

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**CHARAKTERISIERUNG VON PATIENTEN MIT HEPATOZELLULÄREM
KARZINOM UNTER PALLIATIVER SYSTEMTHERAPIE MIT ATEZOLIZUMAB
PLUS BEVACIZUMAB IM VERGLEICH ZU LENVATINIB
-
EINE PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSE**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
Der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Philipp Lebeda

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**CHARAKTERISIERUNG VON PATIENTEN MIT HEPATOZELLULÄREM
KARZINOM UNTER PALLIATIVER SYSTEMTHERAPIE MIT ATEZOLIZUMAB
PLUS BEVACIZUMAB IM VERGLEICH ZU LENVATINIB
-
EINE PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSE**

Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
Der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Philipp Lebeda

Dekan:

Prof. Dr. med Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Arne Kandulski

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Stefan Brunner

Tag der mündlichen Prüfung:

10.11.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Epidemiologie des HCCs	5
1.2 Ätiologie des HCCs	6
1.2.1 Hepatitis C und Hepatitis B Virusinfektion.....	7
1.2.2 chronischer Alkoholkonsum.....	8
1.2.3 Metabolische Dysfunktion-assoziierte Lebererkrankung.....	9
1.2.4 Aflatoxine	10
1.3 Klinisches Krankheitsbild und Bedeutung der Früherkennung.....	10
1.4 Molekularpathologie des HCCs.....	12
1.5 Diagnostischer Algorithmus des HCCs.....	13
1.6 Klinische Klassifikation des HCCs.....	15
1.7 Chirurgische und radiologisch-interventionelle Therapieoptionen des HCCs	18
1.7.1 Chirurgische Therapieverfahren	19
1.7.2 Radiologisch-interventionelle, lokalablativ Verfahren.....	20
1.7.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE).....	21
1.8 Systemische Therapieoptionen bei fortgeschrittenem HCC	22
1.8.1 Medikamentöse Therapieoptionen in der Erstlinientherapie des HCCs (BCLC Stadium C).....	24
1.8.1.1 Atezolizumab plus Bevacizumab	24
1.8.1.2 Tremelimumab plus Durvalumab	25
1.8.1.3 Lenvatinib	26
1.8.1.4 Sorafenib.....	27
1.8.2 Medikamentöse Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie.....	28
1.8.2.1 Regorafenib.....	28
1.8.2.2 Cabozantinib	28
1.8.2.3 Ramucirumab.....	29
1.9 Hintergrund und Fragestellung.....	29
2. Material und Methoden.....	30
2.1 Studiendesign	30
2.2 Patientenkollektiv	30
2.3 Erhobene klinische Parameter	30
2.4 Statistische Methoden.....	31

2.5 Ethikvotum	32
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Basisdatensatz und Charakterisierung der Patientenkohorte.....	33
3.1.1 Kohorte I: Atezolizumab plus Bevacizumab.....	33
3.1.2 Kohorte II: Lenvatinib	36
3.2 Therapieansprechen von Atezolizumab plus Bevacizumab und Lenvatinib	38
3.2.1 Therapiebeendigung und Folgetherapie	38
3.2.2 Progressionsfreies Überleben	39
3.2.3 Gesamtüberleben	40
3.2.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums.....	41
3.3 Therapieansprechen im Vergleich der Patientengruppen I (ATEZO/BEV) und II (Lenvatinib)	43
3.3.1 Propensity Score Matching Analyse	43
3.3.2 Follow-up Analyse der beiden Patientengruppen.....	48
3.3.3 Progressionsfreies Überleben	49
3.3.4 Gesamtüberleben	50
3.3.5 Progressionsfreies Überleben in der Subgruppenanalyse.....	51
3.3.6 Nebenwirkungen.....	53
4. Diskussion	55
4.1 Studienmethoden der klinischen Arzneimittelforschung.....	55
4.2 Limitationen und Stärken der Studie	55
4.3 Die Bedeutung der Leberfunktion für systemtherapeutische Optionen.....	57
4.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit der HCC-Ätiologie.....	59
5. Zusammenfassung.....	61
6. Anhang	62
6.1 Abkürzungsverzeichnis	62
6.2 Tabellenverzeichnis	64
6.3 Abbildungsverzeichnis.....	65
7. Literaturverzeichnis	66
8. Danksagung	82

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des HCCs

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) der World Health Organisation (WHO) von 2022 listet primäre Leberkarzinome weltweit mit einem Gesamtanteil von knapp 5% auf Rang sechs der am häufigsten diagnostizierten malignen Tumoren (1). Im Jahr 2022 wurden etwa 865.000 Neuerkrankungen diagnostiziert sowie rund 758.000 Todesfälle bedingt durch primäre Leberkarzinome registriert. Primäre Leberkarzinome stellen somit die dritthöchste Krebsmortalität nach pulmonalen und kolorektalen Karzinomen dar (1). Bei Männern stellen primäre Leberkarzinome mit circa 10% die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Die Prävalenz ist dabei zwei bis dreimal größer im Vergleich zu Frauen (1). Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit circa 80% die häufigste Tumorentität der primären Leberkarzinome, gefolgt vom cholangiozellulärem Karzinom (CCC) mit knapp 15% (2).

Die weltweite Inzidenz von primären Leberkarzinomen ist in den letzten Jahren stetig gestiegen, wobei stets regionale Unterschiede zu beobachten sind (3). Prognosen für das Jahr 2030 deuten darauf hin, dass sich dieser Trend in den kommenden Jahren fortsetzen wird (4). Abbildung 1 veranschaulicht die weltweite altersstandardisierte Inzidenz von primären Leberkarzinomen für das Jahr 2022. In China, Südostasien und einigen Ländern in Zentral- und Westafrika sowie in Mittelamerika werden mit Inzidenzen zwischen 8,8 und 96,1 pro 100.000 Einwohner die höchsten Werte registriert (5). Dies ist darauf zurückzuführen, dass in diesen Gebieten eine höhere Prävalenz der Hepatitis B Virusinfektion als Risikofaktor vorliegt, als in westlichen Ländern (6). In den USA und den sogenannten westlichen Industrienationen dagegen stellt die äthyltoxische Leberzirrhose, sowie die Hepatitis C bedingte Leberzirrhose den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCCs dar (7). Eine weitere relevante Ätiologie ist die Entwicklung eines HCCs auf dem Boden einer steatotischen Lebererkrankung (SLD). Im Vordergrund steht die Entwicklung einer Leberzirrhose auf dem Boden einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten Lebererkrankung (MASLD) (8). Die Prävalenz von metabolischen Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Typ-II Diabetes (jeweils Komponenten des metabolischen Syndroms) sowie ein zunehmender Alkoholkonsum, welche die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer SLD darstellen, nehmen in der westlichen Welt stetig zu und werden somit in Zukunft weltweit als Hauptursache bzw. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines HCCs prognostiziert (9).

In Deutschland betrug die Zahl der Neuerkrankungen hinsichtlich neu diagnostizierter primärer maligner Lebertumoren für das Jahr 2020 rund 9.800 Fälle. Das mittlere Erkrankungsalter lag dabei zwischen 72 und 74 Jahren. Männer erkrankten zwei- bis dreimal häufiger als Frauen, wobei die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei beiden Geschlechtern circa 17% betragen (10).

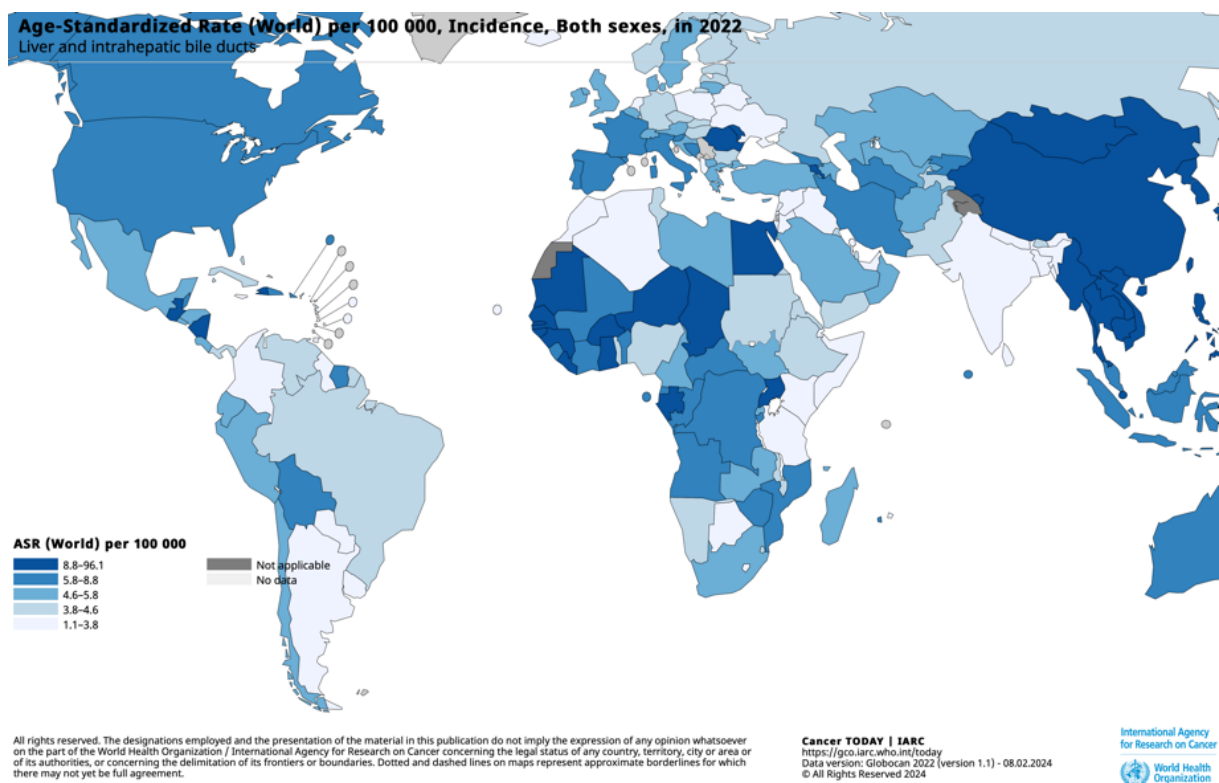


Abbildung 1: weltweite Altersstandardisierte Inzidenz der Leberkarzinome, 2022 (5)

1.2 Ätiologie des HCCs

Das HCC ist die häufigste Form der primären Leberkarzinome und eine der führenden Todesursachen weltweit (2). Die Entstehung ist multifaktoriell und wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst. Vor allem eine bestehende Leberzirrhose, welche häufig auf chronische Hepatitis-Infektionen, insbesondere Hepatitis B (HBV) und C (HCV), oder auf langfristigen Alkoholkonsum zurückzuführen ist, gilt als Hauptursache für die Entstehung eines HCCs (7,11). Die zunehmende Prävalenz einer MASLD trägt zusätzlich dazu bei, das HCC-Risiko in dieser Gruppe zu erhöhen (8,12). Weiterhin sind chronische Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Adipositas und arterielle Hypertonie mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert (13). Auch eine vermehrte Aflatoxinexposition ist nachweislich mit einem höheren Risiko verbunden (14). Seltener sind erblich bedingte Stoffwechselerkrankungen wie die

Hämochromatose, Morbus Wilson, Tyrosinämie Typ-1, Porphyrrie, Alpha-1-Antitrypsinmangel oder autoimmune Lebererkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis (PBC) als Ursachen für Leberzellkarzinome bekannt (15,16).

Neben übermäßigem Alkoholkonsum spielen bei der Entstehung von Leberzellkrebs auch weitere Lifestyle-Komponenten eine Rolle (17). So hat eine Meta-Analyse gezeigt, dass Rauchen die Inzidenz und Mortalität für ein HCC erhöht (18), während Kaffeekonsum das Risiko für Leberzellkrebs verringert (19).

1.2.1 Hepatitis C und Hepatitis B Virusinfektion

Der Globale Hepatitis Bericht 2024 der WHO liefert aktuelle Daten über die weltweite Verbreitung von HBV und HCV Infektionen. Im Jahr 2022 waren etwa 254 Millionen Menschen von einer chronischen HBV-Infektion und rund 50 Millionen Menschen von einer chronischen HCV-Infektion betroffen. Die globale Mortalität belief sich auf etwa 1,3 Millionen Todesfälle, wobei HBV-Infektionen 87% und HCV-Infektionen 13% ausmachten (20).

Die Prävalenz der HBV-Infektion variiert je nach geografischer Region. Die höchsten Raten treten in Afrika südlich der Sahara und in Ostasien auf, wo zwischen 5-10% der erwachsenen Bevölkerung eine chronische HBV-Infektion zeigen (21). Fast zwei Drittel aller weltweit auftretenden Fälle von Leberzirrhose resultieren auf einer chronischen HBV- oder HCV-Infektion (11). Bei chronischen HBV-Infektionen entwickeln etwa 10% bis 25% der Betroffenen ein HCC, während sich bei HCV-bedingter Zirrhose mit einer jährlichen Rate von 2% bis 4% ein HCC entwickelt (15,22). Infektionen mit HBV und HCV stellen somit ein globales Gesundheitsproblem dar. Hervorzuheben ist, dass sowohl für die HBV-Infektion als auch die HCV-Infektion etablierte Präventionsstrategien etabliert wurden, um die Progression zur Leberzirrhose und Entwicklung eines HCCs entgegenzuwirken. Im Rahmen der Primärprävention ist hier insbesondere die Hepatitis-B-Impfung zu erwähnen. Mit der Entwicklung antiviraler Therapieregime, steht aktuell auch bei bereits bestehender HBV/HCV-Infektion eine sichere und effektive Therapieoption (sekundäre Prävention) zur Verfügung, mit dem Ziel der Virussuppression und Vermeidung einer Progression der viralen Infektion in eine Viral-bedingte Leberzirrhose sowie Entwicklung eines HCCs (23–25).

