*Power* mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% und einer Effektstärke nach Cohen.

2.5 Definitionen der Endpunkte

Die Nachbeobachtungs-/Follow-up-Zeit war der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose und dem Tod, Lost to Follow-up (FU) oder Ende der Beobachtungszeit. Für die Berechnungen der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier wurden nur Patienten eingeschlossen, die bis zum 31.10.2017 verstorben waren bzw. die bis dahin noch lebten. Patienten mit Lost to FU wurden nicht miteingeschlossen.

Bei dieser retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung im Nachhinein, nachdem die relevanten Ereignisse, Therapie etc. schon lange stattgefunden haben. Die konkrete Fragestellung stand zum Untersuchungs- und Therapiezeitpunkt noch nicht fest. Die Qualität und der Umfang der gesammelten Daten waren somit vorgegeben. So lagen bei den einzelnen Auswertungen für einige Patienten keine vollständigen Angaben vor. Bei den einzelnen Auswertungen wurden diese Patienten herausgefiltert, sodass nicht immer eine Gesamtzahl von 987 Patienten erreicht wurde und die Patientenanzahl in den einzelnen Auswertungen variiert. Mehrfachnennungen waren teilweise möglich. Bei den Überlebens- und rezidivfreien Kurven der MWA/RFA-Gruppen bezogen sich die Startzeiten auf die erste MWA/RFA-Behandlung, unabhängig von möglichen Vorbehandlungen. Bei den rezidivfreien Überlebenskurven war das Auftreten eines Rezidivs, sowie das Versterben eines Patienten ein Ereignis. Die Patienten mit nachfolgender Lebertransplantation wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Bei den Gesamtüberlebenszeit-Kurven war das Versterben eines Patienten ein Ereignis. Lebertransplantierte Patienten wurden in den transplantatfreien Überlebenskurven zu dem Zeitpunkt zensiert.

Die Beschreibung der MWA/RFA-Kohorte, mit z.B. BCLC-, Child-Pugh-Stadium und Alter, erfolgte auch zum Zeitpunkt der Erstbehandlung mit MWA/RFA. Die Veranschaulichung der Gesamtkohorte bezogen sich auf das Erstdiagnosedatum, auch die Überlebenskurven hatten als Startpunkt das Diagnosedatum.

3. Ergebnisse

Zunächst wird das Gesamtkollektiv der an HCC erkrankten und am UKE behandelten Patienten beschrieben. Im zweiten Teil erfolgt eine Auswertung aller Patienten, die am UKE eine Ablationstherapie erhalten haben. Anschließend werden die Patienten, die eine MWA und die Patienten, die eine RFA erhalten haben, getrennt voneinander ausgewertet und die Überlebenskurven vergleichend dargestellt. Im letzten Teil erfolgt ein Vergleich der beiden Ablationsgruppen mit der Studie von Vietti Violi und seinen Kollegen und eine Beschreibung der aufgetretenen Komplikationen.

3.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Basisdaten des Gesamtkollektivs

In dieser retrospektiven Längsstudie konnten 987 Patienten mit der Diagnose HCC eingeschlossen werden. Bei diesen Patienten wurde zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2016 ein HCC diagnostiziert und die Behandlung erfolgte am UKE.

Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose lag bei 65 Jahren mit einem geringsten und höchstem Alter von 18 bzw. von 90 Jahren. Beim männlichen Geschlecht betrug das Durchschnittsalter 66 Jahre (23-90 Jahre) und bei den Frauen 65 Jahre (18-87 Jahre). Im Durchschnitt sind Patienten im Alter von 68 Jahren verstorben, wobei der jüngste HCC Patient 27 Jahre und der Älteste 90 Jahre alt wurde (Abbildung 4).

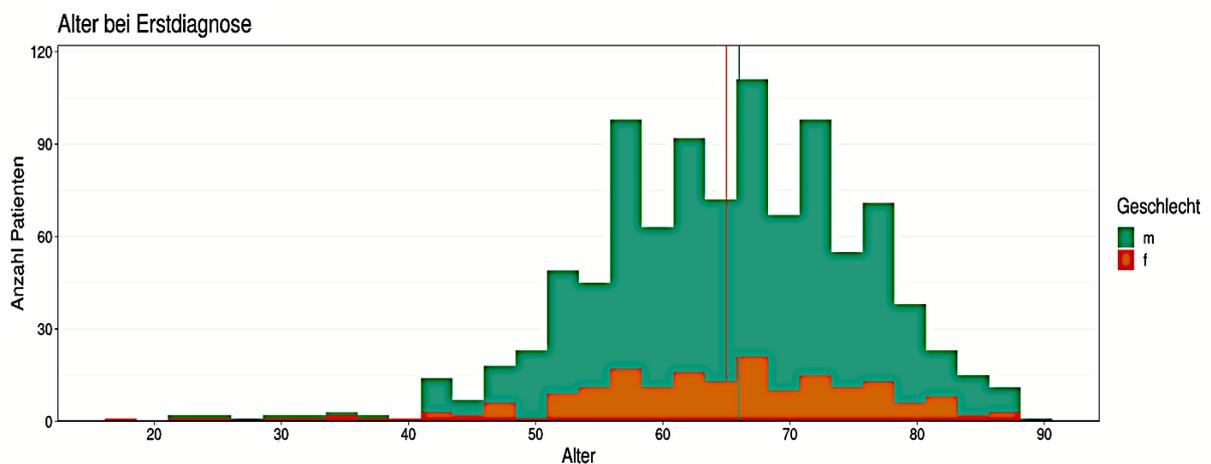


Abbildung 4: Alter bei Erstdiagnose männlich (m) und weiblich (f) (n = 987)

3. Ergebnisse

Mit 81,1% (800 Patienten) dominierte das männliche Geschlecht, 187 Patienten (18,9%) waren entsprechend weiblich (Abbildung 5).

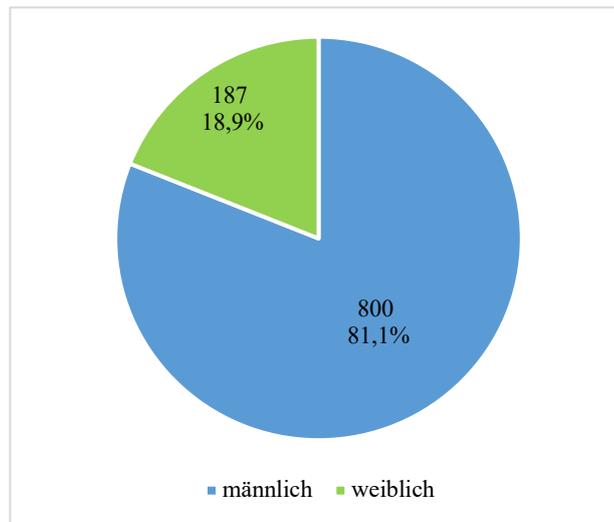


Abbildung 5: Geschlechterverteilung (n = 987 Patienten)

3.1.2 Leberzirrhose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren bei 81,4% der Patienten (n = 794) eine Leberzirrhose bekannt (Abbildung 6). Für zwölf von insgesamt 987 Patienten gab es keine Angabe über das Vorliegen einer Leberzirrhose.

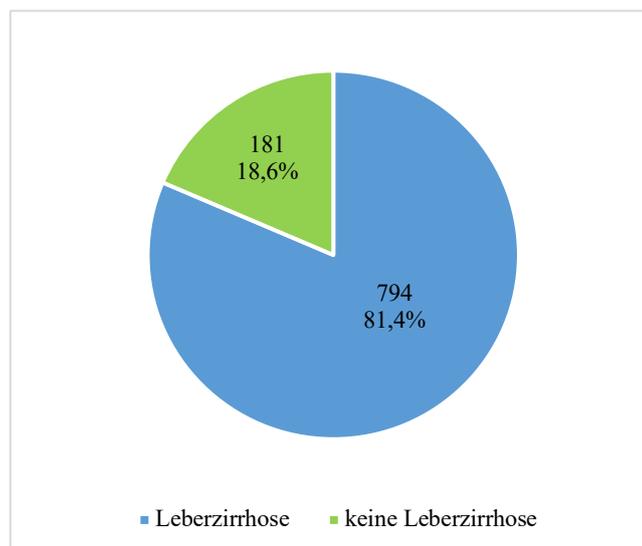


Abbildung 6: Leberzirrhose bei Erstdiagnose (n = 975 Patienten)

3.1.3 Ätiologie

Bei nahezu der Hälfte der Patienten, 46,6% (435), war chronischer Alkoholkonsum der zugrundeliegende Auslöser des HCCs, HCV war in 26% (243 Patienten) der Fälle die Ursache, gefolgt von HBV (16,3%, 152 Patienten) und NASH (7,7%, 72 Patienten). Bei 28 Patienten (2,8%) war das HCC die Folge einer Hämochromatose, bei 15 Patienten (1,6%) war eine autoimmune Hepatitis (AIH) der Auslöser und zehn Patienten (1,1%) hatten eine primär biliäre Cholangitis (PBC). Raritäten waren ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), je zwei Patienten, und ein Morbus Wilson, ein Patient. Bei einer Vielzahl von Patienten lagen mehrere Risikofaktoren für die Entstehung des HCCs vor. 103 Patienten (11%) hatten keine diagnostizierte Lebererkrankung. Bei 54 Patienten lagen bei der retrospektiven Auswertung keine Angaben über die Ätiologie vor, diese wurden bei der Analyse herausgefiltert (Abbildung 7).

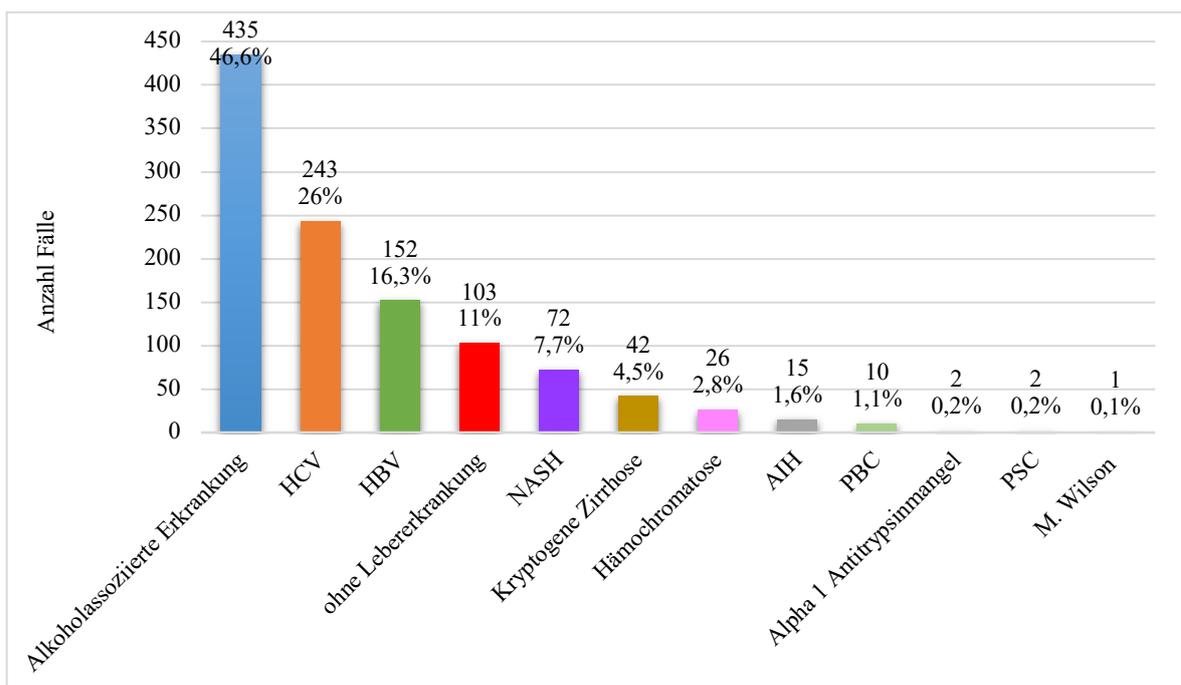


Abbildung 7: Ätiologie, Mehrfachnennungen möglich (n = 933 Patienten, 1103 Einträge)

HCV Hepatitis-C-Virus **HBV** Hepatitis-B-Virus **NASH** Nichtalkoholische Steatohepatitis
AIH Autoimmunhepatitis **PBC** Primär Biliäre Cholangitis **PSC** Primär sklerosierende Cholangitis **M. Wilson** Morbus Wilson

3.1.4 BCLC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei 863 von 987 Patienten war das BCLC-Stadium bei Erstdiagnose bekannt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 30,5% (263) der Patienten im frühen BCLC-Stadium A. Bei der Mehrheit der Patienten (40,9%, 353 Patienten) wurde das HCC im Intermediärstadium BCLC B diagnostiziert, 21% (181) waren im fortgeschrittenen BCLC-Stadium C und 7,6% (66) der Patienten hatten bereits ein HCC im BCLC-Endstadium D (Abbildung 8).

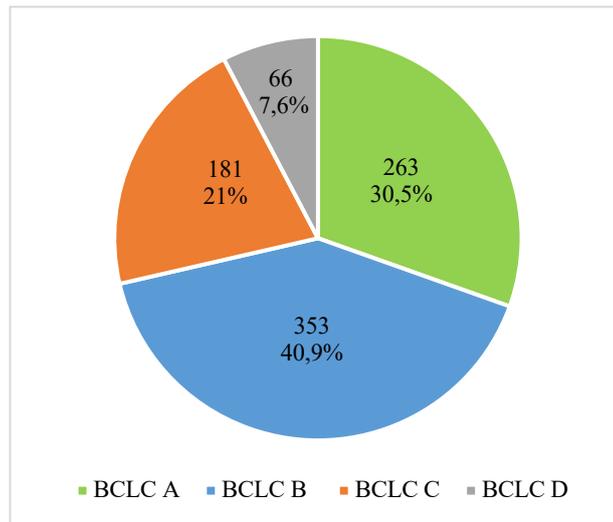


Abbildung 8: BCLC-Stadium bei Erstdiagnose (n = 863 Patienten)
BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

3.1.5 Child-Pugh- und ECOG-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Von den 794 Patienten mit bekannter Leberzirrhose (Abbildung 6) war bei 655 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC das Child-Pugh-Stadium bekannt. Hierbei konnten 60% (393) dem Child-Pugh-Stadium A zugeordnet werden. 181 Patienten (27,6%) hatten ein Child-Pugh-Stadium B und 81 Patienten (12,4%) ein Child-Pugh-Stadium C (Abbildung 9).

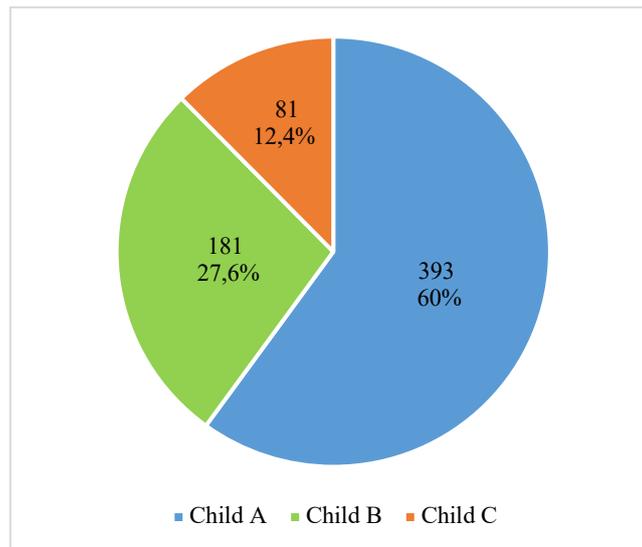


Abbildung 9: Child-Pugh-Stadium bei Erstdiagnose (n = 655 Patienten)

338 Patienten (41,3%) von 818 dokumentierten Fällen waren bei Erstdiagnose im ECOG-Stadium 0, 319 Patienten (39%) im Stadium 1, 111 (13,6%) im Stadium 2, 36 (4,4%) im ECOG-Stadium 3 und für 14 Patienten (1,7%) wurde ein ECOG-Stadium 4 angegeben (Abbildung 10).

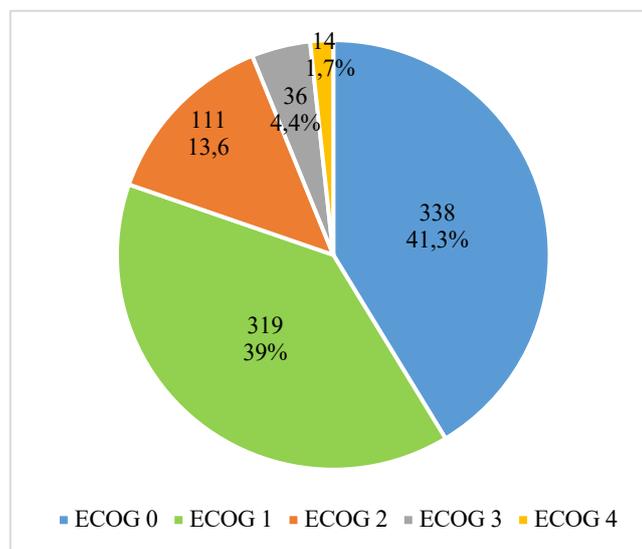


Abbildung 10: ECOG-Stadium bei Erstdiagnose (n = 818 Patienten)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

3.1.6 Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei 870 von den insgesamt 987 Fällen lagen Angaben zu den Begleiterkrankungen vor. Hier-von hatten 91,3% (794 Patienten) eine bekannte Leberzirrhose. Eine arterielle Hypertonie

3. Ergebnisse

(30,7%), ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (14,4%), eine Adipositas mit einem BMI von ≥ 30 kg/m² (14%) und eine Koronare Herzkrankheit (KHK)/Myokardinfarkt (11,7%) waren als häufige Begleiterkrankungen der HCC Patienten zu verzeichnen, wobei Multimorbiditäten auftraten (Abbildung 11).

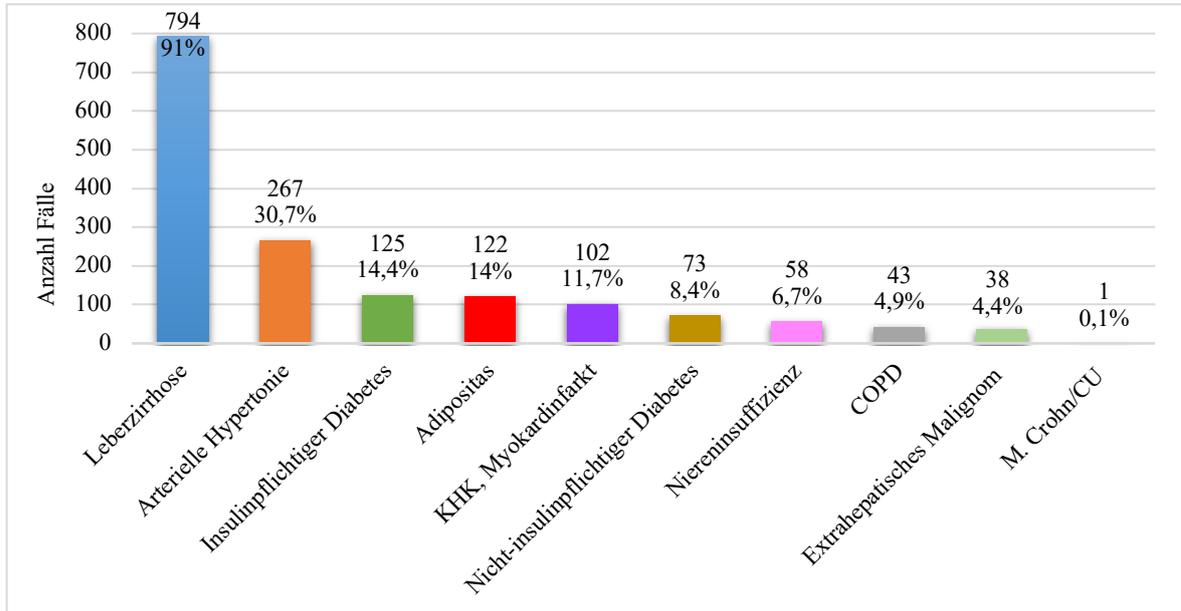


Abbildung 11: Begleiterkrankungen bei Erstdiagnose, Mehrfachnennungen möglich (n = 870 Patienten, 1623 Einträge)

KHK Koronare Herzerkrankung, **COPD** chronisch obstruktive Lungenerkrankung, **M. Crohn** Morbus Crohn, **CU** Colitis ulcerosa

3.1.7 Anlass und Methode der Diagnosestellung im Gesamtkollektiv

Für jeden Patienten wurde im *liver.net* ein Erstdiagnosebogen angelegt. Hier waren folgende Gründe für die Stellung der Erstdiagnose möglich: im Rahmen des Screenings, bei Symptomatik oder als Zufallsbefund; Mehrfachnennungen waren möglich. Bei 744 von 987 Patienten konnten Rückschlüsse auf die Diagnosestellung geschlossen werden. Bei dem Großteil dieser Patienten, 43,9% (351 Patienten), wurde die Diagnose eines HCCs im Rahmen von Untersuchungen bei vorhandener Symptomatik gestellt. Bei 32% (256 Patienten) erfolgte die Diagnosestellung im Rahmen von Screening-Untersuchungen und bei 24,1% (192 Patienten) war das HCC ein Zufallsbefund (Abbildung 12).