Während die HCC-Pathogenese bei der HCV-Infektion durch die HCV-bedingte Leberzirrhose erklärt ist, ist die HCC-Pathogenese der HBV-Infektion durch die Integration des Virusgenomos in das Wirtsgenom differenziert zu betrachten. HBV gehört zur Hepadnaviridae Virusfamilie und dringt bei einer Infektion in die Hepatozyten ein. Es repliziert sich über ein

RNA-Zwischenprodukt und kann in das Wirtsgenom der Wirtszelle integriert werden. Diese Integration von HBV-DNA in das menschliche Genom gilt als frühes Ereignis im Karzinogeneseprozess und kann durch insertionale Mutagenese zur Veränderung der Genexpression und chromosomalen Instabilität führen (26). Zudem hat HBV epigenetische Effekte, indem es den Methylierungsstatus des Genoms modifiziert. Die HCC-Pathogenese kann dabei auf verschiedene Weisen gefördert werden, einschließlich der Akkumulation genetischer Schäden aufgrund immunvermittelter Leberentzündung, der Induktion von oxidativem Stress und der Störung der Regulation von Mikro-RNAs (27). An diesem viralen Mechanismus sind HBx- und HBs-Proteine beteiligt, welche zu einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen und somit Inflamationsprozesse begünstigen, welche wiederum die HCC-Karzinogenese fördern können (28).

Eine HCV-Infektion führt bei etwa 85% der Infizierten zu einer chronischen Infektion, welche oft asymptomatisch verläuft und oft erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird (29). Anhaltende Inflamationsprozesse des Lebergewebes führen zu einem erhöhten ROS-Spiegel und damit zu einer Einschränkung der Leberregeneration, wodurch das Risiko für eine Leberfibrose und Leberzirrhose steigt (30). Studien legen nahe, dass eine HCV-Infektion das Risiko für ein HCC im Vergleich zu HCV-negativen Patienten um das 15- bis 20-Fache erhöht (31).

1.2.2 chronischer Alkoholkonsum

Die alkoholische Lebererkrankung (ALD) ist weltweit eine der Hauptursachen für chronische Lebererkrankungen (32). Das Spektrum der ALD reicht von der Steatosis, der alkoholischen Hepatitis (ASH), Fibrose und Leberzirrhose bis hin zur Entwicklung des HCCs auf dem Boden einer ALD (33). Die alkoholische Steatosis stellt dabei die früheste und am häufigsten auftretende Reaktion der Leber auf übermäßigen Alkoholkonsum dar und ist durch eine Ansammlung von Fett, hauptsächlich in Form von Triglyceriden, Phospholipiden und Cholesterinestern in den Hepatozyten gekennzeichnet (34). Chronischer Alkoholkonsum beeinflusst den Lipidstoffwechsel dahingehend, indem es die Lipogenese stimuliert und die Fettsäureoxidation hemmt (35). Die Steatosis kann in eine Steatohepatitis der Leber übergehen, einer zusätzlichen entzündlichen Form der Leberschädigung. Die Folge ist eine fibrotische Reaktion mit einer aktiven perizellulären Fibrose, die bei weiterem Fortschreiten und Exposition zu einer Leberzirrhose führen kann (36).

Das Risiko für die Entwicklung eines HCCs ist abhängig von der konsumierten Alkoholmenge und ist bereits ab einer Menge von 10g Ethanol/Tag erhöht (37). Im Jahr 2019 wurde in einer retrospektiven Analyse ein schwerer Alkoholkonsum (>40g Ethanol/Tag) über einen längeren Zeitraum mit ungefähr einem Viertel der weltweiten Todesfälle durch Zirrhose und etwa einem Fünftel der Todesfälle durch HCC in Verbindung gebracht (32). In Europa (16-78%), Nord- und Südamerika (17-52%) sowie Ozeanien (15-37%) war der Anteil an starkem Alkoholkonsum am höchsten, während er in Asien (0-41%) am niedrigsten lag (11). Bei einer bestehenden chronischen HCV-Infektion trägt zusätzlicher Alkoholkonsum zu einem erhöhten HCC-Risiko bei (38). Auch die Kombination mit Adipositas oder anderen Stoffwechselerkrankungen erhöht das Risiko für eine Fettlebererkrankung (SLD) und das damit verbundenen HCC-Risiko (39).

Die alkoholinduzierte Tumorgenese beinhaltet auch die direkte Toxizität von Acetaldehyd durch die Bildung von Protein- und DNA-Addukten, eine erhöhte Produktion von ROS, Veränderungen der Lipidperoxidation und des Stoffwechsels, Inflammation und eine beeinträchtigte Immunantwort sowie Veränderungen der DNA-Methylierung (32,37,40).

1.2.3 Metabolische Dysfunktion-assoziierte Lebererkrankung

Die MASLD, früher als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnet, reicht von der nicht-alkoholischen Fettleber, einer einfachen Steatosis ohne Entzündung, bis hin zur metabolischen Dysfunktion-assoziierten Steatohepatitis (MASH), früher als nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bezeichnet (8,41). Letztere kann sich zu einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose entwickeln und somit das Risiko für ein HCC erhöhen (42). Ein HCC auf dem Boden einer MASLD/MASH kann sich jedoch auch ohne Vorliegen einer Leberzirrhose ausbilden (12,43). Eine Meta-Analyse zum Risiko der Entwicklung eines HCCs bei nicht-zirrhatischen NASH Patienten ergab ein erhöhtes Risiko (38%) im Vergleich zu nicht-zirrhatischen Patienten mit anderen Ätiologien der Leberschädigung (14,2%) (44).

Die Ursachen für die Entwicklung einer MASLD sind vor allem mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms assoziiert, welches wiederum eng mit Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Hyperlipidämie assoziiert ist (45). Adipositas und Insulinresistenz führen dabei zu chronischen Entzündungen und beeinflussen den Fettstoffwechsel, wodurch ein prokarzinogener Zustand etabliert wird, welcher die Entstehung eines HCCs begünstigt (46,47). Ungefähr ein Viertel der globalen Bevölkerung ist von einer MASLD betroffen. In den USA, Frankreich und dem Vereinigten Königreich wurde die MASLD bereits als die am schnellsten

zunehmende Ursache für die Entwicklung eines HCCs identifiziert (48). Die jährliche Inzidenz eines HCCs auf dem Boden einer MASLD/MASH wird auf 2,6% geschätzt (22).

Neben der Einführung von Hepatitis-B-Impf- und Hepatitis-C-Behandlungsprogrammen wird zukünftig die Bedeutung der Behandlung einer MASLD/MASH in der Prävention des HCCs zu adressieren sein (49). Epidemiologische Modelle deuten aktuell darauf hin, dass die Prävalenz von MASLD/MASH bis 2030 weiter steigen und die sich damit verbundene Mortalität verdoppeln wird (50). Im Vergleich zu einer viralen Tumorgenese tritt ein HCC, das auf eine MASLD zurückzuführen ist, typischerweise bei älteren Personen auf, wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und ist mit einer geringeren Überlebensrate verbunden (51).

1.2.4 Aflatoxine

Aflatoxine sind eine Klasse von natürlich vorkommenden Mykotoxinen, die von Aspergillus-Pilzen produziert werden (14). Sie zeigen akute Toxizität sowie teratogene, immunsuppressive und karzinogene Wirkungen (52). Aflatoxin B1 (AFB1) gilt als die potenteste Verbindung dieser Gruppe und wurde als Auslöser für die Entstehung von HCC bei sowohl Menschen als auch Tieren identifiziert (53). AFB1 kann die Funktion des p53-Tumorsuppressor-Gen (TP53) beeinträchtigen, indem es Mutationen an der dritten Base im Codon 249 verursacht und somit erheblich zur Tumorgenese des HCCs beiträgt (54,55). Eine Meta-Analyse zur Risikobewertung von Aflatoxinen in Lebensmitteln ergab, dass vor allem Lebensmittel auf Getreidebasis oder Milchprodukte besonders anfällig für Aflatoxin Kontaminationen sind (56). Eine hohe Aflatoxin Exposition ist besonders in China, Afrika und Ostasien ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von HCC (57). Sie wird mit 4-26% der weltweiten HCC-Erkrankungen in Verbindung gebracht und tritt vor allem in geografischen Regionen auf, welche zudem eine hohe HBV-Prävalenz aufweisen (58). Es ist von einem synergistischen Effekt beider Risikofaktoren auszugehen (59), da Aflatoxine in Kombination mit einer chronischen HBV-Infektion ein bis zu 54-fach erhöhtes HCC-Risiko zeigen (60).

1.3 Klinisches Krankheitsbild und Bedeutung der Früherkennung

Im frühen Stadium zeigt sich das HCC in der Regel asymptomatisch. Die Diagnose eines HCCs alleinig anhand von klinischen Symptomen ist in der Regel nicht möglich (61). Sofern dem HCC eine Leberzirrhose zugrunde liegt, zeigen die Patienten Symptome einer kompensierten oder dekompenzierten Leberzirrhose. Dazu gehören vorwiegend Ikterus, Juckreiz, hepatische

Enzephalopathie, Aszites, Fieber, Appetitlosigkeit, Schwäche und Gewichtsverlust sowie Komplikationen der portalen Hypertension. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, die durch einen Kapseldehnungsschmerz infolge des Tumorwachstums verursacht werden, sowie ein Druckgefühl infolge von Aszites, können Symptome bei fortgeschrittener Erkrankung darstellen (62,63). Im fortgeschrittenen Stadium kommt es oft zur mikro- und makrovaskulären Gefäßinvasion. Dies ist im fortgeschrittenen Stadium, neben der Anzahl und Größe der Tumorknoten sowie der Höhe des Biomarkers AFP, mit einer schlechteren Prognose assoziiert (64).

In bis zu 50% der HCC-Fälle treten im Verlauf extrahepatische Metastasen auf. Besonders häufig sind dabei pulmonale Metastasen, regionale Lymphknotenmetastasen, ossäre Metastasen sowie eine Metastasierung in die Nebennieren betroffen (65). Extrahepatische Tumormanifestationen korrelieren mit einem fortgeschrittenem intrahepatischem Tumorstadium, woraus in der Regel eine ungünstige Prognose resultiert (66). Bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium mit extrahepatischen Manifestationen liegt das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 7 Monaten, mit einer geschätzten 1-Jahres-Überlebensrate von 24,9% (67).

Für die Prognoseeinschätzung eines HCCs ist neben dem Tumorstadium die Leberfunktion, beziehungsweise die Einschränkung der Leberfunktion bei vorliegender Leberzirrhose für die Therapieentscheidung und Prognose entscheidend, weshalb spezifische Staging-Systeme entwickelt wurden, die in Abschnitt 1.6 ausführlicher erläutert werden (68). In den westlichen Ländern und in der Literatur hat sich dabei die seit 1999 und 2022 zuletzt aktualisierte Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging-Klassifikation etabliert (69). Diese berücksichtigt neben der Leberfunktion die Tumorgroße, die Anzahl der Tumorherde, Gefäßinvasion, Fernmetastasen und den Allgemeinzustand des Patienten anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (70).

Eine Leberzirrhose stellt unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs dar (7,71). Das relative Risiko sowie die daraus berechneten 5-Jahres Prognosen unterscheiden sich jedoch von der jeweiligen Ursache (71). Aufgrund des häufig asymptomatischen Verlaufs wird ein HCC oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt, was zu ungünstigen 5-Jahres-Überlebensraten führt. Laut der SEER-Datenbank des National Cancer Institute beträgt die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für HCC-Patienten in den USA 21,7 % (72).

Kurative Therapieoption für ein fortgeschrittenes HCC im Stadium BCLC B/C sind begrenzt, sodass die Frühdiagnose eines HCCs immer mehr in den Mittelpunkt rückt. Die deutsche S3-

Leitlinie empfiehlt zur Früherkennung eines HCCs halbjährliche sonographische Leberuntersuchungen für Patienten mit einer bestehenden Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B oder MAFLD (73). Die Prävention fokussiert dabei auch die Kontrolle und Behandlung der Risikofaktoren sowie auf eine regelmäßige Überwachung dieser Patienten, um die Chancen einer kurativen Therapieoption zu erhöhen (74). Eine frühzeitige Detektion eines HCCs im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen führt damit zu deutlich verbesserten Prognosen, wobei die 5-Jahres-Überlebensraten über 50 % liegen (75).

1.4 Molekularpathologie des HCCs

Die Karzinogenese des HCCs beginnt mit der Exposition gegenüber bereits genannten Risikofaktoren. Dies wird häufig von der Entwicklung einer chronischen Lebererkrankung und schließlich einer Leberzirrhose begleitet (76). Die Pathogenese des HCCs ist komplex und durch eine fortschreitende Ansammlung von molekularen Veränderungen charakterisiert, die mehrere genetische und nicht-genetische Faktoren beeinflusst werden (77). Die Genom-Sequenzierungsanalyse von Schulze et al. (2016) zeigte eine Häufung genetischer Mutationen im Tumorsuppressor-Gen TP53 sowie in Genen des Wnt/ β -Catenin-Signalwegs, darunter CTNNB1 und AXIN1, die mit der HCC-Pathogenese verbunden sind. Besonders auffällig war, dass bestimmte Mutationen vermehrt bei Patienten mit einer HBV-Infektion (TP53) und andere mit chronischem Alkoholkonsum (CTNNB1) auftraten (78).

TP53 codiert für das gleichnamige Protein p53, das eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung der genetischen Zellstabilität spielt, indem es Reparaturmechanismen aktiviert oder eine Apoptose induziert. TP53-Mutationen fördern daher die Tumorentstehung beim HCC sowie bei anderen Krebsarten (79).