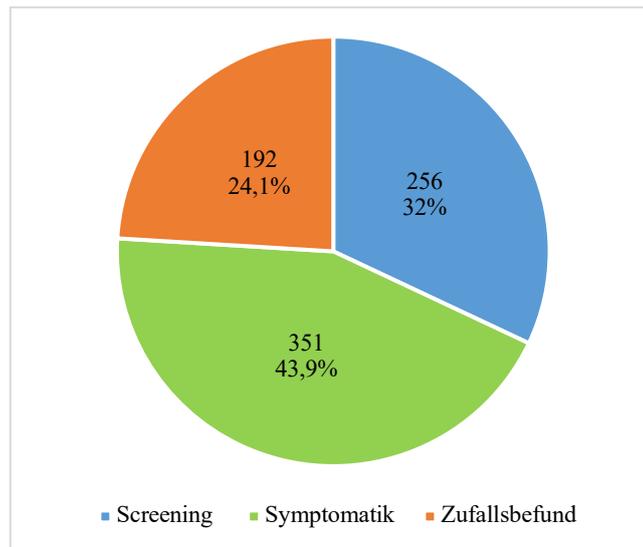


Abbildung 12: Gründe für die Diagnosestellung (n = 774, Einträge 799)

Die endgültige Diagnose wurde bei 312 Patienten (33,2%) mittels Histologie gestellt, bei 276 Fällen (29,4%) mittels CT und bei 139 (14,8%) mittels MRT (Abbildung 13).

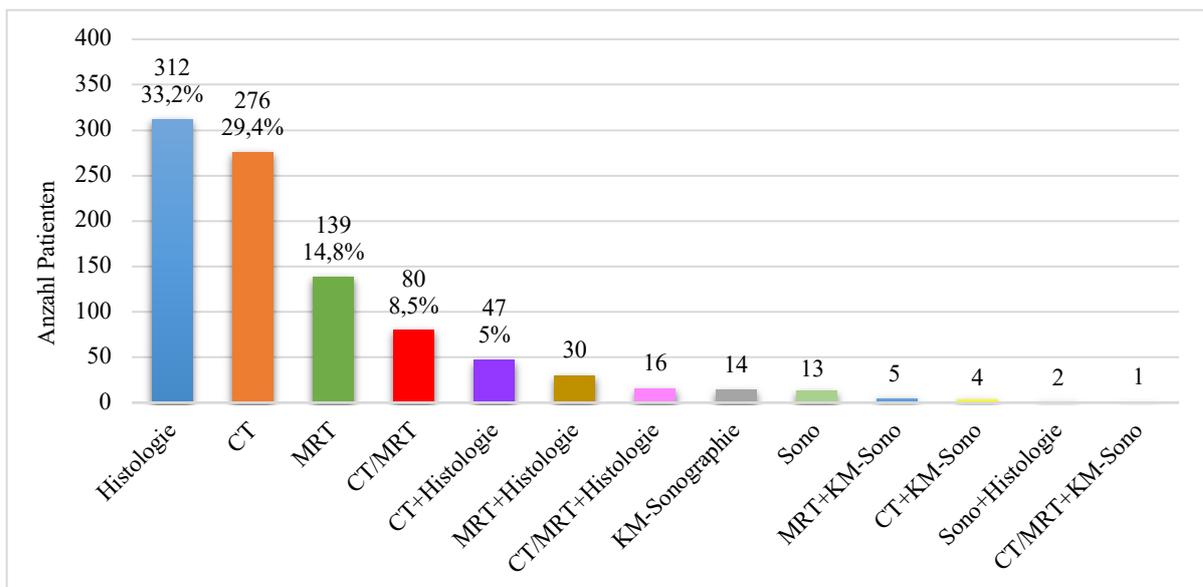


Abbildung 13: Diagnosesicherung (n = 939 Patienten)

CT Computertomographie **KM-Sono** Kontrastmittel-Sonographie **MRT** Magnetresonanztomographie **Sono** Sonographie

3.1.8 AFP-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Mit 261 von 616 angegebenen Fällen hatten bei der Diagnosestellung 42,4% der Patienten einen AFP-Wert von <20 ng/ml, 146 Patienten (23,6%) hatten einen AFP-Wert zwischen 20-199 ng/ml, bei 33 Patienten (5,4%) lag er zwischen 200-399 ng/ml und bei 176 Patienten (28,6%) betrug der AFP-Wert bei der Erstdiagnose ≥ 400 ng/ml (Abbildung 14).

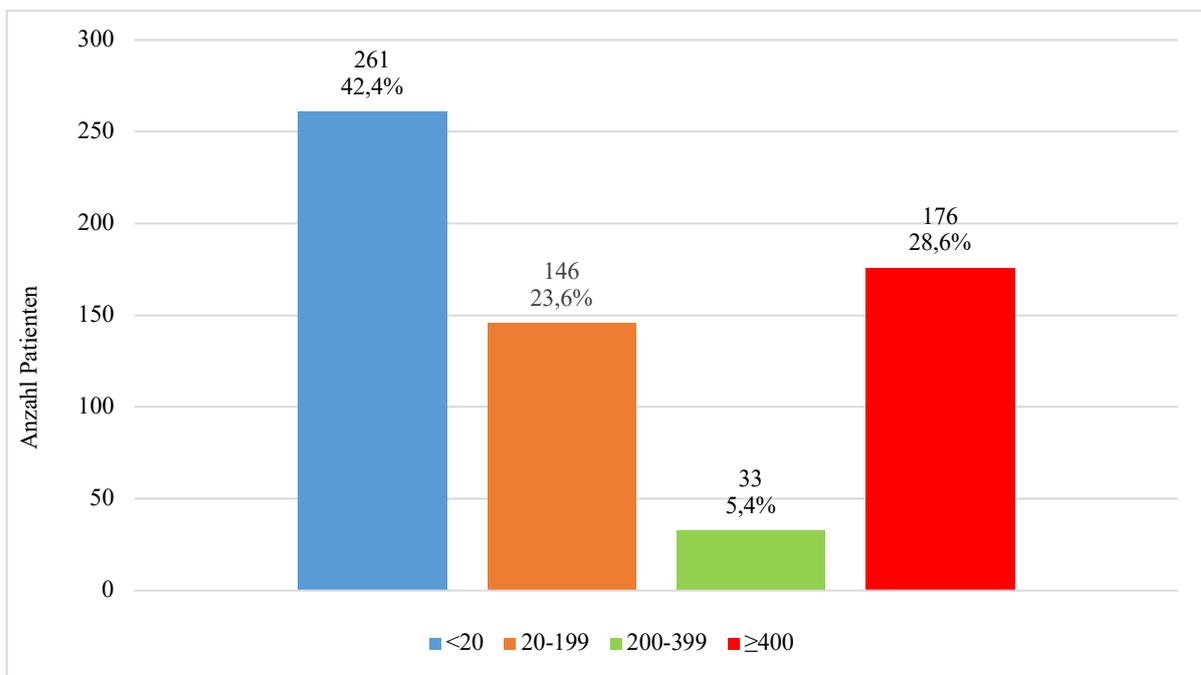


Abbildung 14: AFP-Werte bei Erstdiagnose, in ng/ml (n = 616 Patienten)

AFP Alpha-Fetoprotein

3.1.9 Therapieverlauf

Am Ende des Untersuchungszeitpunktes (31.10.2017) waren 567 (57,4%) der 987 Patienten verstorben, 213 (21,6%) am Leben und von 207 Patienten (20%) der Gesamtkohorte war der Therapieverlauf unbekannt (Abbildung 15). Diese Patienten haben die Therapie möglicherweise abgebrochen oder woanders fortgeführt.

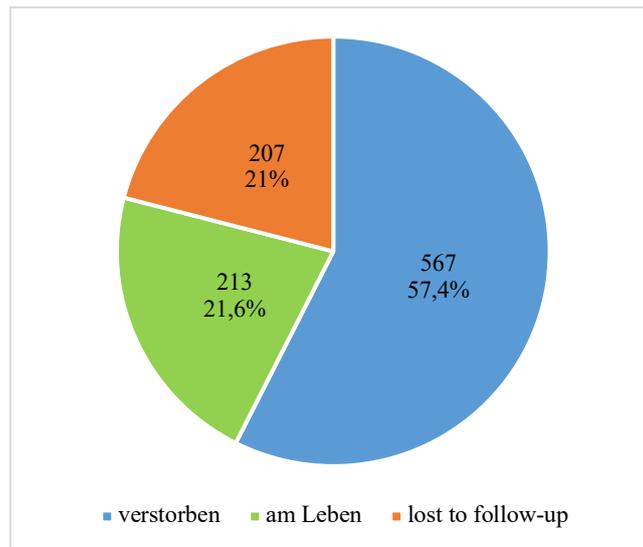


Abbildung 15: Therapieverlauf (n = 987)

3.1.10 Die Überlebenszeiten im Gesamtkollektiv

Zur Auswertung der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier konnten 955 von 987 Patienten eingeschlossen werden. Für diese Patienten lagen ausreichende Daten zum Erkrankungsverlauf und damit für die Durchführung von Überlebenszeitanalysen vor. Die mediane Überlebenszeit betrug 23 Monate (Abbildung 16).

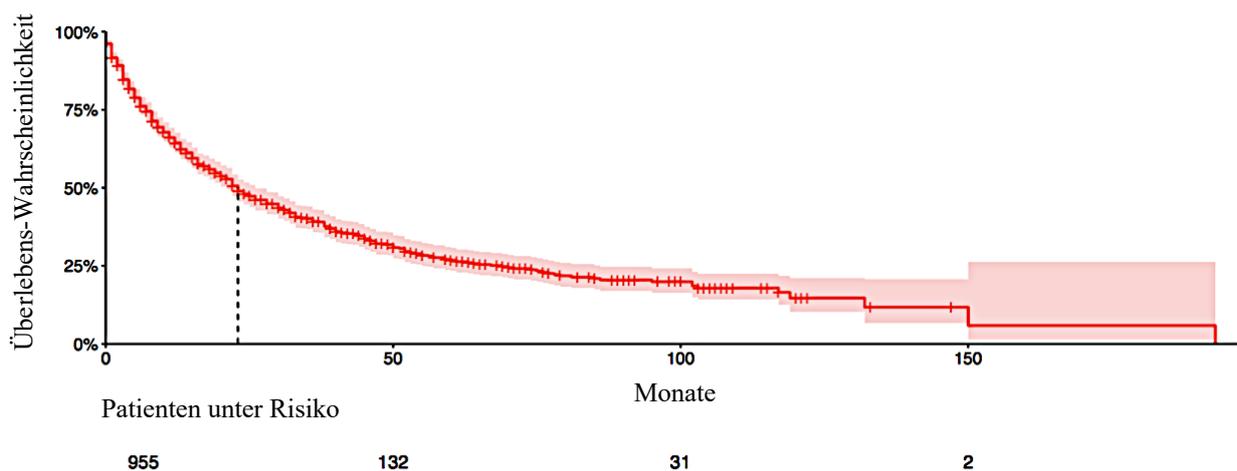


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier des Gesamtkollektivs (n = 955 Patienten)

Die durchschnittliche Überlebenszeit des Kollektivs (814 Patienten) nach Ausschluss der transplantierten Patienten lag bei 18 Monaten (Abbildung 17). Im Vergleich dazu hatten die

3. Ergebnisse

Patienten, die lebertransplantiert wurden, 141 Patienten, eine mediane Überlebenszeit von 132 Monaten (Abbildung 18).

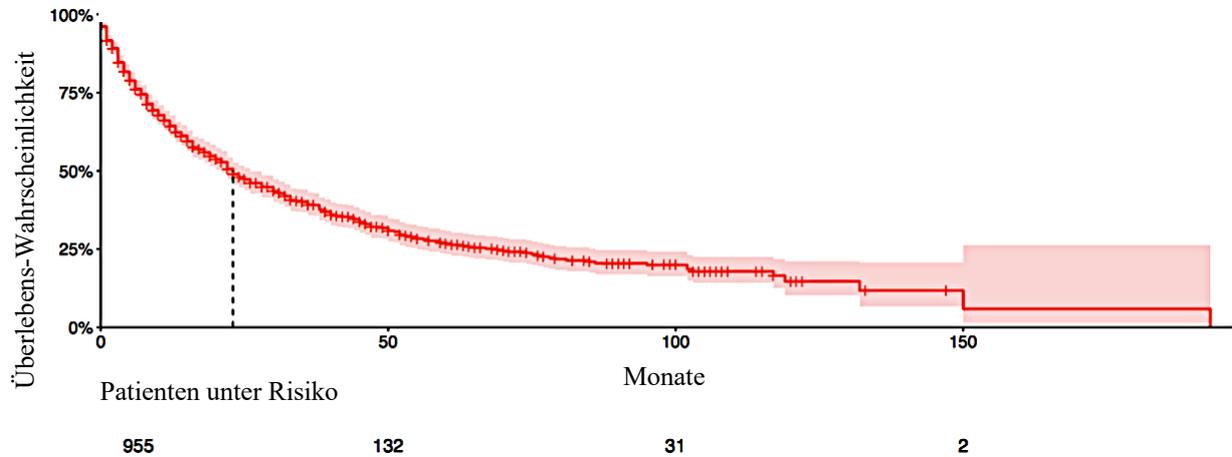


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten ohne Lebertransplantation (LTX, n = 814 Patienten)

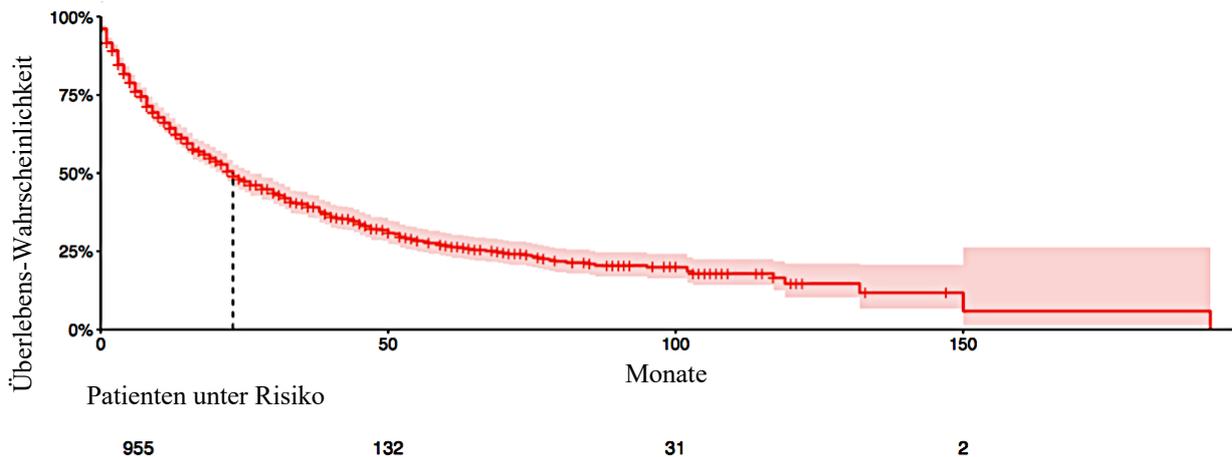


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten mit Lebertransplantation (LTX, n = 141 Patienten)

Wurde die Überlebenszeit des Gesamtkollektivs mit bekanntem BCLC-Stadium und ohne erfolgter Lebertransplantation nach dem BCLC-Stadium ausgewertet (724 Patienten), so betrug die mediane Überlebenszeit beim BCLC-Stadium B 19 Monate, BCLC-Stadium C acht Monate und Patienten mit BCLC-Stadium D hatten eine mediane Überlebenszeit von nur einem Monat. Für das BCLA-Stadium A wurde der Zeitpunkt, wo 50% der Patienten verstorben und 50% am Leben waren, nicht erreicht (Abbildung 19).

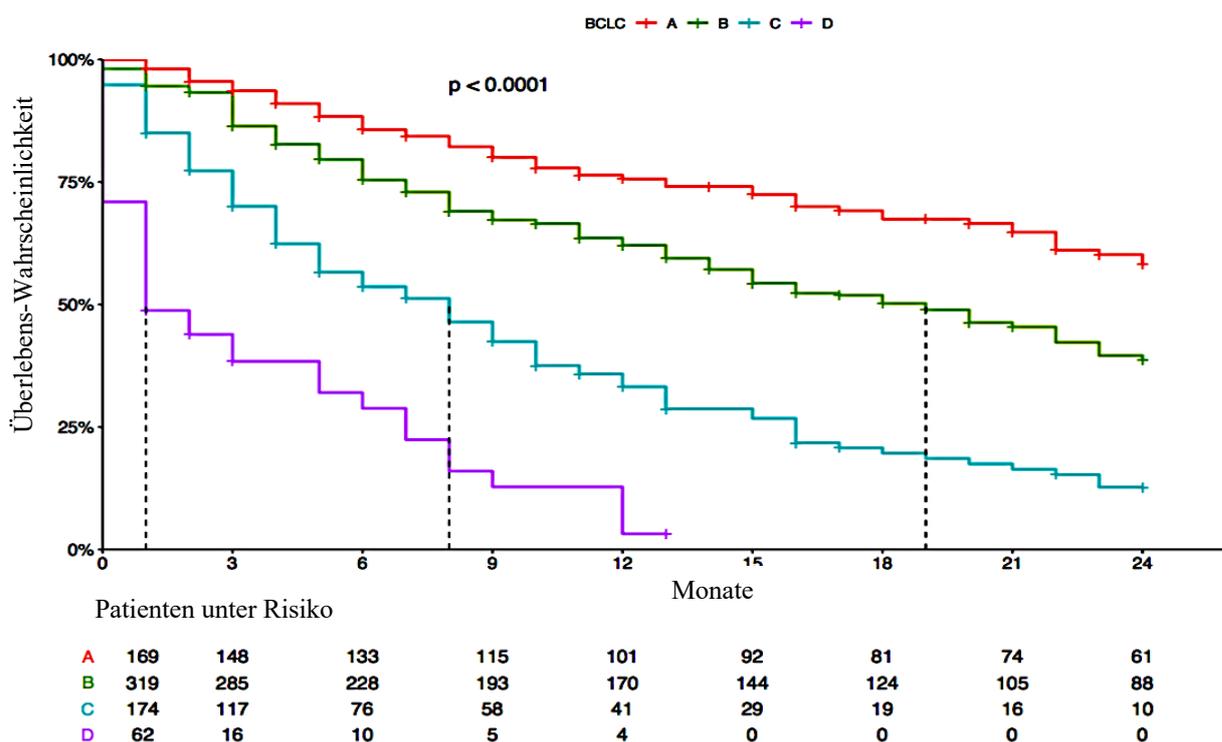


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für Patienten ohne Lebertransplantation nach BCLC-Stadium (n = 724 Patienten), **BCLC** Barcelona Clinic Liver Cancer

Zusammenfassend konnte über die Gesamtkohorte gesagt werden, dass 80% der Patienten männlich waren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. Bei 80% war eine Leberzirrhose bekannt und zu etwa 50% war ein chronischer Alkoholkonsum die auslösende Ursache für das HCC, gefolgt von HCV und HBV. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich 40% der Patienten im BCLC-Stadium B, 30% im Stadium A. Die mediane Überlebenszeit betrug 23 Monate, wobei zum Ende des Untersuchungszeitpunktes, 31.12.2017, 57% der Gesamtkohorte verstorben waren.