CTNNB1 spielt als wichtiger Bestandteil des Wnt-Signalwegs eine zentrale Rolle in der Regulation der Zellentwicklung, Zellregeneration und Gewebshomöostase. Eine Mutation in CTNNB1 führt zu einer Aktivierung dieses Signalwegs und begünstigt somit ebenfalls die Karzinogenese des HCCs (80).

Auch der JAK/STAT-Signalweg ist an der Regulation verschiedener zellulärer Prozesse beteiligt und ist beim HCC in abnormer Weise aktiviert. Dies führt zur Dysregulation nachgeschalteter Zielgene, wodurch die Angiogenese, Immunüberwachung, Invasion und Metastasierung von HCC-Zellen beeinflusst wird (81).

Mutationen im TERT-Promotor (Telomerase reverse transcriptase), die eine erhöhte Telomeraseexpression induzieren, gehören ebenfalls zu den häufigsten genetischen

Veränderungen beim HCC. Diese Mutationen begünstigen die Immortalisierung von Krebszellen und tragen somit maßgeblich zur Tumorentstehung und -progression bei (82).

Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) spielen eine entscheidende Rolle bei der Bildung neuer Blutgefäße und tragen damit aktiv zur Regulierung der physiologischen und pathologischen angiogenen Prozesse bei. Sie binden an Tyrosinkinase-Rezeptoren, wobei im Kontext des HCCs insbesondere VEGFR-2 eine starke pro-angiogene Aktivität mit hoher Tyrosinkinase-Aktivität besitzt (83).

Des Weiteren sind epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung, Histondeazetylierung oder Chromatin-Remodellierung in der HCC-Pathogenese beschrieben, die die Regulation der Genexpression beeinträchtigen (84).

1.5 Diagnostischer Algorithmus des HCCs

Die größte klinische Herausforderung besteht darin, die Entstehung eines HCCs in einem Frühstadium zu diagnostizieren. In den letzten Jahren erfolgte die Früherkennung eines HCCs hauptsächlich durch die Kombination von Ultraschall Untersuchungen und der ergänzenden Bewertung des Tumormarkers Alpha-Fetoproteins (AFP) im Blut (85). Die alleinige Verwendung von Biomarkern wie dem AFP-Wert zur Diagnostik eines HCCs ist aufgrund niedriger Sensitivität und Spezifität zur Diagnosestellung nicht ausreichend (86). Für die Abschätzung der Prognose, Therapiefestlegung und als Verlaufsparemeter unter Therapie ist die Bestimmung des AFP (wenn exprimiert) etabliert (87). Die Bedeutung der Früherkennung und Überwachung von Risikopatienten wurde bereits in Kapitel 1.3 erläutert. In Abbildung 2 ist der Diagnostikalgorithmus gemäß der deutschen S3-Leitlinie bei Patienten mit einem malignitätsverdächtigen Leberrundbefund dargestellt, der sich an den Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) orientiert (86).

Bei sonographischen Verdacht auf ein HCC, z.B. im Rahmen der HCC-Früherkennung bei Patienten mit Leberzirrhose, wird zunächst eine Kontrastmittel-verstärkte Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), dreiphasiger Computertomographie (CT) oder Kontrastmittelsonographie (CEUS) empfohlen (73). Die Diagnose eines HCCs erfolgt anhand des charakteristischen Kontrastmittelverhaltens mit einer arteriellen Hypervaskularisation (Wash-in) mit anschließendem Auswaschen (Wash-out) in der portalvenösen und venösen Phase (88). Unklare Leberrundherde kleiner 1 cm sollen im Intervall von 3 Monaten mit der bestmöglichen bildgebenden Modalität kontrolliert werden (CEUS oder MRT). Bei suspekten Herden größer 1cm wird unmittelbar eine komplementäre Kontrastmittel-verstärkte

Bildgebung (CEUS, CT oder MRT je nach initialer Bildgebung) empfohlen (73). Wenn möglich, sollte für die primäre Diagnostik eines HCCs ein MRT der Computertomographie (CT) vorgezogen werden. Verschiedene Studien ergaben, dass ein MRT bei ähnlicher Spezifität eine höhere Sensitivität im Vergleich zu einem CT aufweist. Ein CT gewinnt jedoch insbesondere an Relevanz, wenn ein MRT nicht verfügbar ist, Kontraindikationen bestehen oder bei unklaren Befunden eine zweite Bildgebung benötigt wird (89,90).

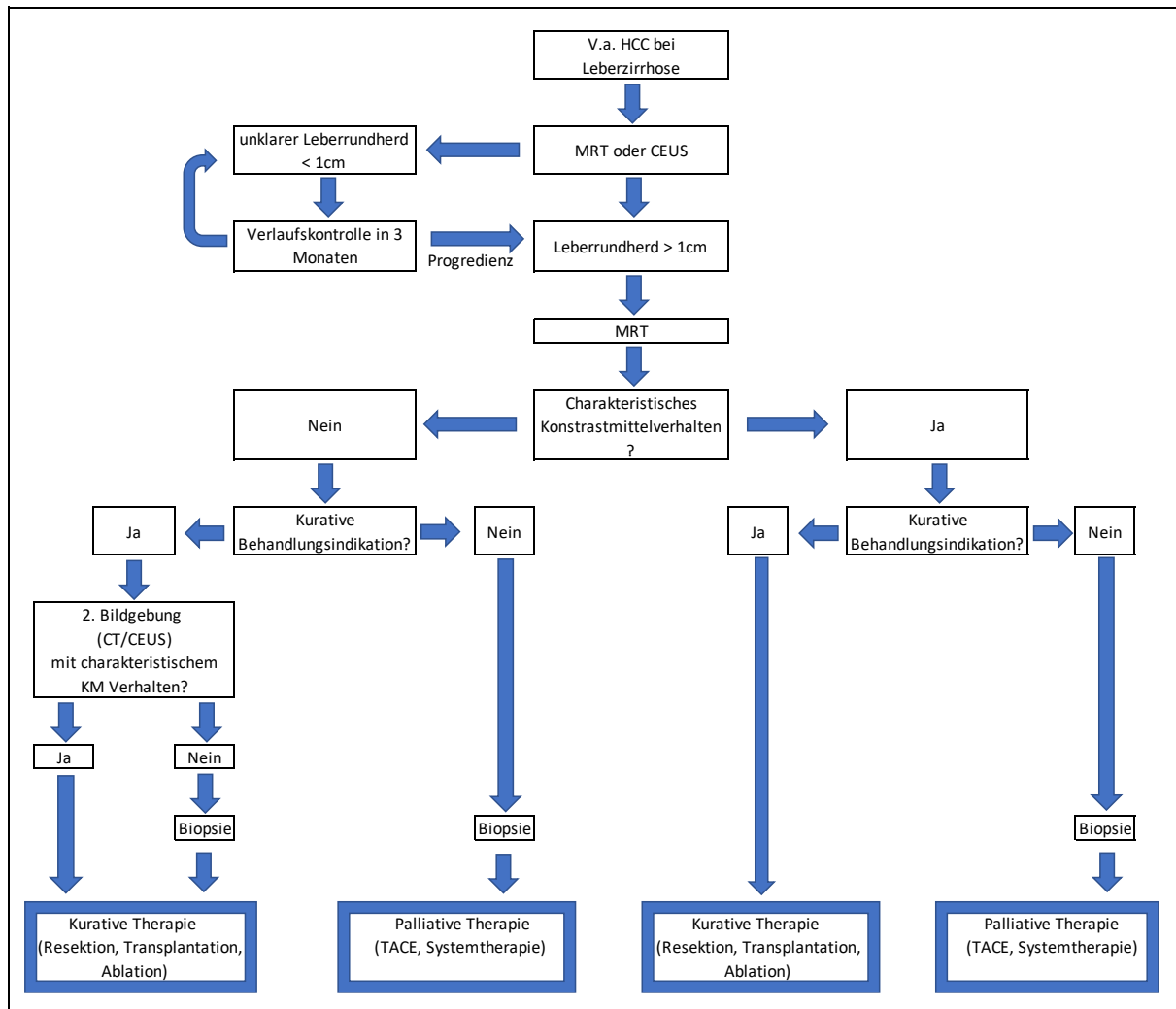


Abbildung 2: Diagnostikalgorithmus gemäß der S3-Leitlinie der Onkologie zur Diagnostik und Therapie eines HCCs (73)

Zusätzlich ist nach der Diagnosestellung eines HCCs für die weitere prognostische Beurteilung und für das notwendige Tumorstaging ein kontrastverstärktes CT des Thorax und Abdomens oder einer MRT-Abdomen sowie CT-Thorax (nativ, wenn Abdomen komplett durch MRT abgebildet) zur Komplettierung indiziert (73). Dies spielt auch im Hinblick für die Selektion geeigneter Patienten für eine Lebertransplantation (LTx) eine Rolle, da eine mikrovaskuläre

Gefäßinvasion oder das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation darstellen (64).

Eine histologische Diagnosesicherung ist im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren bei einem HCC nicht zwingend notwendig, sofern bei Vorliegen einer Leberzirrhose und eindeutigem Kontrastmittelverhalten eine Raumforderung mit einem Durchmesser von größer als 1cm vorliegt (86). Im Rahmen einer palliativen Therapiesituation oder bei untypischem KM-Verhalten in den durchgeführten Bildgebungen, sollte eine Biopsie zur histologischen Sicherung angestrebt werden, auch um Mischtumoren zu differenzieren (siehe Algorithmus Abbildung 2).

1.6 Klinische Klassifikation des HCCs

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme zur Stadium-Einteilung (Staging) von Krebserkrankungen, die dazu dienen, das Ausmaß der Krankheit zu bestimmen und somit entsprechende Behandlungen einzuleiten (91). Im Allgemeinen gilt die Tumor-Node-Metastasis (TNM) Klassifikation als ein international anerkanntes System zur Klassifizierung von malignen Tumoren und ist damit ein wichtiges Instrument zur Bestimmung des Krankheitsstadiums, der Prognoseabschätzung und der Behandlungsplanung (92). Sie wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelt und wird regelmäßig aktualisiert, um den aktuellen Stand der Krebsforschung widerzuspiegeln. Die TNM-Klassifikation basiert auf der Größe des Primärtumors (T), dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) sowie Fernmetastasen (M) und berücksichtigt damit in erster Linie onkologische Prognosefaktoren (93).

Zu HCC Staging-Systemen zählen das Cancer of the Liver Italian Programm (CLIP), der Japan Integrated Staging (JIS) Score, das französische System, das Hong-Kong Liver Cancer (HKLC) Staging-System, das Okuda Staging-System, der Chinese University Prognostic Index (CUPI) Score und als international etabliertes System die BCLC Staging Klassifikation (94). Diese Staging-Systeme sind in unterschiedlichen Bevölkerungskohorten mit unterschiedlichen Risikofaktoren und Ätiologien entwickelt worden (95). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt in ihrer aktuellen Version aus dem Jahr 2023 die Klassifikation basierend auf dem BCLC Staging System, welches insbesondere vor Operationen oder Transplantationen mit der TNM Klassifikation ergänzt werden soll (73).

Die BCLC-Klassifikation unterscheidet insgesamt fünf Stadien mit jeweils entsprechenden Behandlungsstrategien, welche in Abschnitt 1.7 und 1.8 näher erläutert werden (96). In Abbildung 3 wird die Einteilung der einzelnen BCLC-Stadien veranschaulicht. Das Stadium BCLC-0 (sehr frühes Stadium) ist definiert als singulärer Tumor mit einem Durchmesser von $< 2\text{cm}$ ohne klinische Symptome und ohne Leberzirrhose. Die Leberfunktion ist hierbei kaum beeinträchtigt (Child-Pugh A) (86,96). Im Stadium BCLC-A (frühes Stadium) liegt entweder ein einzelner Tumor oder bis zu drei Tumoren mit einer Größe von weniger als 3 cm vor, wobei keine klinischen Symptome, Gefäßinvasionen oder extrahepatische Manifestationen auftreten und die Leberfunktion erhalten bleibt (Child-Pugh A oder B) (86,96). Das Stadium BCLC-B (intermediär) beschreibt ein multifokales HCC (außerhalb der Kriterien für das Stadium BCLC 0/A) ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Manifestationen, begleitet von einer leichten bis mäßigen Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh A oder B) (86,96). Das fortgeschrittene Stadium BCLC-C wird diagnostiziert, wenn eine symptomatische HCC-Erkrankung (ECOG 1-2) mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A oder B) sowie zusätzlicher Gefäßinvasion oder extrahepatischen Metastasen vorliegt. Das Endstadium BCLC-D umfasst fortgeschrittene Tumorerkrankungen mit deutlich eingeschränkter Lebersynthesfunktion sowie reduzierten Performance-Status der Patienten (Child-Pugh C Zirrhose, ECOG ≥ 3) (86,96).

Die jüngste Aktualisierung der BCLC-Klassifikation berücksichtigte zudem auf Grundlage der klinischen Daten der IMbrave150-Studie (NCT04102098) (97) die Kombination Atezolizumab/Bevacizumab (ATEZO/BEV) sowie auf der Basis der HIMALAYA-Studie (NCT03298451) (98) die Kombinationstherapie Tremelimumab/Durvalumab als Erstliniensystemtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC (96).