3.2 Auswertung der Gesamtkohorte Mikrowellen-/Radiofrequenzablation

3.2.1 Beschreibung der Kohorte (Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung)

70 Patienten der Gesamtkohorte mit 987 Patienten erhielten eine Ablationstherapie, wovon sieben Patienten für die Analyse ausgeschlossen werden mussten, da bei den Patienten die Ablation nicht am UKE erfolgte und keine ausreichenden Daten zur Ätiologie und zum Krankheitsverlauf vorlagen.

Von den 63 Patienten wurden 29 Patienten mittels MWA und 34 Patienten mittels RFA therapiert (Abbildung 20).

Die mediane Nachbeobachtungszeit, beginnend von der Erstbehandlung, war 26,5 Monate (2-121 Monate).

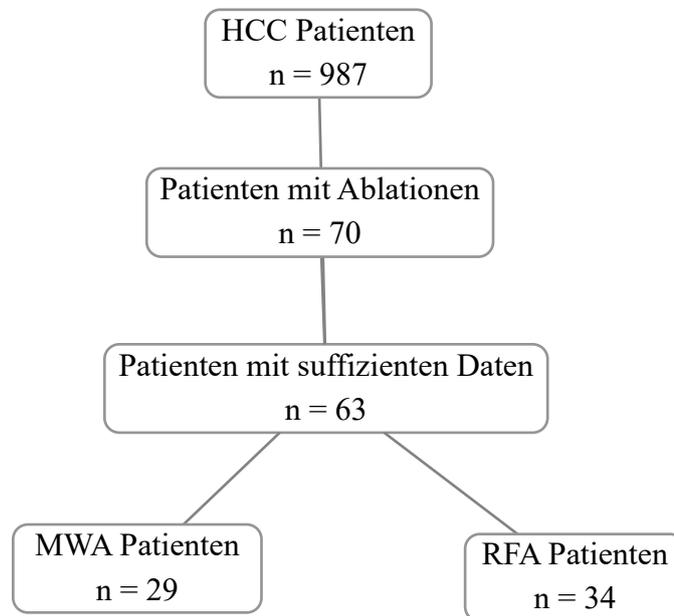


Abbildung 20: Flussdiagramm MWA/RFA

MWA Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 67 Jahren (42-87 Jahren). 74,6% (47 Patienten) waren männlich und 25,4% (16) weiblich.

3.2.2 Anzahl der erfolgten Mikrowellen-/Radiofrequenzablationen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2003–2017

Bis zum Jahre 2012 erfolgten am UKE ausschließlich RFAs, die in der Anzahl mit einer RFA 2003 und elf 2012 kontinuierlich zunahmen. 2013 wurden am UKE die ersten zwei MWAs durchgeführt. 2013 und 2014 waren die Übergangsjahre, in denen beide Behandlungen stattfanden. 2015 bis 2017 wurden am UKE ausschließlich MWAs durchgeführt (Abbildung 21).

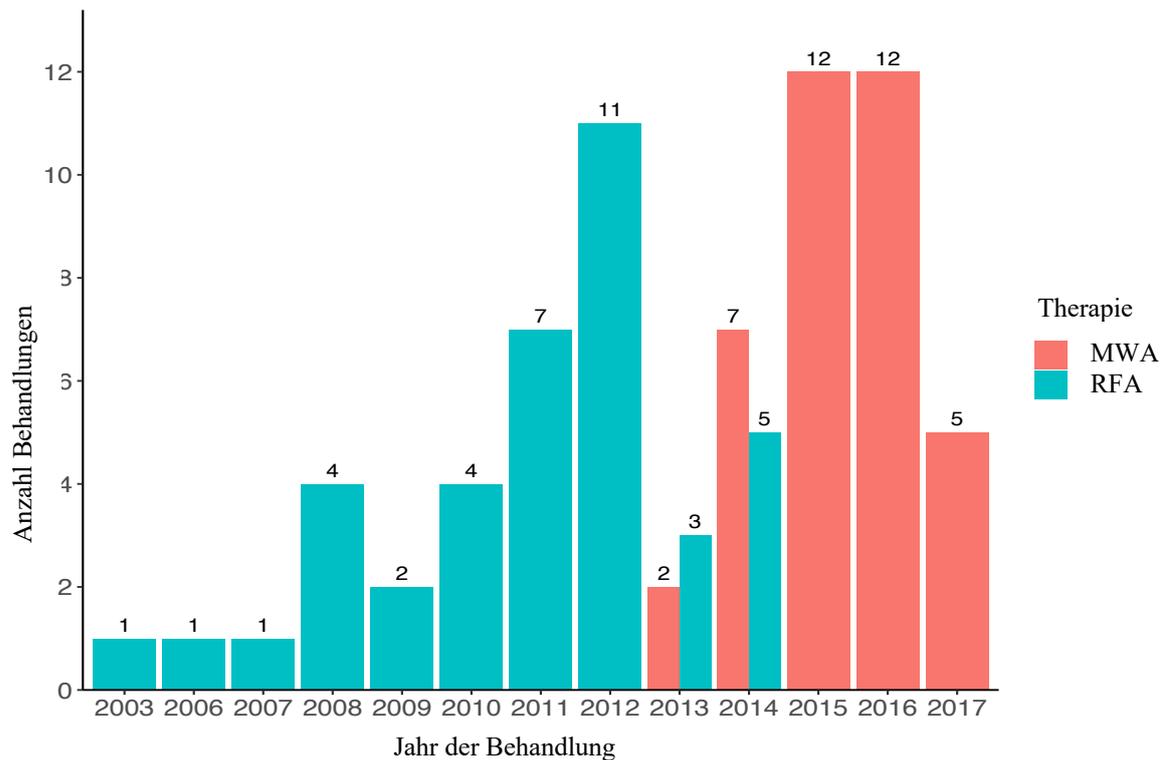


Abbildung 21: Aufteilung MWA/RFA nach Jahren

MWA Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

3.2.3 Leberzirrhose bei Erstbehandlung

Zum Zeitpunkt der Erstbehandlung mit MWA oder RFA hatten 87,1%, 54 Patienten eine Leberzirrhose, bei acht Patienten war keine Zirrhose bekannt (Abbildung 22). Bei einem Patienten gab es keine Angabe zum Vorliegen einer Leberzirrhose.

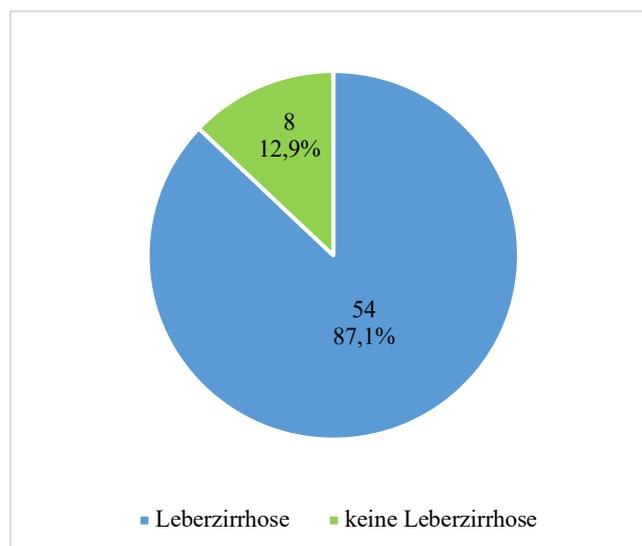


Abbildung 22: Leberzirrhose bei Erstbehandlung mittels MWA/RFA (n = 62 Patienten)

3.2.4 Ätiologie

Auch in der Ablations-Kohorte war das HCC in den meisten Fällen, zu 44,4% (28 Patienten), alkoholassoziiert. 27% (17 Patienten) hatten eine HCV- und 9,5% (6 Patienten) eine HBV-Infektion. Weitere Ätiologien waren eine NASH (14,3%, neun Patienten), eine kryptogene Zirrrose (4,8%, drei Patienten) und eine PBC (4,8%, drei Patienten). Eine AIH, eine Hämochromatose und ein M. Wilson hatte jeweils ein Patient (1,6%). 6,3% (vier Patienten) hatten keine Lebererkrankung. Mehrfachnennungen waren möglich (Abbildung 23).

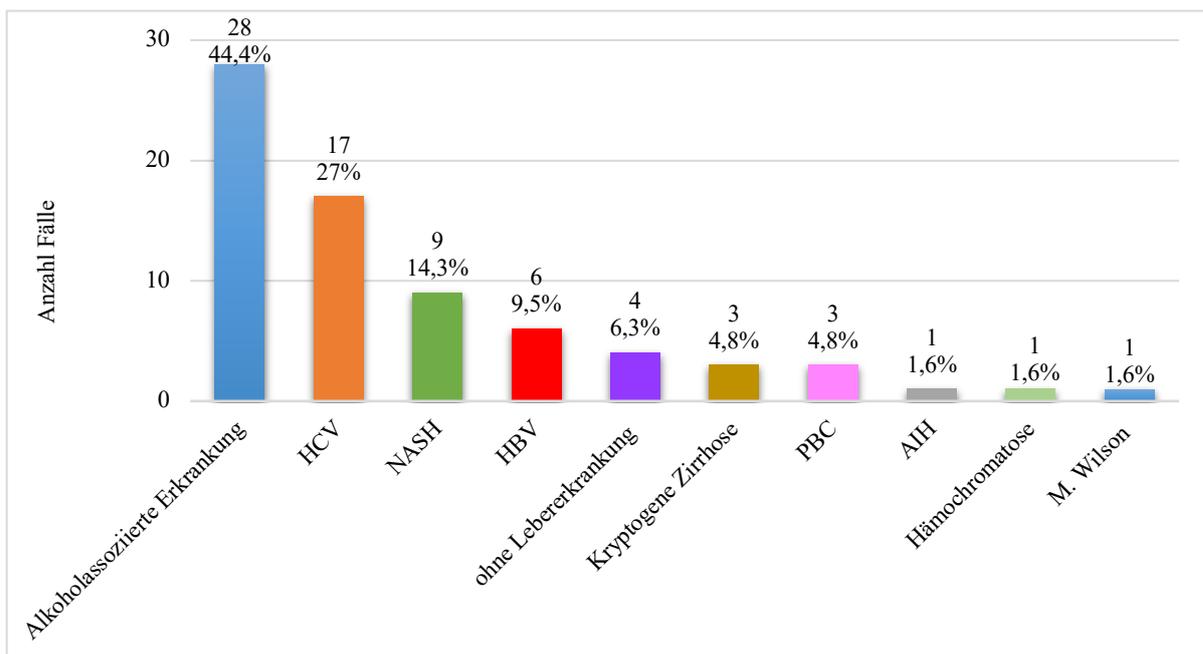


Abbildung 23: Ätiologie bei Erstbehandlung, Mehrfachnennungen möglich (n = 63 Patienten, Einträge 73)

HCV Hepatitis-C-Virus **NASH** Nichtalkoholische Steatohepatitis **HBV** Hepatitis-B-Virus
PBC Primär Biliäre Cholangitis **AIH** Autoimmunhepatitis **M. Wilson** Morbus Wilson

3.2.5 BCLC-Stadium

Für 50 der 63 Patienten lagen Angaben zum BCLC-Stadium vor. Zum Zeitpunkt der Ablationsbehandlung hatten 35 Patienten (70%) der 50 angegebenen Fällen ein BCLC-Stadium A, zwölf Patienten (24%) ein BCLC-Stadium B und drei Patienten (6%) waren im BCLC-Stadium C (Abbildung 24).

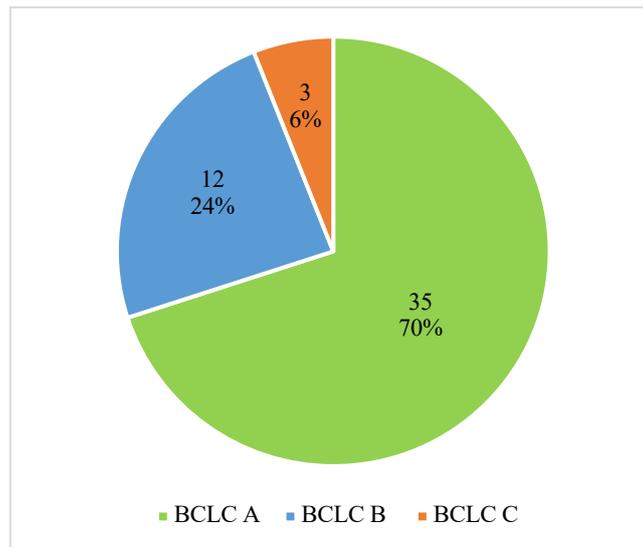


Abbildung 24: BCLC-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung (n = 50 Patienten)
BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

3.2.6 Child-Pugh und ECOG-Stadium

Zum Zeitpunkt der Behandlung mit Mikrowellen- oder Radiofrequenztherapie waren von 38 angegebenen Fällen 65,8% (25 Patienten) im Child-Pugh-Stadium A, 26,3% (zehn Patienten) hatten ein Child-Pugh-Stadium B und 7,9% (drei Patienten) ein Child-Pugh-Stadium C. Bei 25 Patienten lagen keine Angaben zum Child-Pugh-Stadium vor (Abbildung 25).

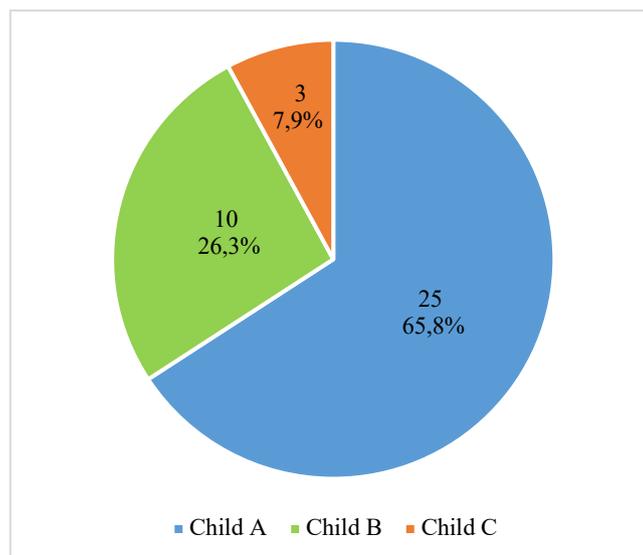


Abbildung 25: Child-Pugh-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung (n = 38 Patienten)

In die Auswertung des ECOG-Stadiums konnten 49 von 63 Patienten miteinbezogen werden. Nahezu die Hälfte der Ablations-Kohorte (49%, 24 Patienten) war im ECOG-Stadium

0 und 1 (46,9%, 23 Patienten). Zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Behandlung ein ECOG-Stadium 2 (4,1%) (Abbildung 26).

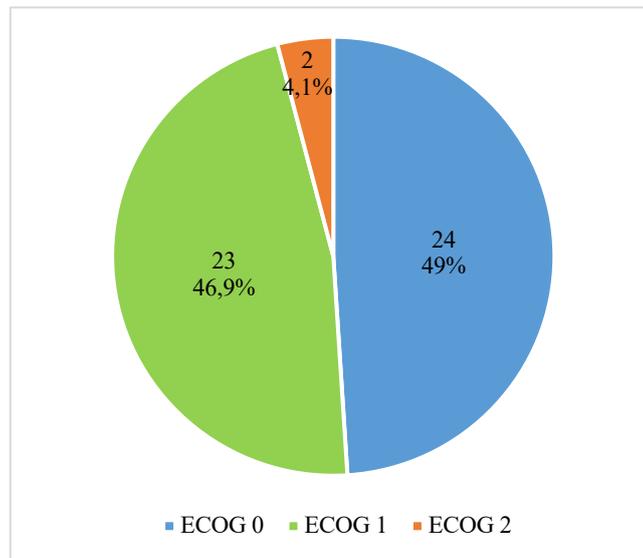


Abbildung 26: ECOG-Stadium MWA/RFA bei Erstbehandlung (n = 49)
ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

3.2.7 Begleiterkrankungen

Bei 46 von 63 Patienten der MWA/RFA-Kohorte waren zum Zeitpunkt der Ablation Begleiterkrankungen bekannt, wobei Multimorbiditäten auftraten. Von den 46 Patienten hatten 82,6% (38 Patienten) eine Leberzirrhose. Eine arterielle Hypertonie (56,5%, 26 Patienten), ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (21,7%, zehn Patienten) und eine Niereninsuffizienz (21,7%, zehn Patienten) waren weitere häufigere Begleiterkrankungen. Sieben Patienten (15,2%) hatten neben dem HCC eine weitere extrahepatische Tumorerkrankung. Fünf Patienten (10,9%) hatten eine chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD), ebenso fünf einen nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus und vier Patienten (8,7%) eine Adipositas (Abbildung 27).

3. Ergebnisse

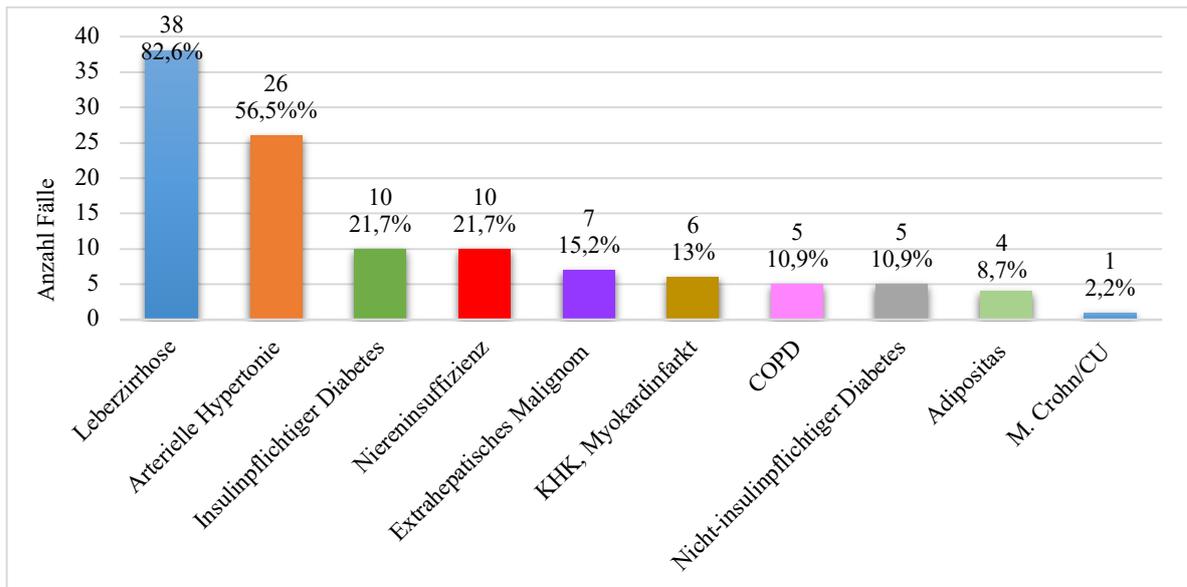


Abbildung 27: Begleiterkrankungen bei Erstbehandlung MWA/RFA, Mehrfachnennungen möglich (n = 46 Patienten, 112 Einträge)

KHK Koronare Herzkrankheit **COPD** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

M. Crohn Morbus Crohn **CU** Colitis ulcerosa

3.2.8 Vorbehandlungen vor Mikrowellen-/Radiofrequenzablation

Für die Betrachtung der Vorbehandlungen lagen Daten für 38 der 63 Patienten vor. Für die bei dieser Auswertung nicht miteinbezogenen 25 Patienten erfolgte die Vorbehandlung in auswärtigen Kliniken oder es lagen bei der retrospektiven Auswertung nur unvollständige Angaben vor. 30 Patienten (49,2%) erhielten keine tumorspezifische Therapie. Sie wurden verlaufskontrolliert oder für eine Lebertransplantation evaluiert. 21 Patienten (34,4%) hatten zunächst eine Resektion und im Verlauf eine MWA oder RFA, acht Patienten (13,1%) bekamen zuvor eine TACE Behandlung und vier Patienten (6,6%) wurden lebertransplantiert. Zwei Patienten (3,3%) erhielten eine systemische Therapie und ein Patient (1,6%) eine SIRT (Abbildung 28).