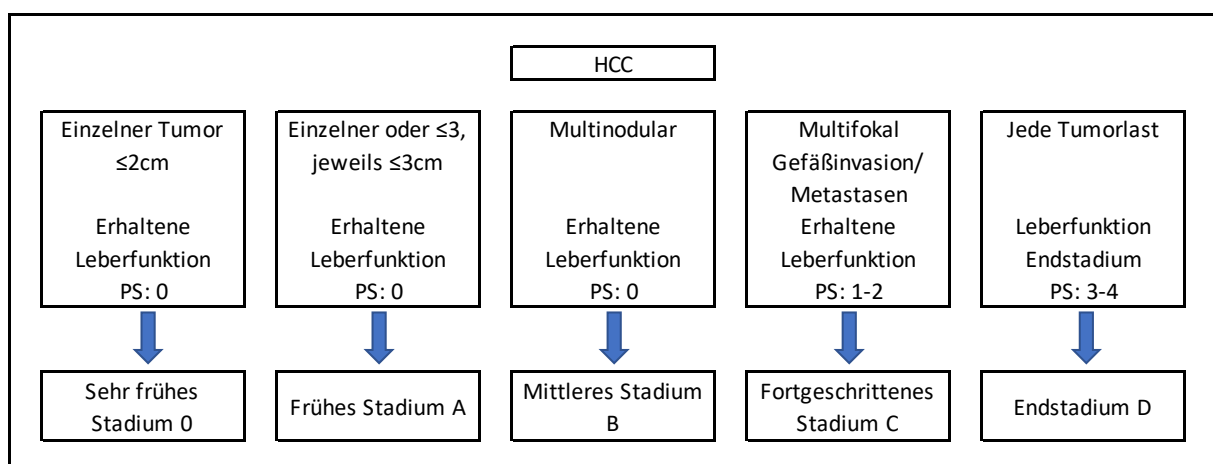


Abbildung 3: BCLC-Klassifikationssystem

Zur Einschätzung der Leberfunktion stehen verschiedene Bewertungssysteme zur Verfügung. Der Child-Pugh-Score wurde speziell entwickelt, um den Schweregrad einer Leberzirrhose zu beurteilen (99,100). Durch die Bewertung von fünf klinischen und laborchemischen Parametern (Bilirubin, Albumin, INR (International Normalized Ratio), Aszites und hepatische Enzephalopathie) erfolgt anhand eines Punktesystems (Tabelle 1) eine Einteilung in drei Stadien (100,101).

Die Child-Pugh Klassifikation findet jedoch nur Anwendung bei Patienten mit Leberzirrhose und beinhaltet zudem nicht-standardisierte Parameter (Aszites, Enzephalopathie). Der berechnete Child-Pugh Score kann somit durch eine teils subjektive Einschätzungen beeinflusst werden, weshalb künftig auch andere Bewertungssysteme eine zunehmende Rolle spielen könnten (102).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Enzephalopathie	keine	Grad 1-2	Grad 3-4
Aszites	keine	geringgradig	mäßig bis hochgradig
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Serumalbumin (mg/ml)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Quick-Wert (%)	>70	40-70	<40

Tabelle 1: Child-Pugh Score. Child-Pugh A 5-6 Punkte, Child-Pugh B 7-9 Punkte, Child-Pugh C 10-15 Punkte (100)

Eine Alternative zum Child-Pugh-Score bietet der ALBI-Grade/Score, auch bekannt als Albumin-Bilirubin-Index, der erstmals in der Studie von Johnson et al. im Jahr 2014 vorgeschlagen wurde. Dieses Bewertungssystem basiert auf den Serumwerten von Albumin und Bilirubin und ermöglicht eine präzisere und objektivere Beurteilung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. HCC auf dem Boden einer zirrhotischen Lebererkrankung (103). Insgesamt lassen sich drei ALBI-Grade (I-III) unterscheiden, wobei ein niedrigerer ALBI-Grad mit einer besseren Leberfunktion und günstigeren Prognose assoziiert ist (103). In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine ALBI-basierte BCLC-Klassifikation eine ähnliche prognostische Gesamtleistung erzielen konnte, wie eine Child-Pugh-basierte Klassifikation (104). Es existiert somit Evidenz, dass der ALBI-Grad für die Einschätzung der Leberfunktion im Rahmen der BCLC-Klassifikation bei Patienten mit HCC generell berücksichtigt werden sollte (103,105). Darüber hinaus kann der ALBI-Grad auch als prognostischer Faktor für nicht leberbedingte maligne und benigne Erkrankungen dienen (106).

Ein weiteres Bewertungssystem zur Objektivierung der Leberfunktion bei Lebererkrankungen ist der MELD-Score (Model for End-Stage Liver-Disease), welcher auf den vier klinischen Laborparametern Billirubin, INR, Serumkreatinin und Serumnatrium basiert (labMELD). Mit Hilfe des labMELD-Scores kann die Dringlichkeit einer LTx bestimmt werden und somit eine Priorisierung der Patienten vor dem Hintergrund eines reduzierten Organangebots erfolgen (107,108).

1.7 Chirurgische und radiologisch-interventionelle Therapieoptionen des HCCs

Die vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten für ein HCC umfassen sowohl kurative als auch palliative Ansätze und sollen nach Diagnosestellung und Tumor-Staging gemäß der S3-Leitlinie in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert und beschlossen werden (73).

Wird ein HCC im Frühstadium erkannt, stehen verschiedene lokale Behandlungsoptionen zur Verfügung, darunter chirurgische Resektion, LTx, Radiofrequenz- (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) (109). Häufig wird ein HCC jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, in denen kurative Behandlungen nicht mehr wirksam sind. In solchen Fällen können palliative Therapieansätze wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine systemische Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) die Lebensqualität verbessern und das OS verlängern.

Die Entscheidung für eine Behandlungsstrategie, sei es eine Lebertransplantation, eine lokale Therapie, TKIs oder ICIs, hängt vom Stadium der Erkrankung, dem Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen und den individuellen Patientenfaktoren (ECOG sowie Lebersynthesefunktion) ab (110,111).

Die jeweiligen Therapiestrategien in Abhängigkeit von der BCLC-Klassifikation, basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EASL und American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (63,86), sind in Abbildung 4 (96) veranschaulicht und werden im weiteren Verlauf näher erläutert.

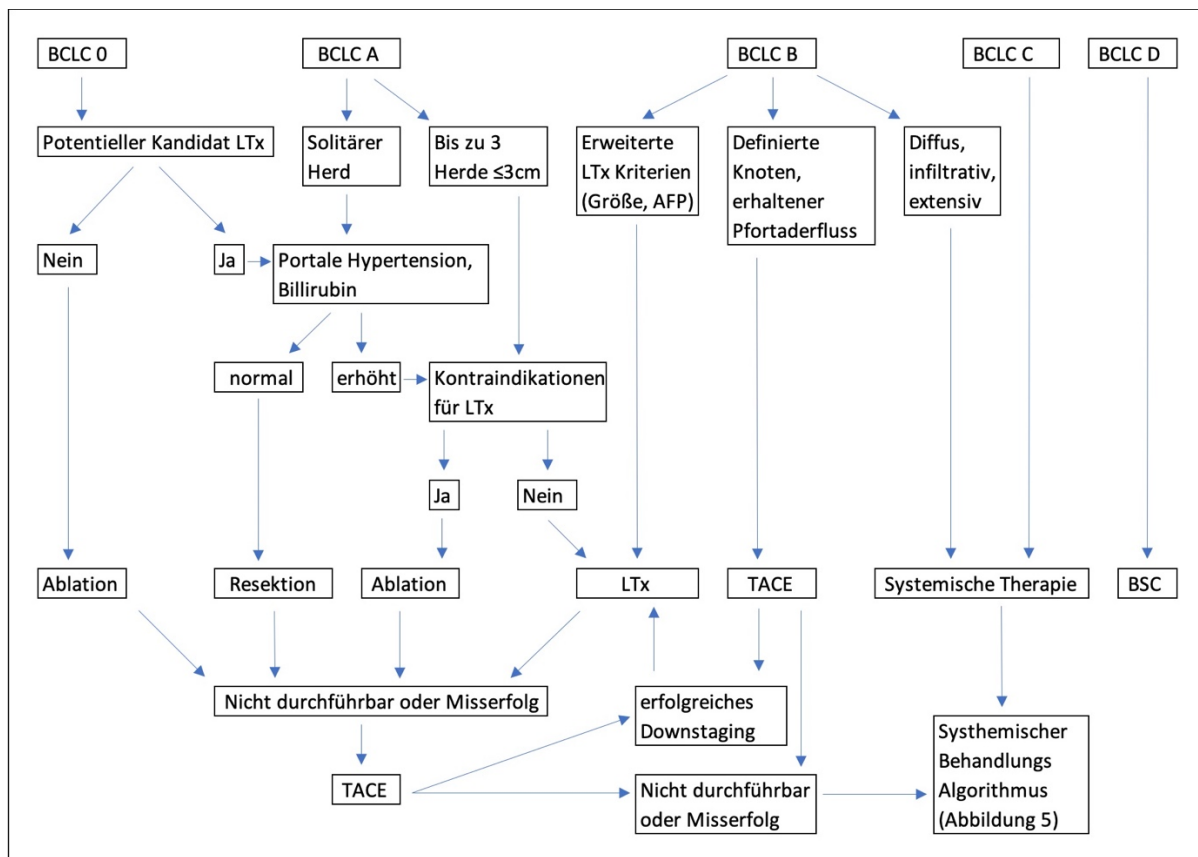


Abbildung 4: BCLC-Stadium abhängige Therapieoptionen des HCCs (96)

1.7.1 Chirurgische Therapieverfahren

Die chirurgischen Therapieansätze für ein HCC umfassen die Resektion und die Lebertransplantation (LTx). Eine Resektion ist typischerweise in den HCC-Frühsstadien möglich, insbesondere in den BCLC-Stadien 0 und A, in denen der Tumor lokal begrenzt ist und keine klinischen Symptome aufweist und die Leberfunktion erhalten ist (112). Demnach ist eine Resektion bei singulären Tumoren ohne Gefäßinvasion in der Leber sowie bei zusätzlich erhaltener Leberfunktion indiziert. Für die Option der LTx müssen die sogenannten Mailand-Kriterien (eine Läsion < 5cm oder bis zu 3 Läsionen < 3cm, keine Gefäßinvasion, keine Metastasen) berücksichtigt werden. Ein "Bridging" zur Transplantation mittels interventionellen Verfahren ist auf der Warteliste möglich und empfohlen (113).

Eine chirurgische Resektion wird immer bei Möglichkeit einer R0-Resektion und erhaltener Leberfunktion empfohlen (S3-LL) (73). Eine Metaanalyse zur Langzeitüberlebensrate von Patienten nach chirurgischer Resektion ergab eine berechnete 1-Jahres Überlebensrate von 89% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56% (114), jedoch sind die Rezidivraten nach 5 Jahren mit 50-70% vergleichsweise hoch (113,115).

Eine Alternative zur Resektion bietet die LTx mit oft besseren kurativen Langzeitdaten und geringeren Rezidivraten. In einer multizentrischen Studie aus den USA lagen die 10-Jahres-Rezidivraten nach einer LTx bei Patienten, die die Mailand Kriterien erfüllten, unter 15% (116). Allerdings muss bei einer LTx oftmals mit längeren Wartezeiten für ein geeignetes Spenderorgan gerechnet werden (117).

Angesichts der zunehmenden Prävalenz der MASLD nimmt auch die Therapie einer MASH einen größeren Stellenwert ein und ist inzwischen weltweit zu einer der Hauptindikationen für eine LTx bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen geworden (118,119). Für Patienten mit einer geschätzten Wartezeit von mindestens sechs Monaten für ein geeignetes Organ empfiehlt sich während dieser Zeit eine Überbrückungstherapie (Bridging), um das Risiko eines Tumorprogresses zu minimieren. Als Bridging Maßnahme kann abhängig von der Tumorgroße und der Leberfunktion die TACE, lokalablativ Verfahren wie die RFA, oder eine chirurgische Resektion zum Einsatz kommen. (120). Bei Kontraindikationen steht zudem mit der Hochpräzisionsradiotherapie (SBRT) eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung (121). Auch die chirurgische Resektion eröffnet als sogenannte Downstaging Konversionstherapie bei einem anfänglich inoperablen Stadium neue Behandlungsoptionen. Studien haben gezeigt, dass bei gut ausgewählten Patienten mit fortgeschrittenem HCC auf diese Weise gute Langzeitergebnisse erzielt werden können (122,123). Eine große Herausforderung besteht hierbei allerdings darin, entsprechende Kriterien für geeignete Patienten festzulegen sowie die Parameter zur Bestimmung einer erfolgreichen Konversionstherapie zu definieren (124).

Absolute Kontraindikationen für eine LTx stellen hingegen extrahepatische Tumormanifestationen (5-Jahres-Überlebensraten von 22%) oder makrovaskuläre Gefäßinvasionen (5-Jahres-Rezidivraten von 75%) dar (125,126). Zudem sollte bei Patienten mit AFP-Werten über 1000 ng/ml eine Transplantationsindikation nur mit neoadjuvanter Therapie gestellt werden (73).

1.7.2 Radiologisch-interventionelle, lokalablativ Verfahren

Es gibt verschiedene lokalablativ Verfahren, deren Gemeinsamkeit darin besteht, den Tumor lokal zu infiltrieren und zu zerstören, während das umgebende gesunde Gewebe weitestgehend geschont wird. Zu den gängigsten Verfahren gehören die Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation (MWA), perkutane Ethanol-Injektion (PEI) oder die irreversible Elektroporation (IRE) (127). Entsprechend den Empfehlungen der EASL gelten thermische Ablationsverfahren wie RFA und MWA als kurative Erstlinientherapie für Patienten im BCLC-

Stadium 0 oder A, die nicht für eine Resektion oder LTx in Frage kommen (86). Hierbei wird mittels perkutaner Sonde oder mittels Laparoskopie eine hochfrequente elektrische Energie (RFA) bzw. Mikrowellen (MWA) in den Tumor geleitet, um diesen gezielt durch thermische Energie zu zerstören. Eine Metaanalyse ergab für die perkutane Ablation keinen signifikanten Unterschied zwischen RFA und MWA hinsichtlich Komplikationen, Rezidivrate oder OS (128). Bei einer Tumorgöße von maximal 3cm Durchmesser konnte für die ablativen Verfahren in mehreren Studien ähnliche Ergebnisse erzielt werden, wie bei einer chirurgischen Resektion. Aufgrund ihres minimalinvasiven Charakters sind sie daher bei Tumoren dieser Größe, insbesondere bei eingeschränkter Leberfunktion und/oder portaler Hypertension, der chirurgischen Resektion vorzuziehen (129–131).