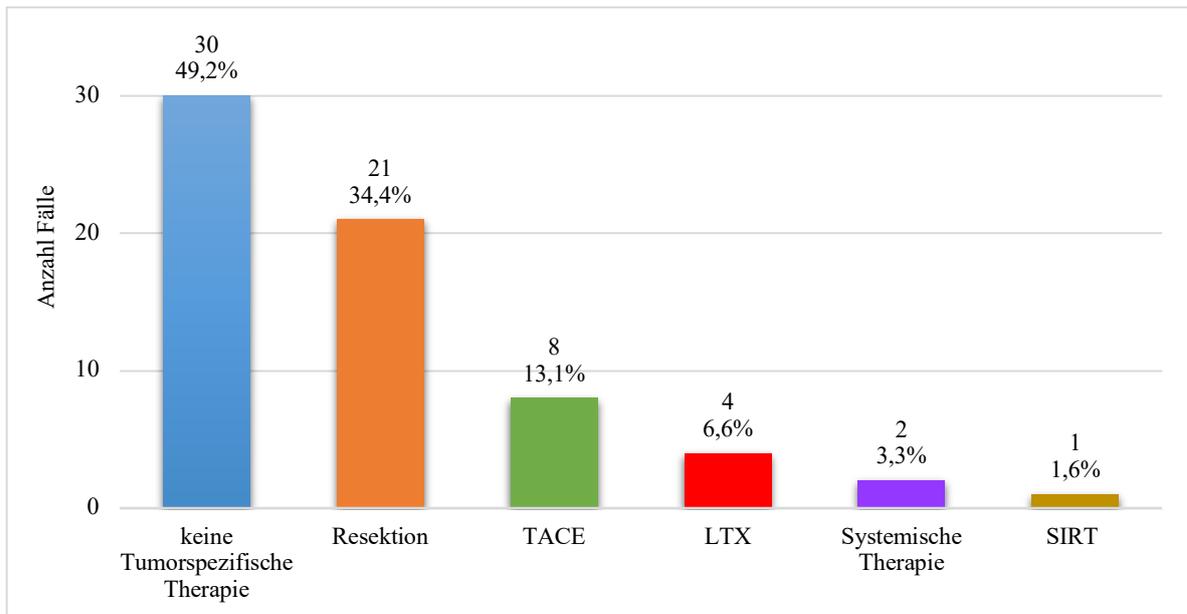


Abbildung 28: Vorbehandlungen (Einträge = 66, Fälle = 61, Patienten = 38)

TACE Transarterielle Chemoembolisation **LTX** Lebertransplantation **SIRT** Selektive Interne Radio-Therapie

Zusammenfassend bestand die Ablationskohorte aus 63 Patienten mit 75% Männer und 25% Frauen und einem medianen Alter von 67 Jahren. 29 Patienten erhielten eine MWA und 34 eine RFA. Die mediane Nachbeobachtungszeit, beginnend von der Erstbehandlung, war 26,5 Monate. Wie in der Gesamtkohorte war auch hier bei über 80% der Patienten eine Leberzirrhose bekannt und Alkohol der Hauptauslöser für die Entstehung des HCCs. 70% der Ablationskohorte waren zum Zeitpunkt der Behandlung im BCLC-Stadium A. Die Hälfte der Patienten erhielt die RFA oder MWA als Erstbehandlung, ein Drittel hatte bereits zuvor eine Resektion.

3.2.9 Überlebenskurven der Gesamtkohorte Mikrowellen-/Radiofrequenzablation

3.2.9.1 Medianes Gesamtüberleben

Bei der Auswertung der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier der gesamten Ablationsgruppe mit 63 Patienten ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 48 Monaten (95% CI 28-NA). Das 2-Jahres-Überleben lag bei 65,7% (95 CI 54-80) und das 5-Jahres-Überleben bei 45% (Abbildung 29).

3. Ergebnisse

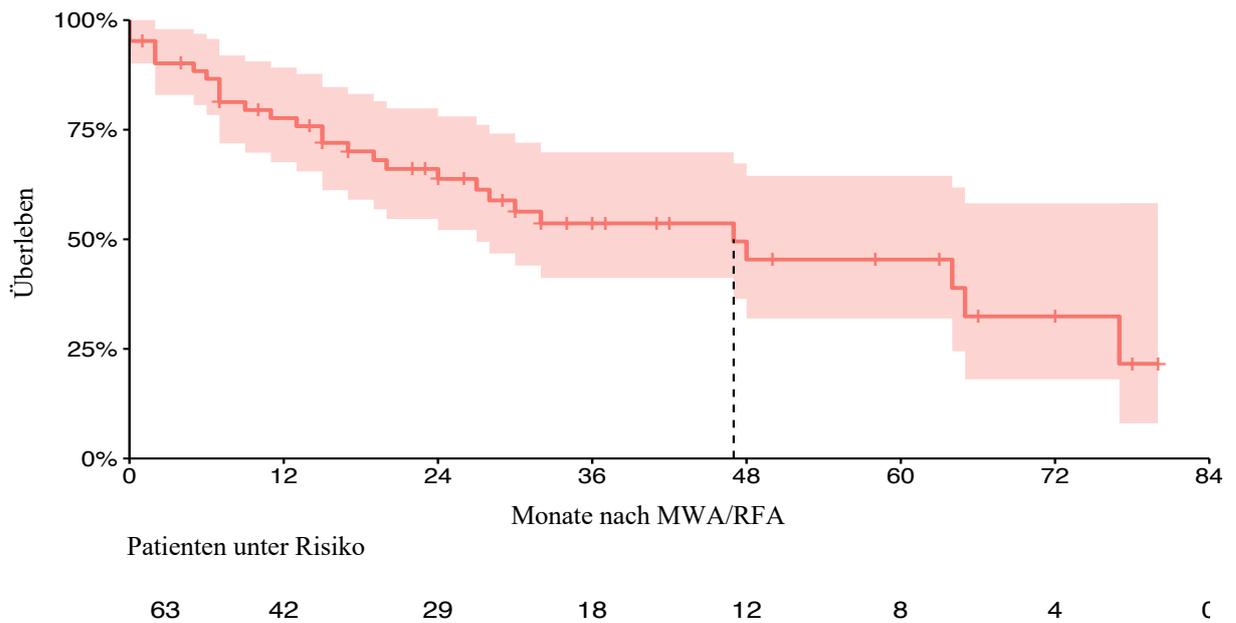


Abbildung 29: Mediane Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation (LTX) unzensiert. **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

3.2.9.2 Medianes transplantatfreies Überleben

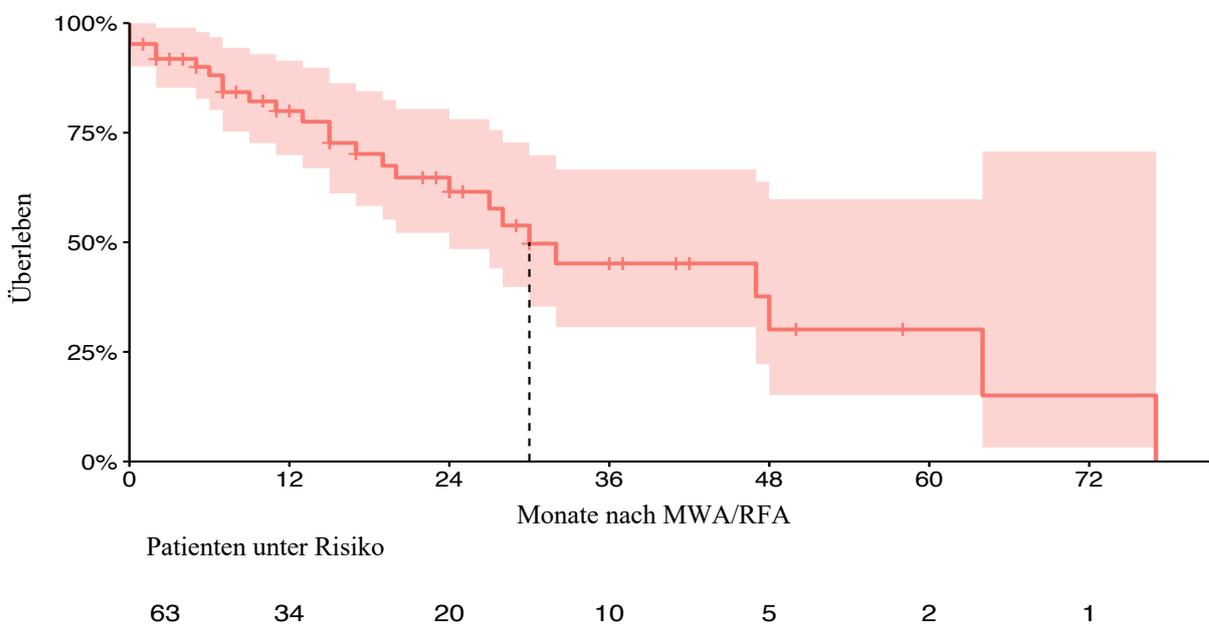


Abbildung 30: Mediane Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation zensiert, **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

14 von 63 Patienten wurden im Verlauf transplantiert. Wurden diese Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert, ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten (95% CI 25-NA) und ein 2-Jahres-Überleben von 64,2% (95% CI 51-80). Das 5-Jahres-Überleben betrug 29,7% (Abbildung 30).

3.2.9.3 Rezidivfreies Überleben

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines neuen Herdes betrug in der Gesamtgruppe MWA/RFA 20 Monate (95% CI 17-64) (Abbildung 31).

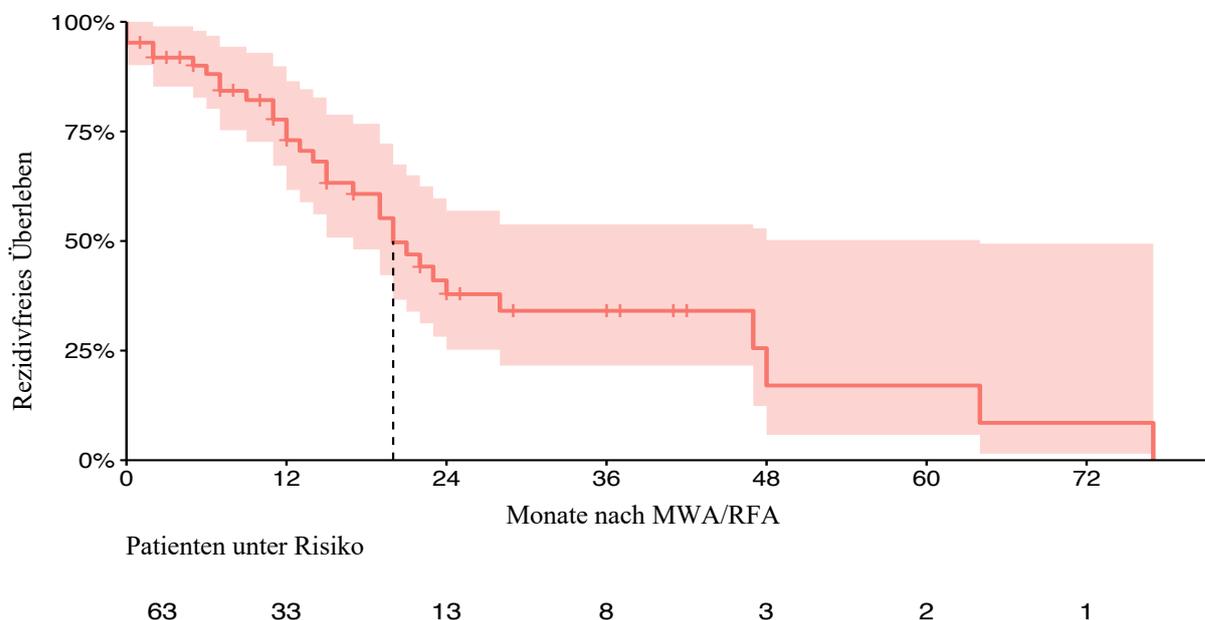


Abbildung 31: Rezidivfreie Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA (n = 63 Patienten). **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

3.2.9.4 Überlebenskurve nach Ätiologie

Bei der Betrachtung der Überlebenskurven nach der Ätiologie ergab sich bei 22 Patienten mit einem alkoholassoziiertem HCC eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten, bei ausgewerteten 22 Patienten mit einer Virushepatitis und HCC lag die mediane Überlebenszeit bei 32 Monaten und bei zusammengefassten anderen Ätiologien (18 Patienten) bei 47 Monaten (Abbildung 32).

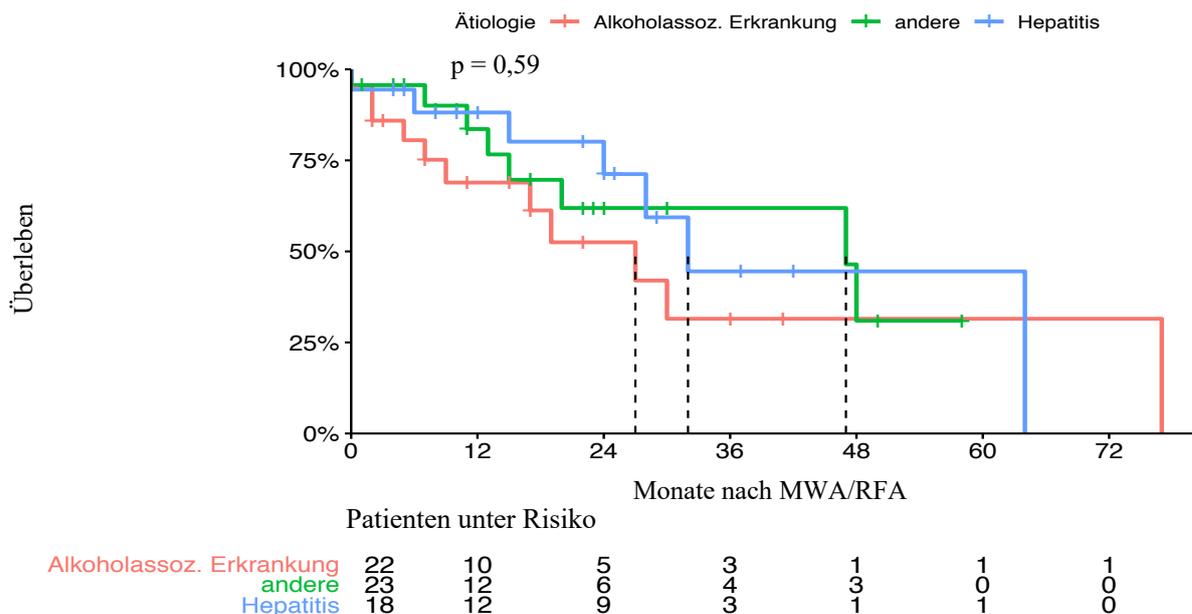


Abbildung 32: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier nach Ätiologie MWA/RFA

MWA Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Zusammenfassend betrug die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier für die Ablationskohorte 48 Monate mit einem 2-Jahres Überleben von 65,7%. Nach Zensierung der 14 Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, lag die mediane Überlebenszeit bei 30 Monaten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines neuen Herdes betrug in der Ablationskohorte 20 Monate.

3.3 Vergleich Mikrowellen-/Radiofrequenzablation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

3.3.1 Basischarakteristika

Zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.10.2017 wurden am UKE insgesamt 77 Ablationen durchgeführt. Von den 38 MWAs waren 79% der Patienten männlich (30 Patienten) und 21% (acht Patienten) weiblich mit einem medianen Alter von 67 Jahren (42-82). Bei 39 durchgeführten RFAs lag der männliche Anteil bei 74% (29 Patienten). Zehn RFAs (26%) wurden bei Frauen durchgeführt. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren. Der jüngste Patient war 47 und der älteste 77 Jahre alt.

Bei der statistischen Auswertung der beiden Gruppen ergaben sich beim Geschlecht ein p-Wert 0,79 (Exakter Test nach Fisher) und beim Alter $p = 0,23$ (Kruskal-Wallis-Test). Zwischen den beiden Gruppen bestanden beim Geschlecht und Alter der Patienten somit keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

In der MWA-Kohorte hatten 51% der Patienten ($n = 20$) ein alkoholassoziertes HCC, jeweils 10% (vier Patienten) hatten eine HCV- oder HBV-Infektion und 13% (fünf Patienten) eine NASH. In der RFA-Kohorte war bei 25% (11 Patienten) das HCC alkoholassoziert, 34% (15 Patienten) hatten eine HCV- und 11% (fünf Patienten) eine HBV-Infektion. Mit $p = 0,02$ (Exakter Test nach Fisher) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ätiologien der beiden Gruppen.

In der MWA-Gruppe hatten 81% (26 Patienten) ein HCC im BCLC-Stadium A, in der RFA-Gruppe waren es 57% (16 Patienten). Ein BCLC-Stadium B hatten in der MWA-Kohorte 16% (fünf Patienten) und in der RFA-Kohorte 36% (zehn Patienten). Ein BCLC-Stadium C wurde in der MWA-Gruppe einmal und in der RFA-Gruppe zweimal diagnostiziert.

67% der Patienten ($n = 16$) hatten zum Zeitpunkt der Durchführung der MWA eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A, jeweils vier Patienten (17%) waren im Child-Pugh-Stadium B bzw. C. Vor der erfolgten RFA waren 65% (15 Patienten) im Child-Pugh-Stadium A und 35% (acht Patienten) im Child-Pugh-Stadium B. Bei der statistischen Auswertung ergaben sich beim Vergleich der BCLC-Stadien der MWA- und RFA-Gruppe $p = 0,09$ und für die Child-Pugh-Stadien $p = 0,07$ (Exakter Test nach Fisher). Es zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede.

Ein ECOG-Stadium 0 wurde in der MWA-Gruppe bei 13 Patienten (41%), in der RFA-Gruppe bei 15 Patienten (56%) angegeben, ein ECOG-Stadium 1 hatten 18 (56%) bzw. 11 Patienten (41%) und Stadium 2 jeweils ein Patient. Beim Vergleich der ECOG-Stadien der beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,53$).

Der mediane AFP-Wert lag in der MWA-Kohorte bei 8,35 ng/ml und in der RFA-Kohorte bei 9,80 ng/ml (Tabelle 1).

Tabelle 1: Basischarakteristika MWA/RFA

| | MWA n (%) | RFA n (%) |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Geschlecht | | |
| m | 30 (78,95) | 29 (74,36) |
| f | 8 (21,05) | 10 (25,64) |
| Alter | | |
| Spannbreite | 42-84 | 47-77 |
| Median (n) | 67 (38) | 66 (39) |
| ECOG-Stadium | | |
| 0 | 13 (40,62) | 15 (55,56) |
| 1 | 18 (56,25) | 11 (40,74) |
| 2 | 1 (3,12) | 1 (3,7) |
| BCLC-Stadium | | |
| A | 26 (81,25) | 16 (57,14) |
| B | 5 (15,62) | 10 (35,71) |
| C | 1 (3,12) | 2 (7,14) |
| Child-Pugh-Stadium | | |
| A | 16 (66,67) | 15 (65,22) |
| B | 4 (16,67) | 8 (34,78) |
| C | 4 (16,67) | 0 (0) |
| Ätiologie | | |
| Alkoholassoziierte Erkrankung | 20 (51,28) | 11 (25) |
| HBV | 4 (10,26) | 5 (11,36) |
| HCV | 4 (10,26) | 15 (34,09) |
| NASH | 5 (12,82) | 4 (9,09) |
| Andere | 0 (0) | 0 (0) |
| Keine Angabe | 6 (15,38) | 9 (20,45) |
| Anzahl der Herde in Bildgebung | | |
| 1 | 20 (74,07) | 19 (79,17) |
| 2 | 6 (22,22) | 4 (16,67) |
| 3 | 1 (3,70) | 0 (0) |
| ≥4 | 0 (0) | 1 (4,17) |
| AFP ng/ml | | |
| Messbereich | 2,30-953,0 | 2,06-321,38 |
| Median (n) | 8,35 (28) | 9,80 (19) |
| Bilirubin µmol/l | | |
| Messbereich | 0,20-2,80 | 0,50-1,90 |
| Median (n) | 0,65 (24) | 0,80 (11) |
| Albumin g/l | | |
| Messbereich | 18-40 | 25-42 |
| Median (n) | 34,45 (22) | 39 (7) |

3.3.2 Anzahl und Größe der Herde

Bei 51 von den 63 Patienten war die Anzahl und Größe der Herde zum Zeitpunkt der Erstbehandlung bekannt. In der MWA-Gruppe hatten 74,1% (20 Patienten) einen HCC-Herd, 22,2% (sechs Patienten) zwei und ein Patient drei HCC-Herde. In der RFA-Gruppe hatten 79,2% (19 Patienten) einen HCC-Herd, 16,7% (vier Patienten) zwei und ein Patient vier Herde (Abbildung 33).

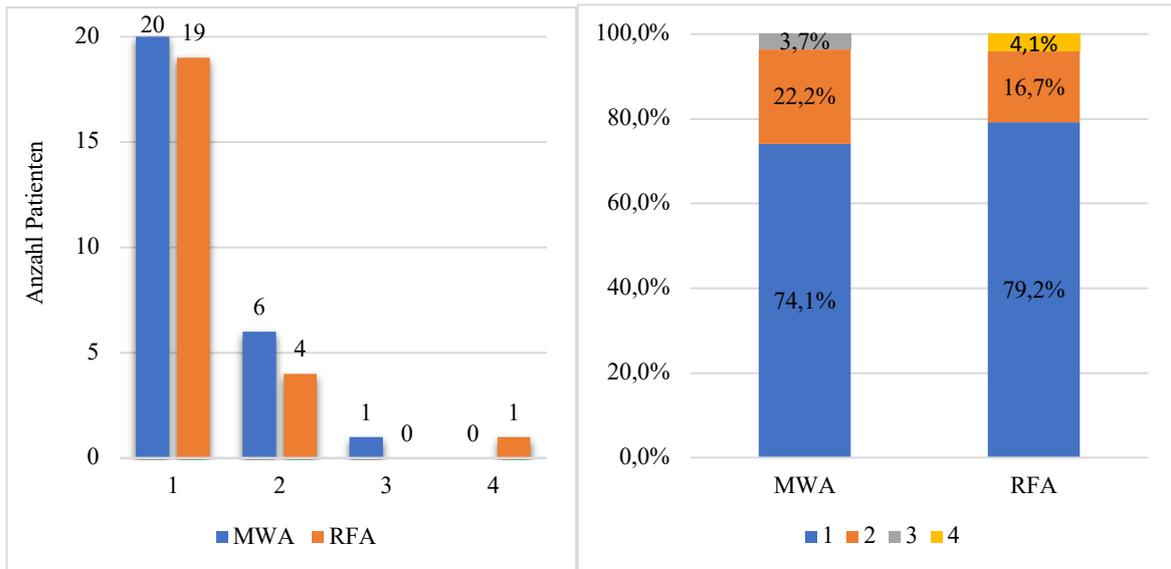


Abbildung 33: Anzahl der Herde bei Erstbehandlung MWA/RFA (n = 51 Patienten/von 63 Patienten). **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Der mediane Durchmesser der HCC-Herde in der MWA-Gruppe lag bei 2,15 cm (1,0-4,10 cm) und in der RFA-Gruppe bei 2,25 cm (1,0 bis 4,40 cm).

3.3.3 Ergebnis der Ablationen

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 77 Ablationen am UKE vorgenommen, 38 MWAs und 39 RFAs. Für 15 Behandlungen lag das Ergebnis der Ablation nicht vor. 88,6% (31) der erfolgten MWAs waren komplett und 11,4% (vier) inkomplett. 96,3% (26) der erfolgten RFAs waren vollständig, eine RFA inkomplett (Abbildung 34).

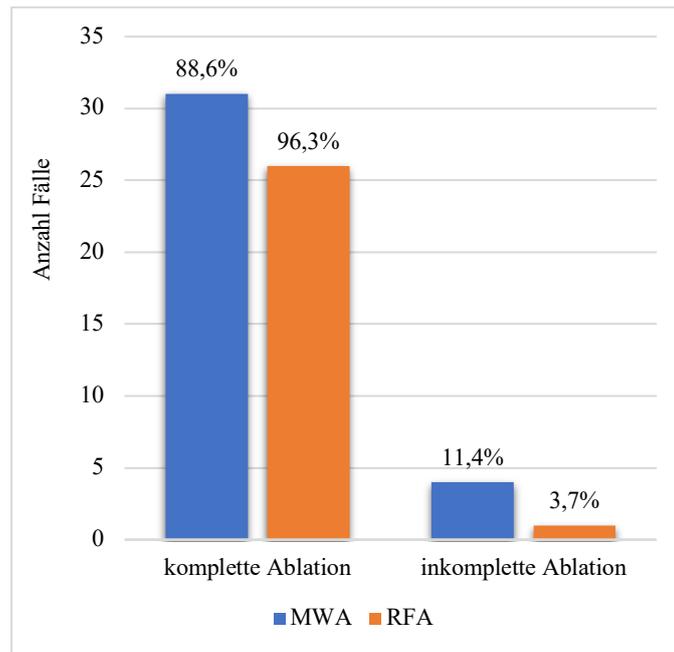


Abbildung 34: Ergebnis der MWA/RFA (n = 52 Patienten, Fälle = 62)

MWA Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Beim Vergleich der RFA- mit der MWA-Kohorte zeigte sich, dass in beiden Gruppen die Patienten zu über 70% männlich waren mit einem durchschnittlichen Alter von etwa 65 Jahren. In der MWA-Gruppe war bei der Hälfte der Patienten das HCC alkoholassoziiert, während in der RFA-Gruppe mit 34% HCV der häufigste Auslöser war, Alkohol konnte in einem Viertel der Fälle als Ursache festgestellt werden. In beiden Kohorten waren etwa 65% der Patienten zum Zeitpunkt der Ablation im Child-Pugh-Stadium A. 80% der MWA-Gruppe waren im BCLC-Stadium A, in der RFA-Gruppe hingegen 57%.

3.3.4 Vergleich der Überlebenskurven Mikrowellen-/Radiofrequenzablation

Bei der Betrachtung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ergab sich am UKE eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten in der MWA-Gruppe (95% CI 19-NA) und von 49 Monaten in der RFA-Gruppe (95% CI 30-NA) ($p = 0,49$). Das 2-Jahres-Überleben betrug 61,5% (95% CI 44-85) versus 68,76% (95% CI 54-87).

Zwei von 29 Patienten in der MWA- und zwölf von 34 Patienten in der RFA-Kohorte erhielten eine Lebertransplantation. Die hohe Anzahl der Lebertransplantationen in der RFA-Gruppe erklärte die längere mediane Überlebenszeit (Abbildung 35).

3. Ergebnisse

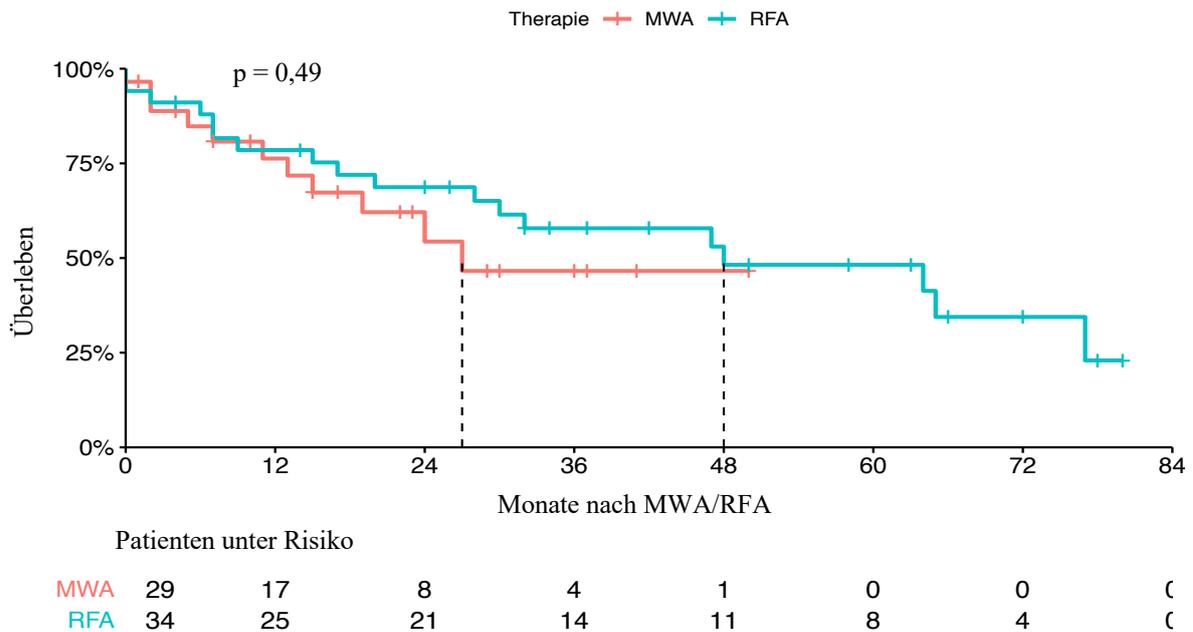


Abbildung 35: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation unzensiert, **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Wurden die Patienten zum Zeitpunkt ihrer Lebertransplantation zensiert, ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 27,8 Monaten in der MWA-Gruppe (95% CI 19-NA) mit einem 1-Jahres-Überleben von 79,9% (95% CI 65-97), einem 2-Jahres-Überleben von 64,8% (95% CI 47-88) und einem 3-Jahres-Überleben von 46,3% (95% CI 26-81). In der RFA-Gruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 32 Monaten (95% CI 20-NA) mit einem 1-Jahres-Überleben von 79,1% (95% CI 65-96), einem 2-Jahres-Überleben von 63,6% (95% CI 47-87) und einem 3-Jahres-Überleben von 44,5% (95% CI 27-74) ($p = 0,98$) (Abbildung 36).

Bei der Stichprobengröße mit 29 MWA- und 34 RFA-Patienten ergab sich bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer mittleren Effektstärke von 0,5 eine Power von nur 50%.

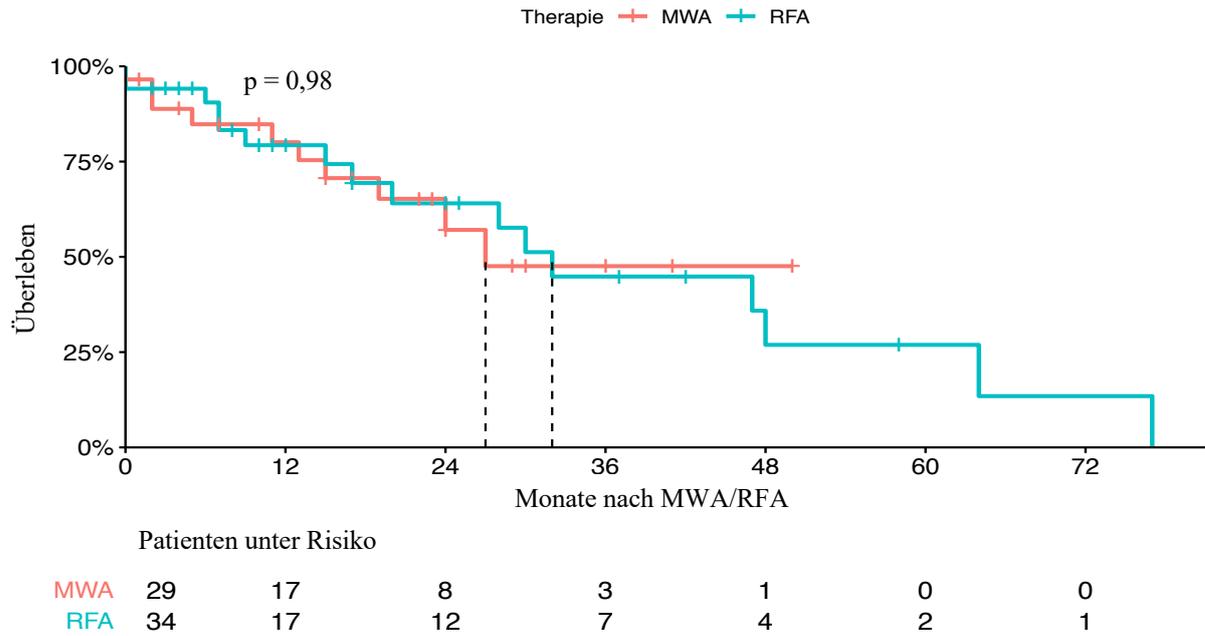


Abbildung 36: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier MWA/RFA, Lebertransplantation zensiert, **MWA** Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

3.3.5 Rezidivfreies Überleben

Bei der rezidivfreien Überlebenskurve galten das Auftreten eines Rezidivs und das Versterben als Ereignis. Patienten, die eine Lebertransplantation erhielten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Am UKE betrug das mediane rezidivfreie Überleben bei der MWA-Kohorte 20 Monate (95% CI 13-NA) und bei RFA-Kohorte 21 Monate (95% CI 17-NA) ($p = 0,34$). Nach zwei Jahren hatten 68,7% in der MWA-Gruppe (95% CI 37-85) und 52,1% in der RFA-Gruppe ein Rezidiv (95% CI 25-69). Das 1-, 2-, 3-Jahres rezidivfreie Überleben betrug für die MWA-Gruppe 70,1%, 31,4% und 23,5%, für die RFA-Gruppe 79,1%, 47,9% und 41,1% (Abbildung 37).

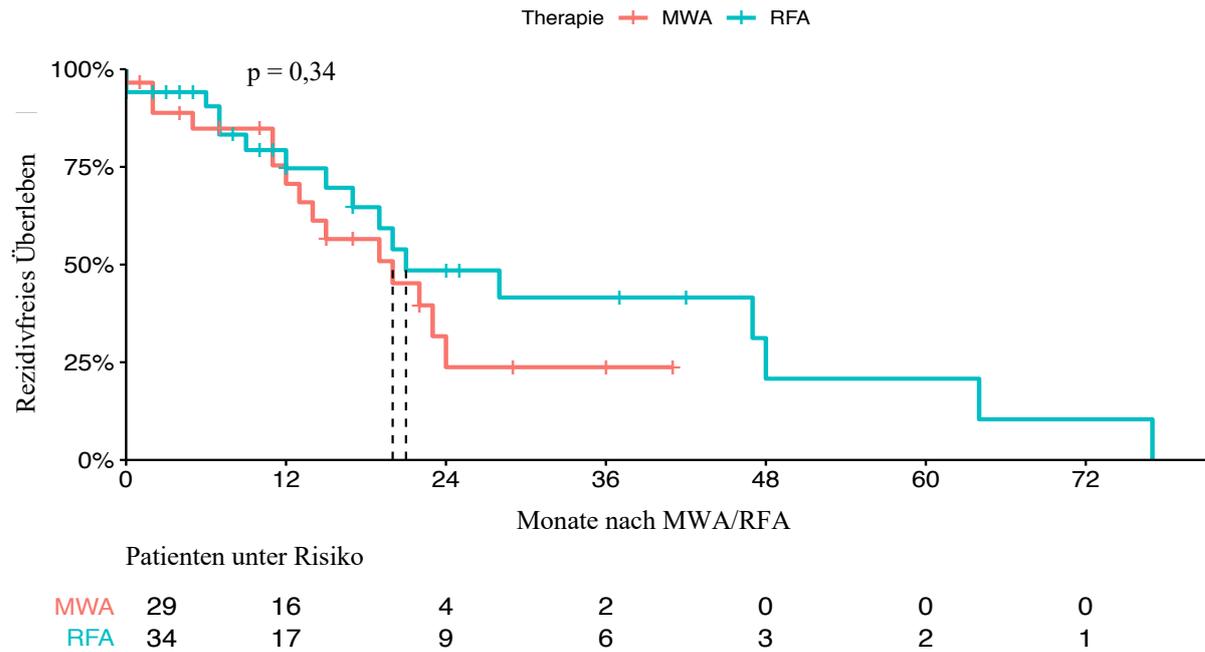


Abbildung 37: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier MWA/RFA, UKE

MWA Mikrowellenablation **RFA** Radiofrequenzablation

Zusammenfassend zeigten sich nach Zensierung der lebertransplantierten Patienten in den Ablationsgruppen ähnliche mediane Überlebenszeiten von 27,8 Monaten in der MWA- und 32 Monaten in der RFA-Kohorte. Allerdings lag die errechnete Power hier nur bei 50%. Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 20 Monaten in der MWA- und bei 21 Monaten in der RFA-Gruppe.

3.4 Mikrowellen-/Radiofrequenzablation Vergleich Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit der Literatur (*Vietti Violi et al.*)

Die Ergebnisse der MWA- und RFA-Gruppe am UKE sollen mit einer retrospektiven, randomisiert kontrollierten, einfach-verblindeten Phase-2-Studie von *Vietti Violi et al.* verglichen werden. Die Studie erfolgte zwischen dem 15. November 2011 und dem 27. Februar 2015 an zunächst 152 Patienten an vier Universitätskliniken in Frankreich und der Schweiz. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronischer Lebererkrankung und HCC mit bis zu drei Läsionen bis 4 cm Herdgröße, die nicht für eine chirurgische Resektion infrage kamen. Die Patienten wurden zufällig (einfach verblindet) der MWA (experimentelle Gruppe) oder der RFA (Kontrollgruppe) zugeordnet. Primärer Endpunkt war der Anteil der Läsionen mit lo-

kaler Tumorprogression nach zwei Jahren Verlaufszeit. Diese war definiert mit dem Auftreten eines neuen Herdes mit typischen Merkmalen des HCCs am Rande der Ablationsstelle in den radiologischen Nachuntersuchungen ab drei Monate nach der Ablation. Sekundäre Endpunkte waren die Sicherheit, beschrieben durch die behandlungsbedingten aufgetretenen Komplikationen, der Verbleib des Tumors nach einem Monat nach der Ablation, die mediane Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben (Vietti Violi et al., 2018).