Bei singulären Tumoren mit einer Größe von weniger als 2cm Durchmesser kann die PEI eine zusätzliche, effektive Alternative bieten (86,132). Die RFA sollte jedoch bei Fehlen von Kontraindikation den Vorzug gegenüber der PEI erhalten (133). Eine Metaanalyse konnte bezüglich Überlebensrate und lokaler Tumorkontrolle bei Patienten mit guter Leberfunktion im HCC-Frühestadium eine Überlegenheit der RFA im Vergleich zur PEI bestätigen (134).

Die IRE beruht im Gegensatz zu thermischen Ablationsverfahren nicht auf Hitzeeinwirkung, sondern auf der Aussendung elektrischer Impulse. Dadurch entstehen in der Zellmembran Nanoporen, die den Homöostase-Mechanismus stören und somit die Apoptose eingeleitet wird (135). Die IRE konnte bereits in zahlreichen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse erzielen, jedoch fallen die Prognosen im Vergleich zur RFA hinsichtlich Tumorwachstum und Rezidivraten nach wie vor weniger günstig aus (136).

1.7.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die TACE macht sich die Hypervaskularität des HCCs zu nutze. Sie zielt darauf ab, durch die gezielte intraarterielle Injektion von Chemotherapeutika direkt in die Tumor-versorgenden Gefäße mit anschließender Blockade seiner Blutversorgung, den Tumor zu zerstören und das Tumorwachstum zu hemmen. Diese Technik kombiniert die zytotoxische Wirkung der Chemotherapie mit der Ischämie-induzierten Nekrose durch die Embolisation, was zu einer synergistischen Tumorzellnekrose führt (137). Man unterscheidet die Konventionelle TACE (cTACE) von der Drug-Eluting-Bead TACE (DEB-TACE) (138). Bei der konventionellen TACE werden Chemotherapeutika, meist Doxorubicin oder Cisplatin, mit einem Trägermaterial (Lipiodol) vermischt und über die Arterie, die den Tumor versorgt, direkt in den Tumor injiziert. Anschließend wird die Blutzufuhr zum Tumor durch Embolisation blockiert,

wodurch das Tumorwachstum verringert wird und das Tumorgewebe nekrotisiert (139,140). Bei der DEB-TACE werden kleine Mikrosphären verwendet, welche das Chemotherapeutikum tragen und ebenfalls direkt in die Tumorarterie injiziert werden, um nach der Embolisation eine gezielte und kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe zu ermöglichen (140,141).

Gemäß der EASL Guideline und der deutschen S3-Leitlinie kann die TACE bei Patienten im intermediären BCLC-Stadium B als palliative Standardtherapie eingesetzt werden, sofern keine kurativen Behandlungsoptionen einen Therapieerfolg gewährleisten können und eine erhaltene Leberfunktion vorliegt (73,86). Dieses Stadium umfasst jedoch eine heterogene Patientengruppe mit unterschiedlicher Tumorlast, Leberfunktion oder Ätiologie, weshalb nicht alle Patienten in gleichem Maße von einer TACE profitieren und eine Therapieentscheidung nach Ausschluss der Kontraindikationen sorgsam evaluiert werden sollte (142). Demnach wird sowohl eine erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh B bis 7 Punkte), als auch ein guter Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2) vorausgesetzt. Extrahepatische Metastasen oder mikrovaskuläre Pfortader Invasionen stellen eine Kontraindikation für eine TACE dar (86,143).

Bei weniger als 8 HCC-Herden zwischen 3cm und 5cm Durchmesser wird vor einer Thermoablation (RFA/MWA) eine TACE empfohlen (73,144). Auch die TACE kann als Bridging-Verfahren für Patienten vor einer LTx angewendet werden, wobei 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 59-93% erzielt werden können (145).

1.8 Systemische Therapieoptionen bei fortgeschrittenem HCC

Für Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC Stadium C) gab es lange Zeit keine erfolgsversprechende systemische Therapieoption, da sich das HCC gegenüber herkömmlichen Chemo- und Strahlentherapien resistent zeigt (146). In den 2000er Jahren rückten vermehrt zielgerichtete Therapien in den Fokus. Sorafenib wurde als erstes Medikament auf der Basis der Phase-III Studie (SHARP, NCT00105443) zugelassen, in welcher eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem HCC gegenüber einer Therapie mit Placebo gezeigt werden konnte (147). Im Verlauf wurden weitere zielgerichtete Substanzen für die Erstlinien und Zweitlinientherapie entwickelt und in Phase-III Studien getestet, darunter Regorafenib (RESOURCE, NCT01774344), Lenvatinib (REFLECT, NCT01761266) und Cabozantinib (CELESTIAL, NCT01908426), welche ebenfalls eine signifikante Verbesserung des medianen OS von Patienten mit fortgeschrittenem HCC zeigten (148–150).

Mit der Einführung von Kombinationstherapien aus monoklonalen Antikörpern (duale Immuncheckpointblockade bzw. kombinierte VEGF-/PD-L1-Blockade) haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem HCC zuletzt deutlich erweitert und die Ansprechraten verbessert. Darüber hinaus konnte in den zulassungsrelevanten Studien nochmals eine signifikante Verbesserung des OS demonstriert werden. Insbesondere die Kombinationen aus Atezolizumab plus Bevacizumab (IMbrave150, NCT04102098) und Tremelimumab plus Durvalumab (HIMALAYA, NCT03298451) haben verbesserte Überlebenszeiten gezeigt und sind Standard in der Erstlinientherapie für Patienten, bei denen keine Kontraindikationen vorliegen und die weder für chirurgische Therapieoptionen noch für interventionelle Verfahren geeignet sind (97,98,151). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt angesichts dieser Entwicklungen in ihrer aktuellen Version eine Sequenztherapie (Abbildung 5) für die Erst- und Zweitliniensystemtherapie. Diese umfasst eine individualisierte Behandlung innerhalb der zugelassenen Indikationen und berücksichtigt zudem weitere Faktoren wie den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder einer Tumorprogression. Demnach sollte zur Erstlinientherapie ATEZO/BEV, Tremelimumab/Durvalumab, Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden. Sorafenib kann in jeder Behandlungslinie des HCCs innerhalb des Labels angeboten werden. Nach Tumorprogress unter Sorafenib kann im Rahmen einer Sequenztherapie eine Behandlung mit Regorafenib, Cabozantinib sowie Ramucirumab erfolgen (73). Bei Progress unter Lenvatinib muss formal zunächst eine Behandlung mit Sorafenib erfolgen, bevor eine Therapie mit Regorafenib, Cabozantinib oder Ramucirumab zulassungskonform eingesetzt werden kann. Bezüglich der optimalen Sequenztherapie nach Progress unter ATEZO/BEV oder Tremelimumab/Durvalumab besteht aktuell wenig Evidenz. Dies ist Gegenstand aktueller Real-World-Studien (73).

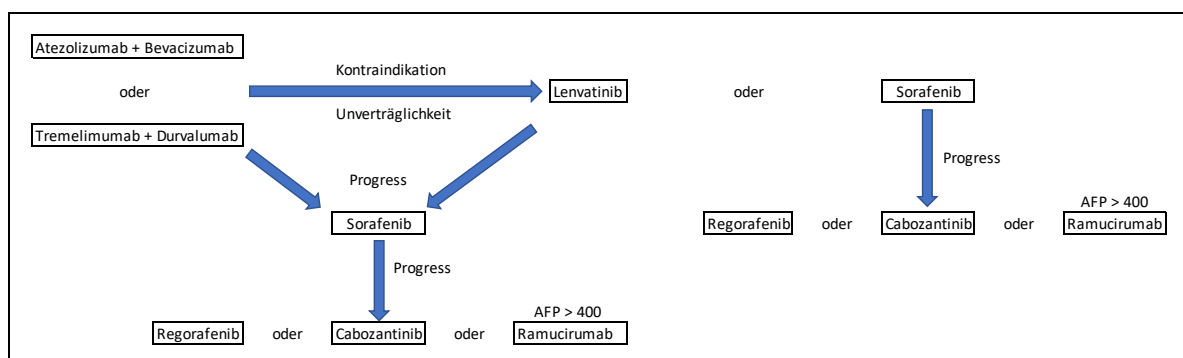


Abbildung 5: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen, gemäß S3-Leitlinie (73)

Neben den etablierten Behandlungsoptionen werden derzeit auch neue Therapieansätze in klinischen Studien geprüft. Ein vielversprechender Ansatz wird in der CheckMate 9DW-Studie (NCT04039607) untersucht, in der die Kombination aus Nivolumab, einem PD-1-Inhibitor, und Ipilimumab, einem CTLA-4-Inhibitor, bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC getestet wird. Diese Therapie zielt darauf ab, durch die gleichzeitige Blockade mehrerer ICIs eine verstärkte Antitumor-Immunantwort zu erzeugen (152). Auch die MORPHEUS-Liver-Studie (NCT04524871) erforscht neue immunonkologische Kombinationstherapien für das HCC. Neben Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor) und Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) wird auch Tiragolumab getestet, ein TIGIT-Inhibitor, der die Immunantwort verstärken soll (153). Die LEAP-002-Studie (NCT03713593) hingegen vergleicht die Kombination von Lenvatinib (Multikinase-Inhibitor) und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitor) mit der Lenvatinib-Monotherapie, um die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung zu prüfen (154).

1.8.1 Medikamentöse Therapieoptionen in der Erstlinientherapie des HCCs (BCLC Stadium C)

1.8.1.1 Atezolizumab plus Bevacizumab

Atezolizumab und Bevacizumab sind monoklonale Antikörper mit unterschiedlichen therapeutischen Zielstrukturen und -funktionen. Die Kombinationstherapie wirkt durch die Hemmung von PD-L1 (Atezolizumab) sowie dem Wachstumsfaktor VEGF-A (Bevacizumab) und zielt darauf ab, die Tumorangiogenese zu blockieren und gleichzeitig das körpereigene Immunsystem gegen den Tumor zu aktivieren (155,156). 2020 wurde in der Phase-III Studie IMbrave150 (NCT04102098) erstmalig die Kombinationstherapie ATEZO/BEV für die Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-resektablem HCC untersucht. In der Erstanalyse wurde dabei im Vergleich zu Sorafenib ein signifikant längeres 1-Jahres-Überleben (67,2 % vs. 54,6%) und ein längeres medianes Progressionsfreies Überleben (PFS) (6,8 Monate vs. 4,3 Monate) demonstriert (151). Aktualisierte Daten der IMbrave150 nach einem medianen Follow-up Zeitraum von 15,6 Monaten konnten die Ergebnisse der Erstanalyse bestätigen. So zeigte sich in der ATEZO/BEV-Gruppe im Vergleich zur Sorafenib-Gruppe ein um 5,8 Monate verlängertes medianes OS (19,2 Monate vs. 13,4 Monate) (97). Eine deutsche „Real World“ Studie demonstrierte im Vergleich zur IMbrave150 Studie vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Therapieverträglichkeit und Einfluss der Leberfunktion (157). Basierend auf diesen Daten empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie sowie die internationalen

Leitlinien die Kombination mit ATEZO/BEV für Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) und einem BCLC-Stadium B-C (73). Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Stadium Child-Pugh B liegen aktuell nur retrospektive Daten vor, wobei eine retrospektive Analyse eine ähnliche Verträglichkeit für Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A verglichen mit Patienten und Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B zeigte. Abhängig von der Leberfunktion zeigte sich sowohl das mediane OS (16,8 Monate vs. 6,7 Monate; $p < 0,0003$) als auch das mediane PFS (7,6 Monate vs. 3,4 Monate; $p < 0,03$) statistisch signifikant reduziert (158).

ATEZO wird in einer Dosierung von 1200mg und BEV in einer Dosierung von 15mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen intravenös verabreicht (151). Sofern Unverträglichkeiten auftreten oder ein Tumorprogress festgestellt wird, sollte die Therapie auf Lenvatinib oder Sorafenib umgestellt werden (73). Mögliche Kontraindikationen für die Therapie mit ATEZO/BEV sind neben der Unverträglichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe eine vorliegende Autoimmunerkrankung oder unbehandelte bzw. unvollständig behandelte Ösophagus- oder Magenvarizen mit einem erhöhtem Blutungsrisiko. Die häufigsten Nebenwirkungen, die hauptsächlich auf die VEGF-Hemmung durch BEV zurückzuführen sind, umfassen Bluthochdruck (31,0%), Blutungen (25,2%) und Proteinurie (21,3%) (151).

1.8.1.2 Tremelimumab plus Durvalumab

Die Kombinationstherapie aus Tremelimumab und Durvalumab wurde im Rahmen der HIMALAYA-Studie (NCT03298451) im Vergleich zu Sorafenib untersucht und stellt eine weitere Möglichkeit der Erstliniensystemtherapie beim HCC dar. Das Infusionsschema STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab), mit einer einzelnen hohen Dosis Tremelimumab (300mg) und einer regelmäßigen Dosis Durvalumab (1500mg alle 4 Wochen) konnte dabei im Vergleich zu Sorafenib die besten Ergebnisse erzielen. Das mediane OS in der STRIDE-Gruppe war mit 16,4 Monaten statistisch signifikant besser als in der Sorafenib-Gruppe mit 13,8 Monaten. Auch die Überlebensraten nach 18 bzw. 36 Monaten waren für Tremelimumab/Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib signifikant besser (49% vs. 43%; 31% vs. 20%). Die Durvalumab-Monotherapie erwies sich zudem als nicht unterlegen gegenüber Sorafenib, erreichte jedoch keine statistische Überlegenheit ($p = 0,067$). (98). Auf Grundlage dieser Studienergebnisse erfolgte durch die European Medicines Agency (EMA) auch die Zulassung der Durvalumab-Monotherapie, insbesondere in Fällen, in denen Kontraindikationen gegen eine doppelte Immuncheckpoint-Blockade bestehen (159,160).