3.4.1 Vergleich der Basischarakteristika

Zwischen dem 01. Januar 2008 und dem 31. Oktober 2017, in neun Jahren und zehn Monaten erhielten am UKE 29 Patienten eine MWA und 34 Patienten eine RFA. In der Vergleichsstudie, welche vom 15. November 2011 bis zum 27. Februar 2015 erfolgte, wurden 71 Patienten mittels MWA und 73 Patienten mit RFA behandelt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienzeitraum, Patientenzahl

| | UKE | Frankreich/Schweiz |
|------------------------------|---|--|
| Untersuchungszeitraum | 01.01.2008 - 31.10.2017 9 Jahre, 10 Monate | 15.11.2011 - 27.02.2015 3 Jahre, 3 Monate |
| MWA | 29 Patienten | 71 Patienten |
| RFA | 34 Patienten | 73 Patienten |

3.4.1.1 Vergleich Mikrowellenablation

In beiden MWA Gruppen, am UKE und in der Vergleichsstudie, ist der Großteil der Patienten männlich (76%/83%) mit einem Durchschnittsalter Ende 60 Jahre, wobei die Altersspanne am UKE, mit Patienten zwischen 42 und 87 Jahren, deutlich größer ist (Studie 60-72 Jahren).

Eine Leberzirrhose wurde bei nahezu allen Patienten diagnostiziert (76/83%). Risikofaktoren für das Auftreten des HCCs waren am UKE Alkohol (48%), HCV (13%) und NASH (13%). In Frankreich und der Schweiz war das HCC zu 70% alkoholassoziiert, bei 31% war eine HCV-Infektion bekannt und bei 30% eine NASH.

Am UKE erhielten 76% (22 Patienten) eine MWA, 21% (sechs Patienten) hatten zwei und ein Patient vier Ablationsbehandlungen. In der Vergleichsstudie wurde zu 62% (44 Patienten) eine MWA durchgeführt, bei 25% (18 Patienten) zwei und 8% (sechs Patienten) drei

Ablationen. Beim Vergleich des BCLC-Stadiums zeigte sich, dass im UKE auch Patienten mit einem fortgeschrittenen BCLC-Stadium B (vier Patienten, 17%) und C (ein Patient) eine MWA erhielten. 79% (19 Patienten) waren im BCLC-Stadium A, wobei bei fünf Patienten eine Angabe fehlte. Die Studie orientierte sich streng an der EASL-Leitlinie. Es wurden nur Patienten mit BCLC-Stadium 0 (11%, acht Patienten) und BCLC-Stadium A (89%, 63 Patienten) eingeschlossen. 80% hatten ein Child-Pugh-Stadium A, 20% Child-Pugh-Stadium B, am UKE waren 64% im Child-Pugh-Stadium A und je 3% im Child-Pugh-Stadium B und C. Im UKE hatten neun Patienten einen AFP-Wert <10 ng/ml und acht Patienten ≥ 10 ng/ml, in der Vergleichsstudie lag der AFP-Wert bei 22 Patienten <10 ng/ml und bei 41 Patienten ≥ 10 ng/ml.

Am UKE betrug der mediane Durchmesser der HCC-Herde 2,15 cm und in der Studie 1,8 cm (Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich Basischarakteristika MWA

| | MWA UKE (n = 29) | MWA Studie (n = 71) |
|--|---------------------|------------------------|
| Demografische Daten | | |
| Alter, Jahre | 69 (42-87) | 68 (60-72) |
| Geschlecht | | |
| m | 22 (76%) | 59 (83%) |
| w | 7 (24%) | 12 (17%) |
| Zirrhose | | |
| Ja | 24 (86%) | 68 (96%) |
| Nein | 4 (14%) | 3 (4%) |
| Risikofaktoren | | |
| Alkohol | 15 (48%) | 50 (70%) |
| Hepatitis C Virus | 4 (13%) | 22 (31%) |
| Hepatitis B Virus | 1 (3%) | 1 (1%) |
| NASH | 4 (13%) | 21 (30%) |
| Hämochromatose | 0 | 1 (1%) |
| Autoimmunhepatitis | 1 (3%) | 1 (1%) |
| Kryptogen | 0 | 4 (6%) |
| Anzahl der behandelten Läsionen | | |
| 1 | 22 (76%) | 44 (62%) |
| 2 | 6 (21%) | 18 (25%) |
| 3 | 0 | 6 (8%) |
| 4 | 1 (3%) | 0 |
| Stadieneinteilung | | |
| BCLC-Stadium | | |
| 0 | 0 | 8 (11%) |
| A | 19 (79%) | 63 (89%) |
| B | 4 (17%) | 0 |
| C | 1 (4%) | 0 |
| Child-Pugh-Stadium | | |
| A | 11 (64%) | 57 (80%) |
| B | 3 (18%) | 14 (20%) |
| C | 3 (18%) | 0 |
| Leberwerte | | |
| Bilirubin $\mu\text{mol/l}$ | 12 (5-48) | 14 (10-20) |
| Albumin g/l | 33 (18-40) | 39 (36-43) |
| alpha-Fetoprotein ng/ml | | |
| <10 | 12 | 22 |
| ≥ 10 | 9 | 41 |
| Unbekannt | 8 | 8 |

3.4.1.2 Vergleich Radiofrequenzablation

Beim Betrachten der RFA-Gruppen der beiden retrospektiven Studien zeigte sich ein Durchschnittsalter von 65 Jahren bei hauptsächlich männlichen Patienten (74/85%) mit Leberzirrhose (88%/95%). Alkohol war als Risikofaktor im Vergleich zur MWA-Gruppe weniger vertreten, am UKE bei 28% und in der Studie bei 64% der Patienten. Am UKE waren Hepatitis C zu 33%, Hepatitis B zu 13% und NASH zu 10% der Risikofaktor für die Entstehung des HCCs.

Am UKE erhielten 30 Patienten (88%) eine RFA, wovon bei drei Patienten zwei und bei einem Patienten drei Ablationen durchgeführt wurden, in der Vergleichsstudie hatten 63% (46 Patienten) eine RFA, 27% (20 Patienten) zwei und 8% (sechs Patienten) drei Ablationen. Auch in der RFA-Gruppe wurden am UKE Patienten mit fortgeschrittenem BCLC-Stadium B (acht Patienten) und C (zwei Patienten) eingeschlossen, während in der Studie nur BCLC-Stadium 0 und A teilnehmen konnten. Die Leberfunktion, erfasst via Child-Pugh-Stadium, Bilirubin und Albumin, ist in beiden Gruppen sehr ähnlich. Am UKE hatten zwölf Patienten einen AFP-Wert <10 ng/ml und neun Patienten ≥ 10 ng/ml, in der Vergleichsstudie lag der AFP-Wert bei 25 Patienten <10 ng/ml und bei 36 Patienten ≥ 10 ng/ml.

Am UKE lag der mediane Durchmesser der HCC-Herde bei 2,25 cm, in der Studie bei 1,8 cm (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich Basischarakteristika RFA

| | RFA UKE (n = 34) | RFA Studie (n = 73) |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Demografische Daten | | |
| Alter, Jahre | 64 (47-79) | 65 (59-73) |
| Geschlecht | | |
| m | 25 (74%) | 62 (85%) |
| w | 9 (26%) | 11 (15%) |
| Zirrhose | | |
| Ja | 30 (88%) | 69 (95%) |
| Nein | 4 (12%) | 4 (5%) |
| Risikofaktoren | | |
| Alkohol | 11 (28%) | 47 (64%) |
| Hepatitis C Virus | 13 (33%) | 28 (38%) |
| Hepatitis B Virus | 5 (13%) | 4 (5%) |
| NASH | 4 (10%) | 26 (36%) |
| Hämochromatose | 1 (2%) | 2 (3%) |
| Autoimmunhepatitis | 0 | 1 (1%) |
| Kryptogen | 3 (7%) | 2 (3%) |
| Anzahl der behandelten Läsionen | | |
| 1 | 30 (88%) | 46 (63%) |
| 2 | 3 (9%) | 20 (27%) |
| 3 | 1 (3%) | 6 (8%) |
| 4 | 0 | 0 |
| Stadieneinteilung | | |
| BCLC-Stadium | | |
| 0 | 0 | 11 (15%) |
| A | 16 (61%) | 62 (85%) |
| B | 8 (31%) | 0 |
| C | 2 (8%) | 0 |
| Child-Pugh-Stadium | | |
| A | 14 (67%) | 53 (73%) |
| B | 7 (33%) | 20 (27%) |
| C | 0 | 0 |
| Leberwerte | | |
| Bilirubin µmol/l | 14 (9-32) | 16 (10-23) |
| Albumin g/l | 39 (25-42) | 38 (34-42) |
| alpha-Fetoprotein ng/ml | | |
| <10 | 9 | 25 |
| ≥10 | 8 | 36 |
| Unbekannt | 17 | 12 |

3.4.2 Komplikationen

Die Komplikationen in beiden Studien wurden nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) eingeteilt. Das Auftreten mehrerer Komplikationen war möglich. Am UKE traten in der MWA-Gruppe sechs leichte asymptomatische Grad 1 Komplikationen auf, zwei subkapsuläre Hämatome der Leber, zwei leichte Blutungen im Bereich der Punktionsstelle und zwei geringe Blutdruckveränderungen, jeweils einmal hypoton und hyperten. In der RFA-Gruppe zeigte sich ein subkapsuläres Hämatom und eine leichte Blutung der Punktionsstelle.

Grad 2 Komplikationen, bei denen eine minimale lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert ist, wurden in der MWA-Kohorte vier- und in der RFA-Gruppe sechsmal beobachtet. Zwei bzw. fünf Patienten hatten abdominelle Schmerzen, die eine Schmerzmedikation erforderte. Bei zwei bzw. einem Patienten kam es zu einer Infektion. Schwere nicht unmittelbar lebensbedrohliche Grad 3 Komplikationen traten in der MWA-Gruppe nicht auf. In der RFA-Gruppe kam es zu einer Galleleckage. In der RFA-Gruppe verstarb ein Patient im Verlauf nach einer arteriellen Blutung, welche noch embolisiert wurde.

In der Vergleichsstudie kam es in der MWA-Gruppe bei insgesamt 98 Ablationen zum Auftreten von insgesamt sieben Komplikationen: drei Grad 1, zwei Grad 2 und zwei arterielle Blutungen (Grad 4). In der RFA-Gruppe wurden bei 104 Ablationen 15 Ereignisse beobachtet: neun Grad 1, drei Grad 2 und drei Grad 3 Komplikationen. Behandlungsbedingte Todesfälle ereigneten sich nicht.

Beim statistischen Vergleich der Komplikationen der MWA-Kohorte am UKE mit der Studie mittels exakten Test nach Fisher ergab sich für die Grad 1 Komplikationen ein p-Wert von 0,015. Hier zeigte sich somit ein signifikanter Unterschied. Für die Grad 2 Komplikationen wurde ein p-Wert von 0,05 berechnet, hier lag kein signifikanter Unterschied vor. Für die Grad 3, 4 und 5 Komplikationen bestanden mit einem p-Wert von jeweils 1,0 ebenso keine signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich der beiden RFA-Gruppen wurden für die Grad 1, 3 und 4 Komplikationen jeweils ein p-Wert von 1,0 berechnet, für Grad 5 war $p = 0,25$. Hier unterschieden sich somit die Komplikationen zwischen dem UKE und der Vergleichsstudie nicht signifikant. Bei den Grad 2 Komplikationen bestand mit $p = 0,007$ ein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend unterschieden sich die Komplikationen am UKE und der Studie bei den MWA-Kohorten nur bei den Grad 1 und bei der RFA-Gruppe bei den Grad 2 Komplikationen. Auch beim Vergleich aller MWA- mit den RFA-Komplikationen ergab sich mit einem p-Wert von 0,32 kein signifikanter Unterschied (Tabelle 5).

Tabelle 5: Komplikationen nach CTCAE, MWA und RFA

| | MWA UKE (n = 38) | MWA Studie (n = 98) |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Grad 1 | 6 (16%) | 3 (3%) |
| Subkapsuläres Hämatom | 2 | 2 |
| Aszites | 0 | 1 |
| Blutung Punktionsstelle | 2 | 0 |
| Hypotonie/Hypertonie | 2 | 0 |
| Grad 2 | 4 (11%) | 2 (2%) |
| Erforderliche Analgesie | 2 | 1 |
| Infektion Punktionsstelle | 2 | 1 |
| Grad 3 | 0 | 0 |
| Drainage bei Pneumothorax | 0 | 0 |
| Portale Hypertension | 0 | 0 |
| Nekrose Lebersegment | 0 | 0 |
| Galleck | 0 | 0 |
| Grad 4 | 0 | 2 (2%) |
| Arterielle Blutung, Embolisation | 0 | 2 |
| Grad 5 | 0 | 0 |
| Verstorben | 0 | 0 |

| | RFA UKE (n = 39) | RFA Studie (n = 104) |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Grad 1 | 2 (5%) | 9 (9%) |
| Subkapsuläres Hämatom | 1 | 7 |
| Aszites | 0 | 1 |
| Blutung Punktionsstelle | 1 | 1 |
| Hypotonie/Hypertonie | 0 | 0 |
| Grad 2 | 6 (15%) | 3 (3%) |
| Erforderliche Analgesie | 5 | 3 |
| Infektion Punktionsstelle | 1 | 0 |
| Grad 3 | 1 (3%) | 3 (3%) |
| Drainage bei Pneumothorax | 0 | 1 |
| Portale Hypertension | 0 | 1 |
| Nekrose Lebersegment | 0 | 1 |
| Galleck | 1 | 0 |
| Grad 4 | 0 | 0 |
| Arterielle Blutung, Embolisation | 0 | 0 |
| Grad 5 | 1 (3%) | 0 |
| Verstorben | 1 | 0 |

4. Diskussion

In der Diskussion soll zunächst ein Vergleich der an HCC erkrankten Patienten am UKE mit der westlichen Welt erfolgen. Anschließend wird die Ablationskohorte betrachtet. Die zentrale Frage ist zunächst: Entsprechen die Patienten am UKE, die eine MWA oder RFA erhalten, den Merkmalen der Leitlinien? Die Überlebenszeiten sollen zudem mit der Literatur verglichen werden. Abschließend werden die Ergebnisse und Komplikationen am UKE mit der Studie von Vietti Violi und Kollegen nebeneinander betrachtet und ausgewertet.

4.1 Auswertung der Gesamtkohorte

Das HCC tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf, dominiert mit etwa 70 Jahren. Die Prävalenz bei Männern ist zwei- bis viermal höher als bei Frauen (El-Serag, 2011).

Diese Verteilung zeigte sich auch am UKE: Das mediane Alter bei der Diagnosestellung lag bei 65 Jahren, bei wenigen Patienten wurde das HCC vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert und 80% der Gesamtkohorte waren männlich.

Ätiologien für die Entstehung des HCC in Zentraleuropa sind zu 46% Alkohol, 29% HCV- und 15% HBV-Infektionen. Zudem haben in der westlichen Welt 90% der HCC Patienten eine Leberzirrhose (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

Die Auswertung der Ätiologien am UKE entsprachen diesen Angaben: 46,6% der HCCs waren alkoholassoziiert, 26% der Patienten hatten eine HCV- und 16,3% eine HBV-Infektion. Bei 80,4% der Kohorte war eine Leberzirrhose bekannt. Bei 26% der Patienten wurde das HCC im Rahmen des Screenings bei Leberzirrhose diagnostiziert.

Diese Auswertung ist vergleichbar mit anderen deutschen Universitätskliniken. So hatten zwischen 2005 und 2016 an der Universitätsmedizin Mainz etwa 80% der HCC-Patienten eine Leberzirrhose. Die Ätiologien waren zu etwa 50% Alkohol, 20% hatten eine HCV- und etwa 12% eine HBV-Infektion (Meyer, 2020).

Am UKE konnten 27% der Patienten mit HCC im BCLC-Stadium A erkannt werden, 36% waren im BCLC-Stadium B und 18% hatten ein BCLC-Stadium C, 7% BCLC-Stadium D. Allerdings bestand eine Diskrepanz mit dem ECOG-Stadium. So wurden 41% dem ECOG-Stadium 0, 39% einem ECOG-Stadium 1 und 14% einem ECOG-Stadium 2 zugeordnet. Nach dem BCLC-Staging-System haben Patienten im BCLC-Stadium 0, A und B ein ECOG-Stadium 0. Das wechselnde ECOG-Stadium könnte an der zeitlichen Dokumentation

im *liver.net* gelegen haben. So wurde das BCLC-Stadium bei Erstdiagnose bestimmt und im Verlauf das ECOG-Stadium weiter erhoben und eingetragen.

Bei 33% der Patienten erfolgte die Diagnosesicherung durch eine Histologie. Bei 28% wurde die Diagnose mittels einer CT und bei 14% mit MRT erstellt.

Zusammenfassend entsprach die Gesamtkohorte dem typischen Profil der HCC-Patienten Westeuropas und an anderen deutschen Universitätskliniken.

4.2 Auswertung der gesamten Ablationskohorte

Die Ablationsbehandlung gilt als beste therapeutische Alternative zur chirurgischen Resektion für Patienten mit HCC im Frühstadium. Die Patienten müssen entweder einen einzelnen Tumor mit kleiner als 5 cm oder bis zu drei Herde kleiner als jeweils 3 cm aufweisen. Es dürfen keine Anzeichen einer vaskulären Invasion oder extrahepatischer Metastasierung vorliegen. Dabei ist die Tumorgröße ein prognostisches Merkmal zur Vorhersage des Behandlungsergebnisses. Bei größeren Tumoren kann eine vollständige Ablation nicht gewährleistet werden (Izzo et al., 2019).

Am UKE wurden im Untersuchungszeitraum 63 Patienten mit einer Ablation behandelt, davon hatten 70% der Patienten ein BCLC-Stadium A, 24% ein BCLC-Stadium B und 6% waren im BCLC-Stadium C. 65,8% waren zum Zeitpunkt der Ablation im Child-Pugh-Stadium A, 26,3% hatten ein Child-Pugh-Stadium B und 7,9% Child-Pugh-Stadium C. Bis auf einen Patienten mit vier Herden, hatten die Patienten ein bis drei Herde mit einem Durchmesser von 1,0 bis 4,4 cm.

Damit wurde sich am UKE nicht streng an die Leitlinien der EASL gehalten. Auch Patienten im BCLC-Stadium B und C, sowie mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C erhielten eine Ablationsbehandlung am UKE. Hier handelte es sich allerdings um Einzelfallentscheidungen nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und gemeinsamen Konsens im interdisziplinären Tumorboard. In der klinischen Praxis wird die Gesamtheit betrachtet und zum Beispiel auch das Alter, der Allgemeinzustand, die Motivation und die Komorbiditäten des Patienten miteinbezogen. Diese Situation ist nur bedingt mit der Studienkonstellation vergleichbar.

Die meisten Patienten, 82,6% der Ablationskohorte, haben mit der Leberzirrhose und dem HCC zwei Erkrankungen. Diese Wechselwirkung hat eine große Auswirkung auf die Prognose und die Wahl der Behandlung, so müssen die Patienten mit Leberzirrhose als Kandidaten für eine chirurgische Resektion sorgfältig gewählt werden, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden.

Bei 46 von 63 Patienten der Ablationskohorte lagen Komorbiditäten vor, neben der Leberzirrhose hatten 56,5% eine arterielle Hypertonie, bei 21,7% war eine Niereninsuffizienz bekannt, 15,2% hatten neben dem HCC eine weitere extrahepatische Tumorerkrankung.

Die Schwere dieser Begleiterkrankungen spielten sicher eine begleitende Rolle bei dem Überleben der Patienten.

Am UKE lag das 5-Jahres-Überleben der gesamten Ablationskohorte bei 45%. Wurden die Patienten, die im Verlauf eine Lebertransplantation erhielten (14 von 63 Patienten), zensiert, ergab sich ein 5-Jahres-Überleben von 29,7%.

Retrospektive Studien ergaben bei Patienten mit HCC im Frühstadium und Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B nach erfolgter Ablation eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24-78% (Vietti Violi et al., 2018). Der Vergleich mit publizierten Studienergebnissen ergab also übereinstimmende Ergebnisse, jedoch zeigten sich die Überlebensraten am UKE eher kürzer. In der Auswertung waren allerdings auch Patienten mit einem HCC über 3 cm und mit Child-Pugh-Stadium C eingeschlossen.