Tremelimumab ist ein monoklonaler Antikörper, der auf die Hemmung des Immun-Checkpoint-Rezeptors CTLA-4 abzielt, während Durvalumab ein monoklonaler Antikörper ist, der den Immun-Checkpoint-Rezeptor PD-L1 blockiert (161). Im Gegensatz zur ATEZO/BEV-Therapie hemmt die Kombinationstherapie Tremelimumab/Durvalumab somit nicht den VEGF, wodurch das Risiko BEV-abhängiger Nebenwirkungen, insbesondere hypertensive Entgleisungen sowie gastrointestinale Blutungen ausbleibt (162). Jedoch treten durch die doppelte Immuncheckpoint-Blockade mit Tremelimumab und Durvalumab im Vergleich zu ATEZO/BEV häufiger Checkpoint-assoziierte Nebenwirkungen auf. Die Gegenüberstellung der HIMALAYA-Studie mit der IMbrave150-Studie zeigt dabei insbesondere eine erhöhte Häufigkeit von Diarrhö (27% vs. 11%), Juckreiz (23% vs. 14%), Hautausschlag (22% vs. 10%), Appetitminderung (17% vs. 12%) oder Fatigue (17% vs. 16%) (97,98).

1.8.1.3 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein TKI und wirkt durch Inhibition der Aktivität diverser Tyrosinkinasen, einschließlich VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , RET und KIT, wodurch das Tumorwachstum und die Tumorangiogenese inhibiert wird. Die Zulassung von Lenvatinib erfolgte auf Basis der positiven Ergebnisse der REFLECT-Studie (NCT01761266), einer randomisierten, multizentrischen Phase-III Studie. In der REFLECT-Studie wurde bei Patienten mit nicht-resezierbarem HCC in der Erstlinientherapie der Einsatz von Lenvatinib gegen Sorafenib verglichen. Die Studie demonstrierte mit einem medianen OS von 13,6 Monaten eine Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib im Vergleich zu Sorafenib (medianes OS: 12,3 Monate). Weiterhin zeigte sich ein signifikant verlängertes medianes PFS für die Therapie mit Lenvatinib (8,9 Monate vs. 3,7 Monate). Basierend auf den Daten der REFLECT-Studie wurde Lenvatinib 2018 für die Erstliniensystemtherapie des fortgeschrittenen HCCs für therapie-naive Patienten zugelassen. Die übliche Dosierung von Lenvatinib beträgt abhängig vom Körpergewicht einmal täglich 12 mg (Körpergewicht ≥ 60 kg) oder 8 mg (Körpergewicht < 60 kg) und wird oral verabreicht. Die Dosierung kann je nach individuellem Patientenprofil und Verträglichkeit angepasst werden (149). Die Kombinationstherapie von Lenvatinib mit ICIs wie Pembrolizumab oder Nivolumab eröffnet zudem neue Perspektiven in der Behandlung des fortgeschrittenen HCCs. Als Grundlage des Wirkmechanismus werden synergistische Effekte beider Substanzklassen in Betracht gezogen. Kombinationstherapie aus TKI sowie ICIs sind aktuell Gegenstand mehrerer klinischer Studien der Phasen I bis III (163,164). Die Phase-III Studie LEAP-002 (NCT03713593) untersuchte die Kombination von Lenvatinib mit

Pembrolizumab im Vergleich zur Lenvatinib-Monotherapie und zeigte hinsichtlich des mOS vielversprechende Ergebnisse (21,2 Monate vs. 19,0 Monate), jedoch ohne statistische Signifikanz (154). Auch die Phase-II Studie IMMUNIB (NCT03841201) lieferte vielversprechende Ergebnisse für die Kombination von Lenvatinib mit Nivolumab, insbesondere in Bezug auf die antitumorale Aktivität bei gleichzeitig akzeptablem Toxizitätsprofil, mit einer objektiven Ansprechrate von etwa 28 %. Dennoch bedarf es weitere Studien zur Bestätigung dieser ersten klinischen Daten (165).

Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Lenvatinib stellt ein zusätzliches relevantes klinisches Problem dar und ist Gegenstand intensiver Forschung, da der zugrundeliegende molekulare Resistenz-Mechanismus noch unklar ist (166).

1.8.1.4 Sorafenib

Die Einführung des TKIs Sorafenib gilt als Meilenstein in der Behandlung des fortgeschrittenen HCCs und hat die Therapie revolutioniert. Die zulassungsrelevante SHARP-Studie (NCT00105443), wurde unter der Leitung von Llovet et al. im Jahre 2008 publiziert. In dieser randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC zeigte sich für den Sorafenib-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zum Placebo-Arm. Das mediane OS stieg von 7,9 Monaten in der Placebo-Gruppe auf 10,7 Monate in der Sorafenib-Gruppe, was einer relativen Risikoreduktion von 31% entspricht (Hazard Ratio HR 0,69; $p < 0,001$) (147).

Sorafenib wirkt durch Inhibition unterschiedlicher Signalwege, einschließlich des RAS/RAF/MEK/ERK Signalweges, sowie Signalkaskaden welche den VEGFR und PDGFR α adressieren. Dies führt durch eine komplexe Interaktion der genannten Signalwege zu einer Inhibition von Tumorwachstum, Angiogenese und Metastasierung (167). Die empfohlene Dosierung von Sorafenib beträgt 400 mg oral zweimal täglich. Eine regelmäßige Überwachung der Patienten ist erforderlich, um mögliche Nebenwirkungen wie Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhö, Fatigue und Hypertonie zu erkennen und zu behandeln (147,168). Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll nach einem Tumorprogress oder einer Unverträglichkeit unter Therapie mit ATEZO/BEV oder Tremelimumab/Durvalumab eine weitere Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib evaluiert werden, wobei hierfür bisher entsprechende klinische, randomisierte Phase-III Studien fehlen. Für Patienten nach Therapie mit Sorafenib stehen zusätzlich weitere Systemtherapien in der Zweitlinientherapie zur Verfügung, für welche eine wissenschaftliche

Evidenz aus großen randomisierten Phase-III Studien existiert und welche im Folgenden genauer erläutert werden (73).

1.8.2 Medikamentöse Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie

1.8.2.1 Regorafenib

Die Wirkungsweise des TKIs Regorafenib beruht auf der Hemmung verschiedener Signalwege, darunter die TKI-Rezeptoren VEGFR, FGFR und PDGFR α , cKIT und RET sowie der nachfolgenden Signaltransduktionskaskaden. Auf Basis der Daten der RESORCE-Studie (NCT01774344), einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III Studie aus dem Jahr 2017, erfolgte die Zulassung von Regorafenib für Patienten mit fortgeschrittenem HCC und Vorbehandlung mit Sorafenib. In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des OS sowie PFS für den Einsatz von Regorafenib gegenüber Placebo. Das mediane OS zeigte sich von 7,8 Monaten unter Placebo auf 10,6 Monate unter Regorafenib (HR 0,62; $p < 0,001$) statistisch signifikant verlängert (148).

1.8.2.2 Cabozantinib

In der CELESTIAL-Studie (NCT01908426) wurde die Wirksamkeit von Cabozantinib, einem weiteren TKI, untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem HCC, welche zuvor eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten. Die Ergebnisse der CELESTIAL-Studie zeigten für Cabozantinib im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen im Hinblick auf das OS und PFS. Das mediane OS zeigte sich von 8,0 Monaten unter Placebo auf 10,2 Monate unter Cabozantinib statistisch signifikant verlängert (HR 0,76; $p < 0,001$). Das mediane PFS unter Cabozantinib-Therapie zeigte sich um 3,3 Monate verlängert (5,2 Monate vs. 1,9 Monate; HR 0,44; $p < 0,001$). Zu den häufigsten Nebenwirkungen, vor allem in der Cabozantinib-Gruppe, zählten das Hand-Fuß-Syndrom (17% vs. 0%), Bluthochdruck (16% vs. 2%) und Fatigue (10% vs. 4%) (150).

In die CELESTIAL Studie wurden primär Patienten mit Leberzirrhose sowie Leberfunktion im Stadium Child-Pugh A eingeschlossen. In einer retrospektiven Analyse der CELESTIAL-Studie zeigte sich für Patienten ($n=73$), welche 8 Wochen nach Therapiebeginn eine Verschlechterung der Leberfunktion in das Stadium Child-Pugh B entwickelten, ebenfalls ein Benefit einer Therapie mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo. Es zeigte sich für dieses Subkollektiv ebenfalls ein verbessertes medianes OS (8,5 Monate vs. 3,8 Monate; HR 0,32).

Eine klare Empfehlung für den Einsatz von Cabozantinib bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion existiert aktuell nicht. Diesbezüglich sollten die Ergebnisse weiterer prospektiven Studien abgewartet werden, um weitere Rückschlüsse auf Tolerabilität und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B zu erhalten (169).

1.8.2.3 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen VEGFR-2, welcher in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-III Studie (REACH-2, NCT02435433) untersucht wurde. Diese Studie untersuchte die Effektivität von Ramucirumab gegenüber von Placebo bei Patienten mit AFP-Werten über 400 ng/ml nach Progression unter Sorafenib-Therapie. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich dabei sowohl ein signifikant verlängertes medianes OS (8,5 Monate vs. 7,3 Monate; HR 0,71; $p=0,0199$) als auch PFS (2,8 Monate vs. 1,6 Monate; HR 0,452; $p<0,0001$) (170). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde Ramucirumab zur Behandlung des fortgeschrittenen HCCs mit AFP-high Status (AFP > 400 ng/ml) sowie nach Vorbehandlung mit Sorafenib zugelassen und durch die aktuelle S3-Leitlinie empfohlen (73).

1.9 Hintergrund und Fragestellung

Bei der Behandlung und Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem HCC spielt die Leberfunktion eine entscheidende Rolle. Sowohl in der IMbrave150-Studie (ATEZO/BEV) als auch der REFLECT-Studie (Lenvatinib) wurden jedoch ausschließlich Patienten mit Child-Pugh A eingeschlossen (97,149). Die Therapie eines HCCs steht zudem vor der Herausforderung, verschiedene Ätiologien effektiv zu behandeln, wobei insbesondere die zunehmende Prävalenz der MASLD/MASH verstärkt in den Fokus rückt (48,50). Im Klinischen Alltag weisen jedoch viele HCC-Patienten eine eingeschränkte Leberfunktion auf, und zudem berücksichtigen internationale klinische Praxisleitlinien nicht die zugrunde liegende Ätiologie.

Ziel dieser Arbeit war es daher, durch eine retrospektive Analyse von Patientendaten aus der alltäglichen klinischen Praxis einen umfassenden Einblick hinsichtlich Therapieansprechen und Therapieeffektivität von ATEZO/BEV im Vergleich zu Lenvatinib in der Erstlinientherapie des HCCs zu gewinnen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive Datenanalyse erfasst und analysiert die Therapieverläufe von Patienten mit fortgeschrittenem HCC, welche zwischen Dezember 2018 und Juli 2023 in der gastroenterologisch-onkologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik der Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg entweder mit ATEZO/BEV oder mit Lenvatinib behandelt wurden. Die Analyse erfolgt zunächst getrennt für ATEZO/BEV und Lenvatinib. Im Anschluss erfolgt mittels Propensity Score Matching (PSM) ein direkter Vergleich zwischen den beiden Behandlungsoptionen, um potenzielle Prädiktoren für das Therapieansprechen zu evaluieren und eine umfassende Einsicht in die Wirksamkeit der beiden Therapien zu gewinnen.

Die Patientendaten für Lenvatinib im Zeitraum von Dezember 2018 bis Mai 2020 wurden bereits detailliert analysiert (171). Für die vorliegende Studie wurden diese Daten erneut als Ausgangspunkt herangezogen und bis zum neuen Studienzeitraum aktualisiert.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasst 107 Patienten mit fortgeschrittenem HCC, welche im Zeitraum von Dezember 2018 bis einschließlich Juli 2023 in der gastroenterologischen-onkologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg für eine Systemtherapie mit ATEZO/BEV oder Lenvatinib evaluiert wurden.

8 Patienten begannen eine entsprechende Therapie extern, bei 5 Patienten wurde sich auf Patientenwunsch hin gegen eine Therapie entschieden und 2 Patienten erhielten mit Sorafenib eine alternative Systemtherapie. Von den verbliebenen 92 Patienten erhielten 13 Patienten ATEZO/BEV oder Lenvatinib in der Zweitlinientherapie, sodass schlussendlich 79 Patienten in der Erstlinientherapie für die weitere Datenanalyse eingeschlossen wurden.

Für die PSM-Analyse wurden beide Patientenkohorten auf jeweils 21 Patienten reduziert.

2.3 Erhobene klinische Parameter

Die erhobenen Parameter umfassen neben Basisdaten wie Alter und Geschlecht, den Child-Pugh-Score und die BCLC-Klassifikation, um den Schweregrad der Lebererkrankung und das Tumorstaging zu dokumentieren. Für die Beurteilung der Leberfunktion wurde zusätzlich der

ALBI-Grad berechnet. Die AFP-Werte wurden erhoben, um potenzielle Biomarker-assoziierte Prognosen zu untersuchen.

Die Dokumentation der Vorbehandlungen umfasste operative Eingriffe wie Resektionen oder LTx sowie radiologische Verfahren wie RFA, MWA, IRE und TACE. Neben dem klinischen Untersuchungsbefund wurden zusätzliche Laborwerte wie Albumin, Bilirubin, Thrombozytenzahl, Quick-Wert und Kreatinin erfasst, um die Leberfunktion, die Hämostase und die Nierenfunktion zu erfassen. Um den allgemeinen Gesundheitszustand und die Belastbarkeit der Patienten zu berücksichtigen, wurden neben dem Körpergewicht der Patienten auch der ECOG PS und Karnofsky Status erhoben. Diese umfassende Datenerhebung ermöglichte eine detaillierte Analyse der verschiedenen Faktoren, die die Prognose und das Ansprechen auf die Behandlung bei Patienten mit HCC beeinflussen können.

2.4 Statistische Methoden

Zur Erfassung der geeigneten Patienten wurde zunächst das klinikinterne Patientenverwaltungsprogramm SAP nach Patienten gefiltert, die entweder die Kombinationstherapie ATEZO/BEV oder den TKI Lenvatinib erhalten haben. Anschließend wurden die Patientendaten in anonymisierter Form mit dem Programm Microsoft Excel 2022 (Microsoft Corporation) in eine externe Datenbank aufgenommen und bearbeitet. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 28.0.0.0 (IBM Corporation).

Die deskriptiven Statistiken wurden in Tabellen zusammengefasst und in Diagrammen visualisiert.

Für metrische Mittel wurden mediane Werte und Reichweiten angegeben. Die Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methoden durchgeführt. Das OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Therapiebeginn und dem Tod bzw. dem Ende des Follow-up der Patienten. Das PFS als Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn und dem Auftreten eines Tumorprogresses oder Todesfalls bzw. dem Ende des Follow-up der Patienten. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde als Signifikanz-Test der Log-Rank-Test herangezogen und P-Werte von $p < 0,05$ galten als statistisch signifikant. Alle statistischen Analysen wurden zweiseitig durchgeführt.

Zur Schätzung des Propensity Scores wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, wobei die ATEZO/BEV Gruppe als Zielvariable und die folgenden Kovariaten als Prädiktoren festgelegt wurden: Geschlecht, Alter, Child-Pugh Stadium, Ätiologie, ALBI-Grad, BCLC-

Klassifikation und AFP-Werte (über/unter 400 ng/ml). Vor und nach dem PSM wurden die Signifikanzwerte der Kovariaten sowie der Gesamtsignifikanzwert berechnet, um die statistische Signifikanz der Propensity Scores zu bewerten. Die Abgleichs Toleranz im PSM wurde auf 0,02 (=2%) festgelegt.

2.5 Ethikvotum

Im Rahmen der Dissertation wurde vor dem Beginn der Datenerhebung ein Ethikantrag gestellt und von der Ethikkommission der Universität Regensburg am 27.01.2023 mit der Nummer 23-3248-104 genehmigt.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdatensatz und Charakterisierung der Patientenkohorte

3.1.1 Kohorte I: Atezolizumab plus Bevacizumab

In Tabelle 2 sind die Charakteristika der beiden Patientenkohorten zusammengefasst. Von den 79 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten 45 Patienten ATEZO/BEV. Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn lag bei 65 Jahren ($\pm 8,5$). Der jüngste Patient war 51 Jahre alt und der älteste Patient war 84 Jahre alt. Davon waren 93% Männer (n=42) und 7% Frauen (n=3).

34 Patienten (76%) hatten eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A, wovon 24 Patienten (53%) einen Child-Pugh-Score von 5 Punkten und 10 Patienten (22%) einen Child-Pugh-Score von 6 Punkten aufwiesen. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B hatten 11 Patienten (24%). Hiervon hatten 6 Patienten (13%) einen Child-Pugh-Score von 7 Punkten, 2 Patienten (4%) einen Child-Pugh-Score von 8 Punkten und 3 Patienten (7%) einen Child-Pugh-Score von 9 Punkten.

Im Rahmen des Tumorstaging zeigte ein Patient in der Kontrastmittel-verstärkten Schnittbildgebung (CT oder MRT Befund) lediglich einen solitären Primärtumor $< 5\text{cm}$ (BCLC Stadium A3, 2%). Ein weiterer Patient zeigte eine lokal begrenzte Tumorerkrankung mit maximal 3 Primärherden $< 3\text{cm}$ (BCLC Stadium A4, 2%).

18 Patienten (40%) hatten ein multifokales HCC im BCLC Stadium B und bei 25 Patienten (56%) lag ein HCC im BCLC Stadium C mit zusätzlichen extrahepatischen Metastasen bzw. mit Makrogefäßinvasion (Pfortaderinvasion) vor.

In 16% (n=7) der Fälle war die Leberzirrhose viral bedingt, wobei 9% (n=4) auf Hepatitis B und 7% (n=3) auf Hepatitis C zurückzuführen waren. Bei 31% (n=14) der Patienten wurde die Leberzirrhose durch chronischen Alkoholkonsum verursacht, während 24% (n=11) auf eine MASLD/MASH zurückzuführen waren.

Bei 16% (n=7) der Patienten war die Ursache der Leberzirrhose unbekannt, während 9% (n=4) der Patienten ein HCC auf dem Boden einer nicht-zirrhatischen Leber entwickelten. Jeweils 1 Patient (2%) entwickelte ein HCC aufgrund einer Hämochromatose bzw. eines Alpha-1 Antitrypsinmangels.

		Atezolizumab + Bevacizumab n = 45		Lenvatinib n = 34	
Alter (Jahre)		65 ± 8,5 (51-84)		68 ± 12,1 (30-85)	
Geschlecht (m/w)		42/3 (93% m)		32/2 (94% m)	
Child-Pugh Klassifikation					
Child-Pugh A		34	75,56%	13	38,24%
5 Punkte		24	53,33%	4	11,76%
6 Punkte		10	22,22%	9	26,47%
Child-Pugh B		11	24,44%	18	52,94%
7 Punkte		6	13,33%	7	20,59%
8 Punkte		2	4,44%	5	14,71%
9 Punkte		3	6,67%	6	17,65%
Child-Pugh C		0	0,00%	3	8,82%
BCLC-Klassifikation	A3	1	2,22%	0	0,00%
	A4	1	2,22%	0	0,00%
	B	18	40,00%	15	44,12%
	C	25	55,56%	17	50,00%
	D	0	0,00%	2	5,88%
Metastasen/ Gefäßinvasion	Ja	25	55,56%	18	52,94%
	Nein	20	44,44%	16	47,06%
ECOG PS	0	29	64,44%	9	26,47%
	1	12	26,67%	17	50,00%
	2	4	8,89%	8	23,53%
	3	0	0,00%	0	0,00%
Vorbehandlungen	Resektion	14	31,11%	5	14,71%
	TACE	17	37,78%	18	52,94%
	RFA	9	20,00%	3	8,82%
	MWA	10	22,22%	9	26,47%
	IRE	2	4,44%	4	11,76%
	LTX	1	2,22%	0	0,00%
	keine	13	28,89%	14	41,18%
ALBI-Grade	Grade 1	10	22,22%	0	0,00%
	Grade 2	24	53,33%	18	52,94%
	Grade 3	11	24,44%	16	47,06%
AFP Mittelwert (ng/ml)		8798,94	± 21249,80	5571,03	± 10121,60
AFP Median (ng/ml)		208		279,4	
AFP < 400		23	51,11%	18	52,94%
AFP > 400		20	44,44%	16	47,06%
unbekannt		2	4,44%	0	0,00%
Bilirubin (mg/dl)		1,33	± 1,09	1,66	± 2,04
Albumin (g/l)		37,60	± 5,01	29,69	± 5,19
Quick-Wert (%)		85,11	± 13,98	82,71	± 17,65
Thrombozyten (/nl)		180,33	± 110,38	193,09	± 118,68
Kreatinin (mg/dl)		0,97	± 0,32	0,98	± 0,42
Aszites (n)		8	17,78%	17	50,00%
Ösophagus Varizen	keine	20	44,44%	22	64,71%
	1°	14	31,11%	6	17,65%
	2°	8	17,78%	3	8,82%
	unbekannt	3	6,67%	3	8,82%
Ätiologie der Leberzirrhose					
Viral		7	15,56%	6	17,65%
Hepatitis B		4	8,89%	3	8,82%
Hepatitis C		3	6,67%	3	8,82%
Alkohol		14	31,11%	10	29,41%
MASLD/MASH		11	24,44%	6	17,65%
Andere		2	4,44%	4	11,76%
Hämochromatose		1	2,22%	0	0,00%
Alpha-1 Antitrypsinmangel		1	2,22%	0	0,00%
PSC		0	0,00%	1	2,94%
Alkohol + Hepatitis C		0	0,00%	1	2,94%
Alkohol + MASLD		0	0,00%	2	5,88%
Unbekannt		7	15,56%	6	17,65%
Keine Zirrhose		4	8,89%	2	5,88%
		45	100,00%	34	100,00%

Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenkollektivs der 45 Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und der 34 Patienten unter Therapie mit Lenvatinib

Unter den Patienten, die chirurgisch vorbehandelt wurden (n=15), hatten 31% (n=4) zuvor eine Resektion und 2% (n=1) eine LTx. Vor der Studie unterzogen sich 38% (n=17) einer TACE, während 49% (n=21) eine lokalablativ Behandlung erhielten. Diese umfasste RFA bei 20% (n=9), MWA bei 22% (n=10) und IRE bei 4% (n=2) der Patienten.

Zu Beginn der Therapie hatten 31% der Patienten (n=14) Ösophagusvarizen Grad 1 und 18% (n=8) Grad 2, während bei 44% (n=20) keine Varizen festgestellt wurden. Bei 7% (n=3) war der Varizenstatus unbekannt. Bei insgesamt 18% (n=8) der Patienten wurde leichter bis moderater Aszites festgestellt. Alle Patienten zeigten keinerlei Anzeichen für das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie.

In Abbildung 6 und Tabelle 3 wird das Follow-up der Patienten über einen Zeitraum von 40 Wochen dargestellt. Dabei wurden Therapieumstellungen auf eine Zweitlinientherapie aufgrund von nachgewiesenem Tumorprogress oder Therapie-assoziierten Nebenwirkungen sowie eine Abnahme des ECOG PS auf ≥ 3 dokumentiert. Ebenso wurden Therapieabbrüche ohne Anschlussbehandlung sowie Zeitpunkte des Todes erfasst.

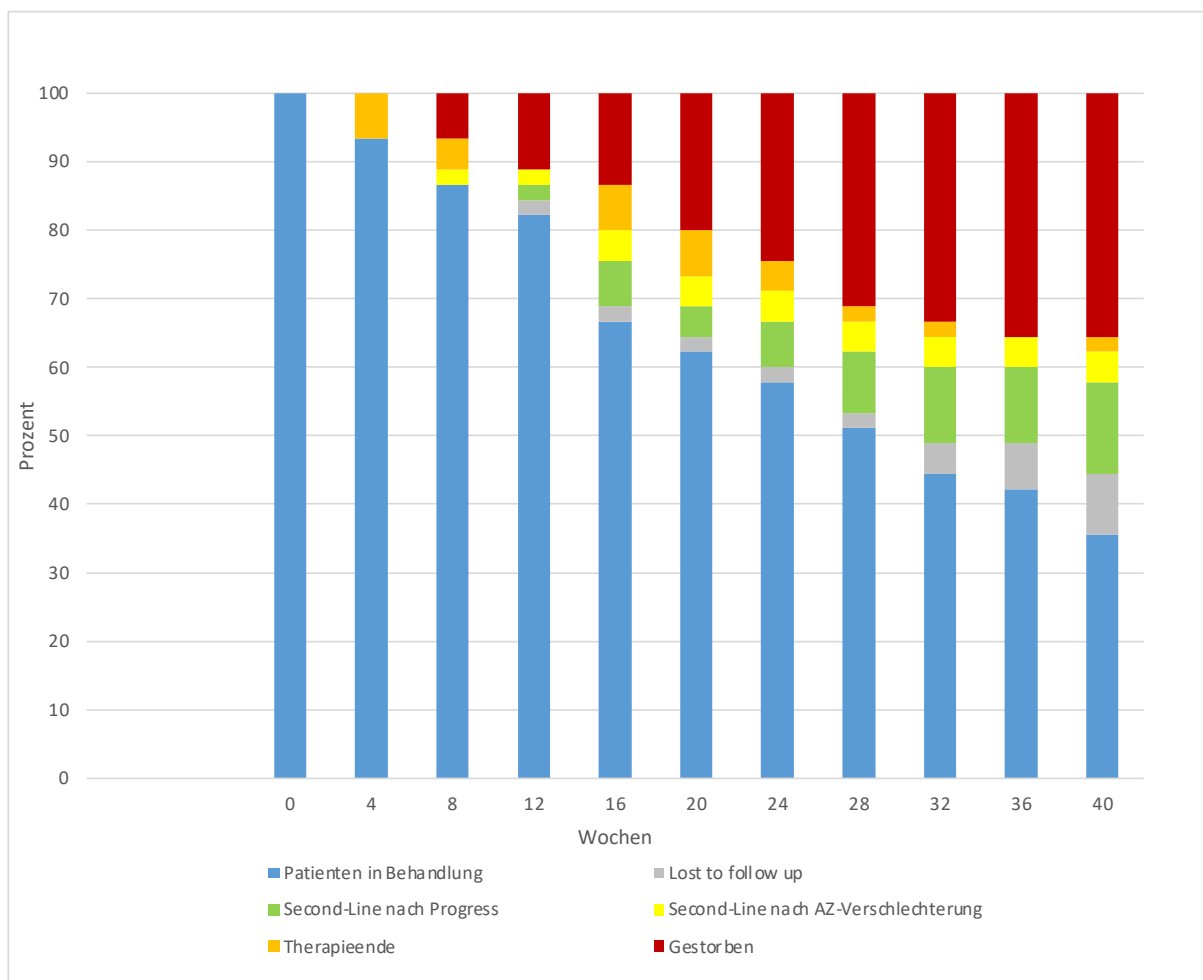


Abbildung 6: Graphische Darstellung der ATEZO/BEV Patientenkohorte im Analysezeitraum (40 Wochen)

Bei 93% (n=42) betrug die Therapiedauer unter ATEZO/BEV ≥ 4 Wochen, bei 87% (n=39) ≥ 8 Wochen, bei 82% (n=37) ≥ 12 Wochen, bei 58% (n=26) ≥ 24 Wochen und bei 36% (n=16) ≥ 40 Wochen.