Bis 2013 erfolgten am UKE ausschließlich RFAs und ab 2015 wurden nur noch MWAs durchgeführt. Bei der MWA werden höhere Spitztemperaturen im Tumorgewebe erreicht. Die Behandlungsdauer ist kürzer, es ist keine Intubationsnarkose erforderlich und sie kann im Gegensatz zur RFA auch bei Patienten mit Herzschrittmacher und Defibrillator angewandt werden.

Da die Daten dieser retrospektiven Studie bis zum 31.10.2017 erfasst wurden, konnte für die MWA-Kohorte keine 5-Jahres-Überlebensrate bestimmt werden. Somit besteht hier ein Bias in der Auswertung der 5-Jahres-Überlebenszeit.

4.3 Auswertung Vergleich Mikrowellen-/Radiofrequenzablations-Kohorte Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.10.2016 wurden am UKE insgesamt 77 Ablationen durchgeführt, wobei die 39 RFAs zwischen 2003 und 2013 erfolgten und die 38 MWAs zwischen 2013 und 2017.

Bei beiden Gruppen war der Hauptteil der Patienten männlich (MWA 79%, RFA 74%) und das mediane Alter lag bei 67 bzw. 66 Jahren. Die Basisdaten waren also nahezu identisch. Bei den Ätiologien unterschieden sich die Gruppen. So hatten in der MWA-Kohorte 51% ein alkoholassoziertes HCC, je 10% eine HBV- bzw. HCV-Infektion und 13% eine NASH. In der RFA-Kohorte waren 25% der HCCs alkoholassoziert, 34% hatten eine HCV- und 11% eine HBV-Infektion. Die MWA-Patienten entsprachen den Ätiologien der westlichen Welt der heutigen Zeit.

In der MWA-Gruppe hatten 81% ein BCLC-Stadium A, während in der RFA-Kohorte nur 57% im BCLC-Stadium A waren. Seit 2015 wurden am UKE ausschließlich MWAs durchgeführt, die Auswahl der Patienten war vergleichbar mit der Leitlinie der EASL.

Am UKE waren 88,6% der erfolgten MWAs und 96,3% der RFAs komplett. Diese Ergebnisse wurden auch in der Studie von Shibata und Kollegen angegeben. Eine vollständige Ablation wurde bei 89% der Behandlungen mit MWA und bei 96% mit RFA erreicht (Shibata et al., 2002).

Auswertungen von retrospektiven Studien ergeben in 1-17% der Fälle eine unvollständige Ablation der Tumore durch beide Techniken (Donadon et al., 2016).

In einer Metaanalyse von *Luo et al.* wurden Veröffentlichungen über sechs Kohortenstudien und drei randomisierte kontrollierte Studien über den Vergleich MWA/RFA, die zwischen Januar 1995 und September 2016 erschienen sind, ausgewertet. In den Kohortenstudien wurde eine komplette Tumorablation durch eine erfolgte MWA in 86,7%-100% und durch die RFA in 67,6-98,7% der Fälle erreicht (Luo et al., 2017).

Die Auswertung der Rate der kompletten Ablationen am UKE entsprach somit den Ergebnissen in der Literatur. Ein vollständiger Ablationserfolg gilt als stärkster prognostischer Faktor für ein progressionsfreies Überleben (North et al., 2014).

Zum Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen soll die Kaplan-Meier Kurve mit Zensierung der Lebertransplantierten verwendet werden, da in der RFA-Gruppe mehr Lebertransplantationen erfolgten und so die mediane Überlebenszeit verlängert wurde.

In der MWA-Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 27,8 Monaten (95% CI 19 Monate-NA). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Gesamtüberlebenszeit betrug 79,9%, 64,8% und 46,3%. In der RFA-Gruppe lag die mediane Überlebenszeit bei 32 Monaten (95% CI 20 Monate-NA). Die 1-, 2- und 3-Jahres-Gesamtüberlebenszeit lag bei 79,1%, 63,6% und 44,5%. Der p-Wert lag bei 0,98 und damit $>0,05$, d.h. es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der beiden Gruppen. Allerdings war das Konfidenzintervall relativ breit, was an der kleinen Stichprobe gelegen haben könnte.

Bei der Post-hoc-Poweranalyse mit 29 MWA- und 34 RFA-Patienten und einem Signifikanzniveau von 5% mit einer Effektstärke von 0,5 ergab sich eine Power von nur 50%. Bei der kleinen Fallzahl können statistisch signifikante Unterschiede nur mit ausreichender Power nachgewiesen werden. Um die Power auf 80% zu erhöhen, wären 65 Patienten pro Gruppe bei gleicher Effektstärke erforderlich gewesen. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte somit bei der kleinen Fallzahl nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden. Eine Studie mit größerer Fallzahl könnte gegebenenfalls einen Vorteil für die MWA oder RFA ergeben.

In einer retrospektiven Studie von *Zhang et al.* wurden zwischen Januar 2006 bis Dezember 2006 155 Patienten mit Diagnose eines HCCs und erfolgter Ablation eingeschlossen. 78 Patienten erhielten eine RFA und 77 Patienten eine MWA. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 91,0%, 64,1% bzw. 41,3% für die RFA-Gruppe und 92,2%, 51,7% bzw. 38,5% für die MWA-Gruppe. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,78$). Bei Patienten mit Tumordurchmessern von 3,1-5,0 cm betragen die 1-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten 85,4%, 36,6% und 22% nach erfolgter MWA und 87,1%, 61,3% und 40,1% nach RFA, ohne signifikanten Unterschied mit $p = 0,07$ (*Zhang et al.*, 2013).

In der Metaanalyse von *Luo et al.* wurde für die ausgewerteten Kohortenstudien ein 1- und 3-Jahres-Gesamtüberleben von 81,6%-98% und 49-79% für die MWA-Gruppen und 67,6%-98,7% bzw. 37,6-82,7% für die RFA Gruppe angegeben. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich dem Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen (*Luo et al.*, 2017).

Zusammenfassend waren die Überlebensraten der MWA- und RFA-Kohorte am UKE vergleichbar mit denen der Literatur.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der MWA-Kohorte bei 20 Monaten und bei der RFA-Kohorte bei 21 Monaten ($p = 0,34$). Nach einem Jahr hatten 29,5%, nach zwei Jahren 68,7% und nach drei Jahren 76,5% in der MWA-Gruppe ein Rezidiv. In der RFA-Gruppe betrug die Rezidivraten nach einem Jahr 20,9%, nach zwei Jahren 52,1% und nach drei Jahren 58,9%. Bei beiden Auswertungen war $p > 0,05$ und damit größer als das Signifikanzniveau, d.h. es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen. Die Unterschiede könnten somit zufällig gewesen sein. Die Konfidenzintervalle waren durch die kleine Stichprobe sehr breit.

Am UKE betrug das mediane rezidivfreie Überleben bei der MWA-Kohorte 20 Monate (95% CI 13-NA) und bei der RFA-Kohorte 21 Monate (95% CI 17-NA) ($p = 0,34$). Nach zwei Jahren hatten 68,7% in der MWA-Gruppe (95% CI 37-85) und 52,1% in der RFA-Gruppe ein Rezidiv (95% CI 25-69). Das 1-, 2-, 3-Jahres rezidivfreie Überleben betrug für die MWA-Gruppe 70,1%, 31,4% und 23,5%, für die RFA-Gruppe 79,1%, 47,9% und 41,1%. *Zhang et al.* berichtete über bessere rezidivfreie 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten, die mit RFA behandelt wurden (74,2, 54,8 und 45,2%) als bei Patienten, die mit MWA behandelt wurden, 53,3, 26,8 und 17,1% mit $p = 0,018$ (*Zhang et al.*, 2013).

Auch in der Metaanalyse von *Izzo et al.* wurde ein längeres rezidivfreies Überleben in der RFA-Gruppe, zwischen 22 und 39 Monaten, im Vergleich zur MWA-Gruppe, zwischen 14 und 22 Monaten, beschrieben (*Izzo et al.*, 2019). Die rezidivfreien Überlebensraten der beiden Gruppen am UKE waren vergleichbar zu denen der Literatur, wobei auch hier die RFA-Kohorte etwas bessere Ergebnisse zeigte.

Mehrere retrospektiv vergleichende Studien zeigten, dass die MWA eine bessere lokale Tumorkontrolle als die RFA ermöglichte, aber es konnte kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (*Zhu and Rhim*, 2019).

Bei der MWA wird ein bestimmtes Gewebevolumen direkt erhitzt, so dass dieses Verfahren weniger anfällig ist für den kühlenden Effekt von Gefäßen, die durch die Ablationszone verlaufen, sog. Heat-sink Effekt. Zudem werden höhere konstante intratumorale Temperaturen und schnellere Ablationszeiten erreicht. Weiterhin können mehrere Sonden gleichzeitig zur Behandlung mehrerer Läsionen eingesetzt werden. Die RFA wurde in der Vergangenheit

eingesetzt und ist die etabliertere thermische Technik, aber Läsionen mit einem Durchmesser $>2-2,5$ cm erfordern mehrere überlappende Ablationen. Subkapsuläre oder Hochrisikolokalisation von Tumoren gelten als relative Kontraindikation für die RFA. Die MWA sollte als Technik der Wahl angesehen werden, wenn der Tumor einen Durchmesser ≥ 3 cm hat oder sich in der Nähe größerer Gefäße befindet (Izzo et al., 2019).

Eine Metaanalyse von *Facciorusso et al.* zeigte eine Überlegenheit der MWA bei größeren Knoten (Facciorusso et al., 2016).

4.4 Beurteilung Mikrowellen-/Radiofrequenzablations-Kohorte Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Vergleichsstudie *Vietti Violi et al.*

Die Einschlusskriterien für eine MWA oder RFA, sowie das Therapieergebnis und die Sicherheit sollten mit der Literatur verglichen werden. Ausgewählt wurde für den Vergleich eine aktuelle Studie von *Vietti Violi et al.*, die zwischen dem 15. November 2011 und dem 27. Februar 2015 an zunächst 152 Patienten mit HCC mit ≤ 4 cm Tumorgöße an vier Universitätskliniken in Frankreich und der Schweiz durchgeführt wurde. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 26 Monate (18-29 Monate). Auch am UKE betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 26,5 Monate (2-121 Monate). Allerdings wurde die Studie über knapp vier Jahre durchgeführt und am UKE erfolgte die retrospektive Auswertung über fast zehn Jahre. Beim Einschluss der Patienten wurde sich streng an die Kriterien der EASL-Leitlinien gehalten: Die Patienten hatten alle ein HCC bis 4 cm Größe und bis drei Herde. Zudem hatten sie eine kompensierte Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B. Patienten, die vorher eine systemische Therapie oder TACE erhalten hatten, wurden ausgeschlossen.

Am UKE war der Tumordurchmesser bis 4,4 cm und ein Patient in der RFA-Gruppe hatte vier Herde. Einige Patienten erhielten im BCLC-Stadium B und drei im BCLC-Stadium C eine Ablationstherapie. Zudem hatten drei Patienten in der MWA-Gruppe ein Child-Pugh-Stadium C.

Etwa die Hälfte der Patienten wurden vorbehandelt, 21 Patienten hatten eine Tumorresektion, vier eine Lebertransplantation und acht eine TACE.

Die Real-life Daten der Kohorte am UKE wurden an unselektionierten Patienten erhoben, während bei der Vergleichsstudie ein homogenes Kollektiv vorlag. Damit waren die Ergebnisse am UKE mit denen der Studie erschwert miteinander vergleichbar.

Zudem lagen am UKE für einige Patienten nur unvollständige Daten vor, so fehlten in der Auswertung zum Beispiel manche Herdgrößen, Angaben zu BCLC- oder Child-Pugh-Stadien. Durch die Art der Studienaufteilung, bei der der Eintritt in die Studie innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes (2008-2016) möglich war, kam es außerdem zu sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten. Des Weiteren erhielten einige Patienten die Erstdiagnose in auswärtigen Kliniken und setzten dann im Verlauf ihre Therapie am UKE fort.

Bei der Betrachtung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier ergab sich am UKE eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten in der MWA-Gruppe (95% CI 19-NA) und von 49 Monaten in der RFA-Gruppe (95% CI 30-NA) ($p = 0,49$). Das 2-Jahres-Überleben betrug 61,5% (95% CI 44-85) versus 68,76% (95% CI 54-87).

Zwei von 29 Patienten in der MWA- und zwölf von 34 Patienten in der RFA-Kohorte erhielten eine Lebertransplantation. Damit wurden 35,3% der RFA- und nur 6,9% der MWA-Gruppe lebertransplantiert. Dieser große Unterschied führte zu einer schlechten Vergleichbarkeit der beiden Überlebensraten. Die erfolgte Lebertransplantation führte natürlich zu einer längeren medianen Überlebenszeit der Patienten der gesamten RFA-Kohorte.

Das 2-Jahres-Überleben, mit Zensierung der Lebertransplantationen, betrug in der MWA-Gruppe 64,8% (95% CI 47-88) und in der RFA-Gruppe 63,6% (95% CI 47-87) ($p = 0,98$). Die mediane Überlebenszeit war in der MWA-Kohorte 27,8 Monate versus 32 Monate in der RFA-Kohorte.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei der MWA-Kohorte bei 20 Monaten und bei der RFA-Kohorte bei 21 Monaten ($p = 0,34$). Nach zwei Jahren hatten 68,7% (95% CI 37-85) in der MWA-Gruppe und 52,1% (95% CI 25-69) in der RFA-Gruppe ein Rezidiv. Bei beiden Auswertungen war $p > 0,05$ und damit größer als das Signifikanzniveau, d.h. es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Unterschiede könnten somit zufällig gewesen sein. Bei relativ kleiner Patientenzahl war allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft möglich. Zudem wurden am UKE MWAs erst ab 2013 durchgeführt. Damit wurden die Patienten nach erfolgter MWA im Vergleich zur RFA-Kohorte über einen kürzeren Zeitraum nachverfolgt und somit auch die medianen Überlebenszeiten verzerrt.

In der Vergleichsstudie hatten die MWA-Patienten ein 2-Jahres-Überleben von 86% (95% CI 73-92) und die RFA-Patienten von 84% (95% CI 70-90) ($p = 0,80$). Während der Nachbeobachtungszeit hatten in der MWA-Gruppe neun von 71 Patienten eine Lebertransplantation und in der RFA-Gruppe zwölf von 73 Patienten, diese wurden nicht zensiert.

Das 2-Jahres-Überleben in der Vergleichsstudie war somit um knapp 20% höher als am UKE und ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ablationsgruppen. Die eingeschlossenen Patienten hatten allerdings auch alle ein HCC im Frühstadium. Die mediane Zeit bis zur Progression war mit zwölf Monaten in der MWA-Gruppe (95% CI 5-28) und 16 Monaten in der RFA-Gruppe (95% CI 4-24) ($p = 0,19$) ebenso ohne signifikanten Unterschied (Vietti Violi et al., 2018).

Wie bereits erwähnt, ist ein Vergleich der Ergebnisse am UKE mit denen der Studie nur bedingt möglich. Am UKE erfolgte die Entscheidung zur Therapie bei jedem Patienten individuell im interdisziplinären Tumorboard, während in der Studie strenge Auswahlkriterien vorlagen.

Am UKE kam es in der MWA-Gruppe bei 38 Ablationen zu insgesamt zehn Komplikationen, wobei nur Grad 1 und 2 Komplikationen auftraten. In der Vergleichsstudie kam es in der MWA-Gruppe bei insgesamt 98 Ablationen zum Auftreten von insgesamt sieben Komplikationen. Es zeigte sich nur bei den Grad 1 Komplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen dem UKE und der Studie.

In der RFA-Gruppe traten bei 39 Ablationen insgesamt zehn Komplikationen am UKE auf, wobei ein Patient nach einer arteriellen Blutung im Verlauf verstarb. In der Vergleichsstudie kam es bei 104 Ablationen zu insgesamt 15 Ereignissen. Behandlungsbedingte Todesfälle ereigneten sich nicht. Beim Vergleich der UKE- mit der Studien-RFA-Kohorte zeigte sich nur bei den Grad 2 Komplikationen ein signifikanter Unterschied

Auch beim Vergleich aller MWA- mit den RFA-Komplikationen ergab sich mit einem p-Wert von 0,32 kein signifikanter Unterschied.

In der Literatur werden ebenso die gleichen Raten an schweren Komplikationen nach beiden Ablationstechniken beschrieben (Izzo et al., 2019).

In der Metaanalyse von Luo et al. wurde über das Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen bei 4,4% der Patienten in der MWA- und bei ebenso 4,4% in der RFA-Gruppe berichtet. In der MWA-Gruppe kam es bei 2,2% zu sukapsulären oder intrahepatischen Hämatomen, in der RFA-Gruppe bei 0,9%. Schmerzen wurden bei 62,8% der Patienten in der MWA- und bei 45,1% in der RFA-Gruppe angegeben, Fieber trat bei 53,8% nach erfolgter MWA und bei 37,3% nach RFA auf. Die Komplikationsraten waren damit ähnlich. Nur die Inzidenz von Fieber war in der MWA-Gruppe höher als in der RFA-Gruppe (Luo et al., 2017).

In der retrospektiven Studie von *Zhang et al.* ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Rate der schwerwiegenden Komplikationen der beiden Ablationsgruppen. Postprozedurale Schmerzen nach einer MWA waren häufiger (59,7%) als nach einer RFA (25,9%).

In der RFA-Gruppe gehörten zu den Hauptkomplikationen ein persistierender Ikterus und eine Gallefistel, die eine Drainage erforderte. In der MWA-Gruppe kam es zu einer Peritonealblutung mit erforderlicher Bluttransfusion und in einem Fall zu einem Hämatothorax, sowie intrahepatische Hämatome mit Anlage einer Drainage (Zhang et al., 2013).

In allen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede in den Komplikationsraten zwischen den Ablationstechniken festgestellt.

Zusammengefasst zeigte die retrospektive Studie am UKE und die Vergleichsstudie von *Vietti Violi et al.* eine ähnliche Wirksamkeit mit vergleichbaren Gesamtüberlebenszeiten und medianen rezidivfreiem Überleben (Gesamt- und rezidivfreies Überleben) sowie Sicherheitsprofil zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Am UKE erhielten insgesamt 14 und in der Vergleichsstudie 21 Patienten im Verlauf eine Lebertransplantation. Die relativ hohe Anzahl zeigte, dass die MWA und RFA als Bridging vor einer Lebertransplantation eingesetzt wurden.

4.5 Zusammenfassende Beurteilung

Die Hauptaussage dieser Dissertation ist, dass sich in der retrospektiven Auswertung der Therapie des HCC mittels MWA und RFA am UKE eine ähnliche Wirksamkeit mit vergleichbaren Gesamt- und rezidivfreien Überleben, sowie Sicherheitsprofil zeigte. Diese Ergebnisse entsprachen auch der Vergleichsstudie von Vietti Violi und seinen Kollegen.

Die Radiofrequenztherapie ist die Standardtherapie für Patienten mit HCC BCLC-Stadium 0 und A, die nicht für eine Operation geeignet sind. Im sehr frühen Stadium kann die RFA auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Nach individueller Entscheidung können auch Patienten mit einem Tumor >3 cm oder mehreren Herden (jeweils <3 cm) oder fortgeschrittener Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B mit RFA behandelt werden. Wenn die Läsion mehr als 5 cm misst, wird eine Ablation nicht empfohlen, da es schwierig ist, eine 100%ige Nekrose der Läsion zu erreichen (European Association for the Study of the Liver. Electronic address, 2018).

Das mediane rezidivfreie Überleben liegt bei der MWA-Kohorte bei 20 Monaten und bei der RFA-Kohorte bei 21 Monaten ($p = 0,34$). Nach zwei Jahren hatten 68,65% in der MWA-Gruppe und 52,06% in der RFA-Gruppe ein Rezidiv. Bei beiden Auswertungen war $p > 0,05$ und damit größer als das Signifikanzniveau, d.h. es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Unterschiede könnten somit zufällig gewesen sein. Bei relativ kleiner Patientenzahl war allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft möglich.

Am UKE wurde bis 2012 ausschließlich RFAs durchgeführt und seit 2015 nur noch MWAs. Mit zwölf Lebertransplantationen nach einer RFA zeigte sich, dass die RFA und MWA (bisher zwei Lebertransplantationen) als Bridging vor einer Lebertransplantation eingesetzt wurden.

Die Komplikationen beider Gruppen waren vergleichbar, es kam vor allem zu abdominellen Schmerzen und leichteren Nachblutungen. In der RFA-Gruppe verstarb ein Patient an einer arteriellen Blutung.

Die MWA ist sicherer. Sie hat zudem gegenüber der RFA einige Vorteile. Eine MWA-Sitzung dauert in der Regel unter zehn Minuten und kann in Lokalanästhesie erfolgen, während eine RFA-Sitzung für einzelne Tumore über 30 Minuten dauert und in Allgemeinanästhesie erfolgt. Zudem kann mit der MWA ein größerer Ablationsdurchmesser (>3 cm) erreicht werden, einschließlich der Bereiche in der Nähe großer Blutgefäße mit hohen Raten der vollständigen Tumorablation, da der sogenannte Kühlkörper-Effekt durch gleichmäßigere Erwärmung des Ablationsvolumens im Gegensatz zur RFA eine geringere Rolle spielt (Boutros et al., 2010).

Es ist davon auszugehen, dass sich in Zukunft aufgrund der genannten Vorteile die MWA durchsetzen wird. Am UKE wird sie bereits seit 2015 ausschließlich durchgeführt.

4.6 Beurteilung der eigenen Patientenauswahl

Diese Dissertation basiert auf einer retrospektiven Längsstudie mit insgesamt 987 Patienten aus fast zehn Jahren, welche am UKE ab dem 01.01.2018 bis zum 31.12.2016 die Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ erhielten. Die Nachbeobachtungszeit war bis zum 31.10.2017. Die Lost to Follow-up Quote lag bei 21% (207 Patienten), obwohl Patienten, die weiterbehandelnden Ärzte und das Krebsregister kontaktiert wurden. Anhaltspunkte für ein vermehr-

tes Ausscheiden aus spezifischen Gründen gab es nicht. Da der Eintritt in die Studie innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes möglich war, kam es zu sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten.

Bei dieser retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung im Nachhinein, nachdem die relevanten Ereignisse, Therapie etc. schon lange stattgefunden hatten. Die konkrete Fragestellung stand zum Untersuchungs- und Therapiezeitpunkt noch nicht fest. Die Qualität und der Umfang der gesammelten Daten waren vorgegeben. So lagen bei den einzelnen Auswertungen für einige Patienten keine vollständigen Angaben vor. Gründe hierfür sind zum Beispiel, dass bei einigen Patienten die Erstdiagnose und teilweise auch die Ersttherapie in auswärtigen Krankenhäusern erfolgte und die Therapie im Verlauf am UKE fortgesetzt wurde.

Durch fehlende Angaben und die Eingabe der Patientendaten in die Datenbank *liver.net* durch mehrere Personen sind trotz einheitlicher Absprache Fehler nicht auszuschließen.

So könnten Patienten gegebenenfalls in ein falsches Tumorstadium eingeteilt worden sein. In der Auswertung zeigte sich zum Beispiel eine Diskrepanz zwischen den BCLC- und ECOG-Stadien.

Bei dem Vergleich der Überlebenskurven der MWA- und der RFA-Kohorte kann durch eine unterschiedliche Verteilung und Anzahl an zensierten Patienten ein Bias in der Auswertung entstanden sein. Bis 2013 erfolgten am UKE ausschließlich RFAs und ab 2015 wurden nur noch MWAs durchgeführt. Hieraus ergibt sich ein Bias in der Auswertung der Überlebenszeiten, insbesondere der 5-Jahre-Überlebenszeit.

5. Zusammenfassung

Ablationsverfahren gelten als beste Behandlungsoption für Patienten mit frühzeitigem HCC, die sich nicht für eine Resektion oder Transplantation eignen. Ziel dieser Dissertation war es, das Ergebnis- und Sicherheitsprofil bei einer großen Kohorte von Patienten mit HCC, die Mikrowellen- oder Radiofrequenzablation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhalten haben, zu vergleichen. Die Ergebnisse sollten zudem der Literatur, einer ausgewählten Studie von *Vietti Violi et al.*, gegenübergestellt werden. In der retrospektiven Längsschnittstudie wurden 987 Patienten (800 Männer und 187 Frauen) des UKE pseudonymisiert erfasst, bei denen zwischen dem 01.01.2008 bis zum 31.12.2016 die Diagnose „Hepatozelluläres Karzinom“ gestellt wurde. Daten zur Erstdiagnose, Ätiologie, BCLC-Stadium, Laborwerte, Radiologische Befunde, Behandlungsmethoden und -verlauf wurden retrospektiv bis zum 31.10.2017 erfasst. Für die endgültige Analyse konnten 63 Patienten einbezogen werden. 34 Patienten wurden mit RFA und 29 mit MWA behandelt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 27 Monate in der MWA-Gruppe und 32 Monate in der RFA-Gruppe ($p = 0,98$). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 20 Monate in der MWA-Kohorte und 21 Monate in der RFA-Kohorte ($p = 0,34$). In der MWA-Gruppe traten insgesamt zehn (13,2%) Komplikationen (CTCAE Grad 1 oder 2), wie subkapsuläre Hämatome, abdominelle Schmerzen oder Infektionen auf. Neun (12,0%) Komplikationen traten in der RFA-Kohorte auf, ein Patient starb an einer arteriellen Blutung. Auch in der Studie von *Vietti Violi et al.* zeigten sich in der Auswertung, dass MWA und RFA gleiche Ergebnisse in der Behandlung des HCC mit ≤ 4 cm Tumorgöße haben. Das 2-Jahres-Überleben war 86% in der MWA- und 84% in der RFA-Gruppe. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug zwölf Monate in der MWA und 16 Monate in der RFA-Gruppe. Beim Auftreten von Komplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammengefasst zeigten sich am UKE und in der Vergleichsstudie von *Vietti Violi et al.* keine signifikanten Unterschiede zwischen MWA und RFA in der Therapie des HCC. Zudem sind die Ergebnisse am UKE mit denen der Literatur vergleichbar. Am UKE betrug die 1- und 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der MWA- und RFA-Gruppe 79,9% und 46,3% bzw. 79,1% und 63,6%. In der Literatur wird eine 1- und 3-Jahres-Überlebensrate von 81,6%-98% und 49-79% in der MWA- und 67,6%-98,7% bzw. 37,6-82,7% in der RFA-Gruppe berichtet (Luo et al., 2017). Vorteile der MWA sind eine deutliche kürzere Dauer, es kann ein größerer Ablationsdurchmesser erreicht werden und der sog. Heat-sink Effekt spielt eine geringere Rolle.

5. Summary

Ablation procedures are recommended treatment option for patients with early hepatocellular carcinoma (HCC), who are not suitable for resection or transplantation. The aim of this study was to compare the outcome and safety profile in a large cohort of patients with HCC receiving microwave or radiofrequency ablation at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The results were also compared to the literature, in particular a selected study by *Vietti Violi et al.*.

In this retrospective longitudinal study 987 patients (800 men and 187 women) treated at the UKE were pseudonymized. The patients were diagnosed with "hepatocellular carcinoma" at the UKE between January 2008 and December 2016. Data on initial diagnosis, etiology of liver disease, liver function, BCLC stage, laboratory values, radiological response were recorded retrospectively until 31.10.2017. For the final analysis, 63 patients with ablation treatment were included. 34 patients were treated with RFA and 29 with MWA. The median overall survival was 27 months in the MWA group and 32 months in the RFA group ($p = 0.98$). Median recurrence-free survival was 20 months in the MWA cohort and 21 months in the RFA cohort ($p = 0.34$). In the MWA group, a total of 10 (13.2%) complications (CTCAE grade 1 or 2) occurred, such as subcapsular hematomas, abdominal pain or infection. Nine (12.0%) complications occurred in the RFA cohort, one patient died due to arterial bleeding.

Also in the study by *Vietti Violi et al.*, MWA and RFA had the same results in the treatment of HCC with 4 cm tumor size or smaller.

Overall survival at two years was 86% for MWA and 84% for RFA. Median time-to-progression was twelve months in the MWA and 16 months in die RFA group. The complications did not differ significantly between the two lesion groups.

In conclusion, the retrospective study at the UKE and the comparative study by *Vietti Violi et al.* demonstrated similar efficacy for both ablation modalities.

In addition, the results at the UKE are comparable to those in die literature. At the UKE the 1- and 3-year survival rates were 79.9% and 46.3% in die RFA- and 79.1% and 63.6% in the MWA-group. The literature reports 1- and 3-year survival rates of 81.6%-98% and 49–79% in die MWA- and 67.6–98.7% and 37.6–82.7% in die RFA-group (Luo et al., 2017). MWA has some technical advantages compared to RFA. The procedure time is shorter with a larger zone of necrosis and a reduction in the magnitude of the so-called heat-sink effect.

6. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| AASLD | American Association for die Study of Liver Diseases |
| AFP | Alpha-Fetoprotein |
| AIH | Autoimmunhepatitis |
| ALD | alkoholische Lebererkrankung |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST/ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| BCLC | Barcelona Clinic Liver Cancer |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BSC | Best supportive Care |
| CCA | Cholangiokarzinom |
| CE-US | Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall |
| CI | Konfidenzintervall |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CU | Colitis ulcerosa |
| DEB-TACE | Drug-eluting Bead transarterielle Chemoembolisation |
| DFG | Deutsche Forschungsgemeinschaft |
| EASL-EORTC | European Association for the Study of the Liver – European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ELTR | European Liver Transplant Registry |
| et al. | et alii (und andere) |
| FU | Follow-up |
| GGT/ γ -GT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |

6. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ICD-Code | International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems |
| INR | International Normalized Ratio |
| i.S. | im Serum |
| i.v. | intravenös |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| GHz | Gigahertz |
| kHz | Kilohertz |
| KI/CI | Konfidenzintervall |
| KIS | Krankenhausinformationssystem |
| KM | Kontrastmittel |
| Kum. | kumulativ |
| LDLT | Living Donor Liver Transplantation |
| Lost to FU | Lost to Follow-up |
| LT | Leitliniengerechte Therapie |
| LTX | Lebertransplantation |
| MELD | Model of End Stage Liver Disease |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MWA | Mikrowellenablation |
| n | Größe der Grundgesamtheit |
| NA | Not Available |
| NAFLD | non-alcoholic fatty liver disease |
| NASH | nicht-alkoholische Steatohepatitis |
| NLT | Leitliniengerechte Therapie |
| p | p-Wert/Signifikanzwert |
| PAI | percutaneous acetic acid injection |
| PBC | primär biliäre Cholangitis |
| PEI | perkutane Ethanolinjektion |
| pHT | portale Hypertension |
| PSC | primär sklerosierende Cholangitis |
| PVE | Portalvenenembolisation |
| RFA | Radiofrequenztherapie |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| SFB | Sonderforschungsbereich |

6. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| SHARP | Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol |
| SIRT | selektive interne Radiotherapie |
| SPSS | Superior Performing Software Systems |
| Sys | systemische Therapie |
| TACE | transarterielle Chemoembolisation |
| TNM | Tumor Node Metastasis |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| UNOS | United Network for Organ Sharing |
| WHO | World Health Organization |

7. Literaturverzeichnis

- BANGARD, C. 2011. [Radiofrequency of the liver - an update]. *Rofo*, 183, 704-13.
- BOUTROS, C., SOMASUNDAR, P., GARREAN, S., SAIED, A. & ESPAT, N. J. 2010. Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol*, 19, e22-32.
- BRUIX, J., QIN, S., MERLE, P., GRANITO, A., HUANG, Y. H., BODOKY, G., PRACHT, M., YOKOSUKA, O., ROSMORDUC, O., BREDER, V., GEROLAMI, R., MASI, G., ROSS, P. J., SONG, T., BRONOWICKI, J. P., OLLIVIER-HOURMAND, I., KUDO, M., CHENG, A. L., LLOVET, J. M., FINN, R. S., LEBERRE, M. A., BAUMHAUER, A., MEINHARDT, G., HAN, G. & INVESTIGATORS, R. 2017. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 56-66.
- BRUIX, J., SHERMAN, M. & AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53, 1020-2.
- CHOO, S. P., TAN, W. L., GOH, B. K. P., TAI, W. M. & ZHU, A. X. 2016. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations. *Cancer*, 122, 3430-3446.
- DONADON, M., SOLBIATI, L., DAWSON, L., BARRY, A., SAPISOCHIN, G., GREIG, P. D., SHIINA, S., FONTANA, A. & TORZILLI, G. 2016. Hepatocellular Carcinoma: The Role of Interventional Oncology. *Liver Cancer*, 6, 34-43.
- EL-SERAG, H. B. 2011. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 365, 1118-27.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. ELECTRONIC ADDRESS, E. E. E. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 69, 182-236.
- FACCIORUSSO, A., DI MASO, M. & MUSCATIELLO, N. 2016. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 32, 339-44.
- HABIBOLLAHI, P., HUNT, S., BITTERMAN, T., GADE, T. P., SOULEN, M. C. & NADOLSKI, G. 2018. Definitive locoregional therapy (LRT) versus bridging LRT and liver transplantation with wait-and-not-treat approach for very early stage hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol*, 24, 213-218.

- HEIMBACH, J. K., KULIK, L. M., FINN, R. S., SIRLIN, C. B., ABECASSIS, M. M., ROBERTS, L. R., ZHU, A. X., MURAD, M. H. & MARRERO, J. A. 2018. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 67, 358-380.
- HOFFMANN, R., REMPP, H. & CLASEN, S. 2012. [Microwave tumor ablation. New devices, new applications?]. *Radiologe*, 52, 22-8.
- IZZO, F., GRANATA, V., GRASSI, R., FUSCO, R., PALAIA, R., DELRIO, P., CARRAFIELLO, G., AZOULAY, D., PETRILLO, A. & CURLEY, S. A. 2019. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*, 24, e990-e1005.
- JASKOLKA, J. D., ASCH, M. R., KACHURA, J. R., HO, C. S., OSSIP, M., WONG, F., SHERMAN, M., GRANT, D. R., GREIG, P. D. & GALLINGER, S. 2005. Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 16, 485-91.
- KANG, T. W., LIM, H. K., LEE, M. W., KIM, Y. S., RHIM, H., LEE, W. J., PAIK, Y. H., KIM, M. J. & AHN, J. H. 2016. Long-term Therapeutic Outcomes of Radiofrequency Ablation for Subcapsular versus Nonsubcapsular Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. *Radiology*, 280, 300-12.
- KUDO, M. 2010. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology*, 78 Suppl 1, 113-24.
- LLOVET, J. M., BRU, C. & BRUIX, J. 1999. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19, 329-38.
- LLOVET, J. M. & BRUIX, J. 2003. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37, 429-42.
- LLOVET, J. M. & BRUIX, J. 2008. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 48 Suppl 1, S20-37.
- LLOVET, J. M., BURROUGHS, A. & BRUIX, J. 2003. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362, 1907-17.
- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J. L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J. F., BORBATH, I., HAUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D., BRUIX, J. & GROUP, S. I. S. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378-90.

- LLOVET, J. M., SCHWARTZ, M. & MAZZAFERRO, V. 2005. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 25, 181-200.
- LU, D. S., RAMAN, S. S., LIMANOND, P., AZIZ, D., ECONOMOU, J., BUSUTTIL, R. & SAYRE, J. 2003. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 14, 1267-74.
- LUO, W., ZHANG, Y., HE, G., YU, M., ZHENG, M., LIU, L. & ZHOU, X. 2017. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 15, 126.
- MARRERO, J. A., KULIK, L. M., SIRLIN, C. B., ZHU, A. X., FINN, R. S., ABECASSIS, M. M., ROBERTS, L. R. & HEIMBACH, J. K. 2018. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 68, 723-750.
- MEYER, F. I. 2020. Leberveneninfiltration bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom – Einfluss auf das Gesamtüberleben, Dissertation, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- NAULT, J. C., SUTTER, O., NAHON, P., GANNE-CARRIE, N. & SEROR, O. 2017. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol*.
- NORTH, D. A., GROESCHL, R. T., SINDRAM, D., MARTINIE, J. B., IANNITTI, D. A., BLOOMSTON, M., SCHMIDT, C., RILLING, W. S., GAMBLIN, T. C. & MARTIN, R. C. 2014. Microwave ablation for hepatic malignancies: a call for standard reporting and outcomes. *Am J Surg*, 208, 284-94.
- PECK-RADOSAVLJEVIC, M. 2011. Imaging and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 57, 273-86.
- SANGIOVANNI, A., MANINI, M. A., IAVARONE, M., ROMEO, R., FORZENIGO, L. V., FRAQUELLI, M., MASSIRONI, S., DELLA CORTE, C., RONCHI, G., RUMI, M. G., BIONDETTI, P. & COLOMBO, M. 2010. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*, 59, 638-44.
- SHIBATA, T., IIMURO, Y., YAMAMOTO, Y., MAETANI, Y., AMETANI, F., ITOH, K. & KONISHI, J. 2002. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*, 223, 331-7.

- SINGAL, A. G., PILLAI, A. & TIRO, J. 2014. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*, 11, e1001624.
- VIETTI VIOLI, N., DURAN, R., GUIU, B., CERCUEIL, J. P., AUBE, C., DIGKLIA, A., PACHE, I., DELTENRE, P., KNEBEL, J. F. & DENYS, A. 2018. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3, 317-325.
- VOGL, T. J., NOUR-ELDIN, N. A., HAMMERSTINGL, R. M., PANAHI, B. & NAGUIB, N. N. N. 2017. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. *Rofo*, 189, 1055-1066.
- VON FELDEN, J., SCHULZE, K., GIL-IBANEZ, I., WERNER, T. & WEGE, H. 2016. First- and Second-Line Targeted Systemic Therapy in Hepatocellular Carcinoma-An Update on Patient Selection and Response Evaluation. *Diagnostics (Basel)*, 6.
- WITTEKIND, C. 2010. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*, 31, 331-2.
- ZHANG, L., WANG, N., SHEN, Q., CHENG, W. & QIAN, G. J. 2013. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 8, e76119.
- ZHU, F. & RHIM, H. 2019. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: what's new in 2019. *Chin Clin Oncol*, 8, 58.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Henning Wege für die Möglichkeit bedanken, diese retrospektive Doktorarbeit unter seiner Leitung anfertigen zu dürfen.

Auch bei Herrn Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse, Klinikdirektor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, bedanke ich mich, dass ich diese Dissertation in seiner Klinik durchführen konnte.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Kornelius Schulze für seine engagierte Betreuung. Seine stetige Ansprechbarkeit zur Evaluierung der Ergebnisse und seine ausdauernde Bereitschaft zur inhaltlichen Auseinandersetzung mit der Thematik haben mich wesentlich in der Ausarbeitung dieser Dissertation gefördert.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Christian Casar für die zeitintensive Einarbeitung in die statistische Auswertung der Daten bedanken. Durch zahlreiche Hilfestellungen während der Arbeit ist es mir gelungen, die vielfältigen Statistischen Methoden zu erschließen.

Abschließend möchte ich mich bei den beiden Mitdoktoranden Ulrike Schöler und Maximilian Priebe für die gemeinsame zeitintensive Dateneingabe und Diskussion der Ergebnisse bedanken.

9. Lebenslauf

„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.“

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Hamburg,

.....

Jenny Kraczyk