Woche	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Patientenzahl (n)	45	45	42	40	39	36	34	31	29	27	26
Stabiler Befund oder Ansprechen		42	39	37	30	28	26	23	20	19	16
Tumorprogress		1	0	1	3	0	1	3	2	0	1

Tabelle 3: Ansprechraten unter der Therapie mit ATEZO/BEV im Analysezeitraum (40 Wochen)

3.1.2 Kohorte II: Lenvatinib

Eine Therapie mit Lenvatinib erhielten 34 der 79 eingeschlossenen Patienten (siehe Tabelle 2). Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre ($\pm 12,1$) und reicht von 30 bis 85 Jahren, wobei 94% männlich (n=32) und 6% weiblich (n=2) waren.

13 Patienten (38%) hatten eine Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A, wovon 4 Patienten (12%) einen Child-Pugh-Score von 5 Punkten und 9 Patienten (26%) einen Child-Pugh-Score von 6 Punkten aufwiesen. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B hatten 18 Patienten (53%). Hier wiesen 7 Patienten (21%) einen Child-Pugh-Score von 7 Punkten, 5 Patienten (15%) einen Child-Pugh-Score von 8 Punkten und 6 Patienten (18%) einen Child-Pugh-Score von 9 Punkten auf. Bei 3 Patienten (9%) lag eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C vor.

Bei 15 Patienten (44%) lag zu Beginn ein HCC im Stadium BCLC B, bei 17 Patienten (50%) ein HCC im Stadium BCLC C und bei 2 Patienten (6%) ein HCC im Stadium BCLC D vor.

In 18% (n=6) der Fälle war die Ursache der Leberzirrhose eine Virusinfektion, wobei jeweils zu 9% (n=3) entweder eine Hepatitis B bzw. eine Hepatitis C Infektion vorlag. In 29% (n=10) der Fälle zeigte sich die Leberzirrhose durch Alkoholkonsum verursacht, während in 18% (n=6) der Fälle eine MASLD/MASH als Ursache der Leberzirrhose diagnostiziert wurde. Bei weiteren 18% (n=6) der Patienten war die Ursache unbekannt und bei 6% (n=2) trat ein HCC ohne zugrundeliegende Leberzirrhose auf. Jeweils 1 Patient (3%) entwickelte ein HCC aufgrund einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bzw. aufgrund von Alkoholkonsum mit begleitender HCV-Infektion und insgesamt 2 Patienten (6%) aufgrund von Alkoholkonsum mit begleitender MASLD.

Unter den Patienten, die chirurgisch vorbehandelt wurden, hatten 15% (n=5) zuvor eine Resektion. Vor der Studie unterzogen sich 53% (n=18) einer TACE, während 47% (n=16) eine

lokalablativen Behandlung erhielten. Diese umfasste eine RFA bei 9% (n=3), eine MWA bei 26% (n=9) und eine IRE bei 12% (n=4) der Patienten.

Bei Therapiebeginn wurden bei 18% der Patienten (n=6) Ösophagusvarizen Grad 1 diagnostiziert, bei 9% (n=3) Grad 2, während bei 65% (n=22) keine Varizen festgestellt wurden. Der Varizenstatus war bei 9% (n=3) der Patienten unbekannt. Bei der Hälfte der Patienten (n=17) wurde leichter bis moderater Aszites festgestellt.

Abbildung 7 veranschaulicht das Follow-up der Patienten unter Therapie mit Lenvatinib. Auch hier wurden Therapieumstellungen, Therapieabbrüche und Todeszeitpunkte dokumentiert.

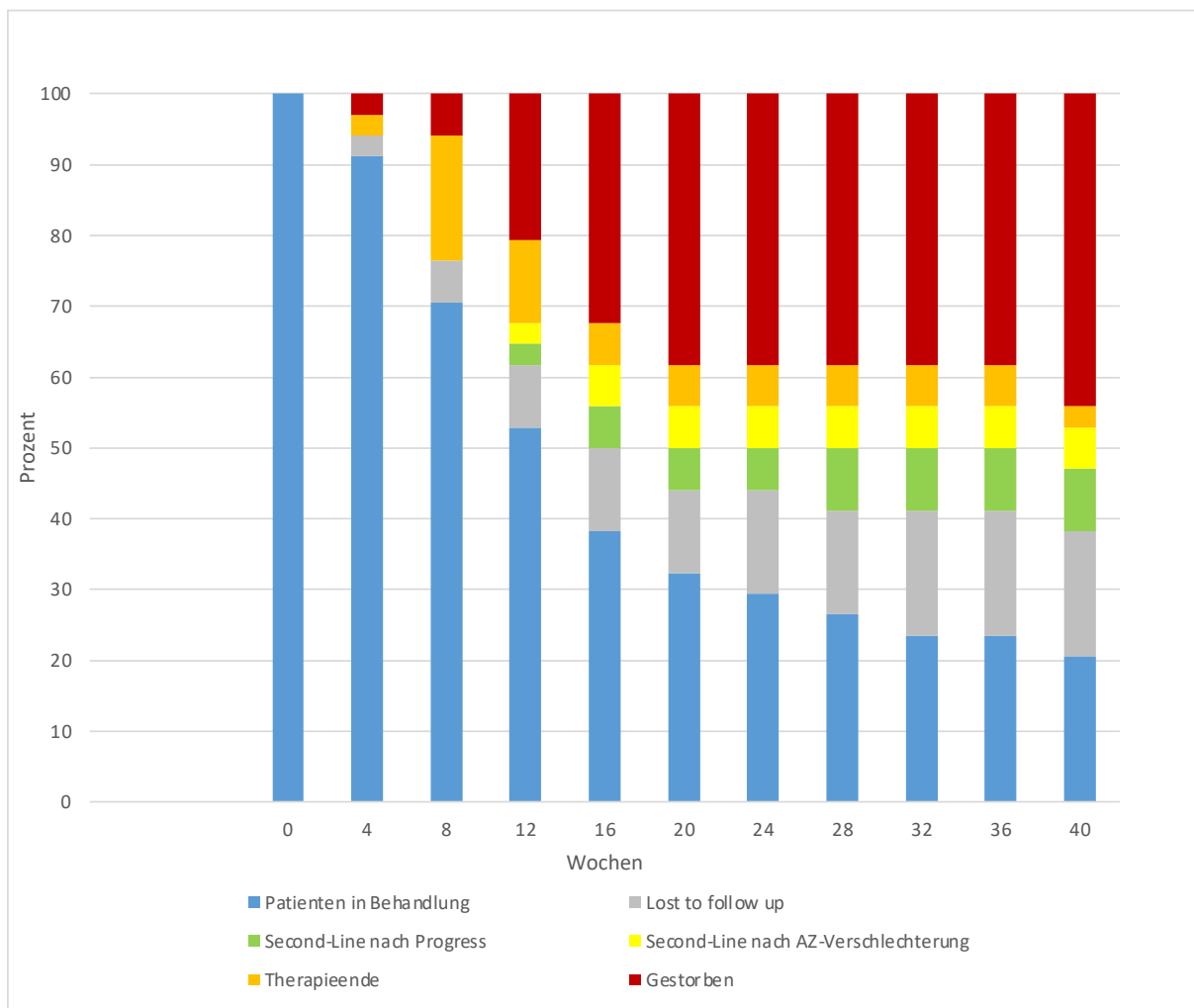


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Lenvatinib Patientenkohorte im Analysezeitraum (40 Wochen)

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen ist, konnte bei 31 Patienten (91%) ein stabiler Tumorbefund bei einer Therapiedauer von ≥ 4 Wochen erzielt werden, bei 24 Patienten (71%) ≥ 8 Wochen,

bei 18 Patienten (53%) ≥ 12 Wochen, bei 10 Patienten (29%) ≥ 24 Wochen und bei 7 Patienten (21%) ≥ 40 Wochen.

Woche	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Patientenzahl (n)	34	32	30	24	19	17	16	16	15	15	13
Stabiler Befund oder Ansprechen		31	24	18	13	11	10	9	8	8	7
Tumorprogress		0	0	1	2	0	1	1	1	0	0

Tabelle 4: Ansprechraten unter der Therapie mit Lenvatinib im Analysezeitraum (40 Wochen)

3.2 Therapieansprechen von Atezolizumab plus Bevacizumab und Lenvatinib

Im Folgenden wird das Therapieansprechen der beiden Patientengruppen analysiert. Dabei gilt es zu betonen, dass die Auswertung zunächst unabhängig voneinander stattfindet und somit vorerst keine Rückschlüsse auf das Therapieansprechen im Vergleich der beiden Patientenkohorten gezogen werden können. Zur Vereinfachung sind die Ergebnisse teilweise in Tabellen dargestellt und die Kaplan-Meier Überlebensanalysen der beiden Patientenkohorten in den jeweiligen Unterpunkten zusammengefasst.

3.2.1 Therapiebeendigung und Folgetherapie

Tabelle 5 zeigt die Ursachen für einen Therapieabbruch unter ATEZO/BEV und Lenvatinib. Das mediane Follow-up der ATEZO/BEV-Gruppe war 368 Tage (± 249) und die mediane Therapiedauer lag bei 202 Tagen (± 246). Für Lenvatinib lag das mediane Follow-up bei 135,5 ($\pm 299,9$) Tagen und die mediane Therapiedauer betrug 90 ($\pm 193,4$) Tage.

		Atezolizumab + Bevacizumab		Lenvatinib	
Behandlungsabbruch		n = 45	%	n = 34	%
nein		8	17,8%	0	0,0%
ja	ECOG ≥ 3	6	13,3%	9	26,5%
	ECOG ≥ 2 und Nebenwirkungen	12	26,7%	12	35,3%
	Progress	17	37,8%	8	23,5%
unbekannt		2	4,4%	5	14,7%
		45	100,0%	34	100,0%

Tabelle 5: Ursachen für die Beendigung der Therapie bei ATEZO/BEV und Lenvatinib

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren noch 8 Patienten (18%) unter Therapie mit ATEZO/BEV, wobei kein Patient mehr aktiv unter Therapie mit Lenvatinib stand. 2 Patienten (4%) sind nicht mehr zur Verlaufskontrolle erschienen und wurden als „lost to Follow-up“

dokumentiert. In der Lenvatinib-Gruppe wurden im Verlauf insgesamt 5 Patienten (15%) als „lost to Follow-up“ deklariert.

Ein Tumorprogress als Beendigungsgrund wurde sowohl bei ATEZO/BEV als auch bei Lenvatinib in weniger als der Hälfte der Fälle festgestellt (ATEZO/BEV 38%, Lenvatinib 24%). Die statistische Erfassung der medianen Zeit bis zum Tumorprogress (TTP) war daher nicht möglich. Aus diesem Grund wird in der weiteren Analyse nicht weiter auf die TTP eingegangen, sondern der Fokus der Datenauswertung liegt auf der Analyse des PFS und OS. In Tabelle 6 ist die Sequenztherapie bzw. Zweitlinientherapie nach der initialen Erstlinientherapie dargestellt.

In der Gruppe ATEZO/BEV erhielten insgesamt 17 Patienten (38%) eine Zweitlinien- oder Folgetherapie. Davon erhielten 12 Patienten (27%) Lenvatinib, 4 Patienten (9%) Sorafenib und 1 Patient (2%) Ramucirumab. In der Lenvatinib Gruppe erhielten 11 Patienten (32%) eine Folgetherapie, wovon 8 Patienten (24%) Sorafenib erhalten haben und jeweils 1 Patient (3%) Ramucirumab, Pembrolizumab oder Regorafenib.

	Atezolizumab + Bevacizumab		Lenvatinib	
	n = 45	%	n = 34	%
noch in Therapie	8	17,8%	0	0,0%
unbekannt/lost to Follow-up	2	4,4%	5	14,7%
keine Folgetherapie	18	40,0%	18	52,9%
Folgetherapie:	17	37,8%	11	32,4%
Lenvatinib	12	26,7%		
Sorafenib	4	8,9%	8	23,5%
Ramucirumab	1	2,2%	1	2,9%
Pembrolizumab			1	2,9%
Regorafenib			1	2,9%
	45	100,0%	34	100,0%

Tabelle 6: Folgetherapie-Entscheidungen bei ATEZO/BEV und Lenvatinib

3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS in der ATEZO/BEV-Gruppe war 276 Tage / 9,2 Monate (95% CI: 141,1 - 410,9) und in der Lenvatinib Gruppe 141 Tage / 4,7 Monate (95% CI: 19,1 - 262,9).

In Abbildung 8 ist das PFS für Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium dargestellt.

Für Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV im Stadium Child-Pugh A wurde ein medianes PFS von 233 Tagen (95% CI: 140,2 - 325,9) und für Patienten im Stadium Child-Pugh B ein

medianes PFS von 370 Tagen (95% CI: 0 - 866,7) erreicht, wobei sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (Log-rank Test: $p = 0,522$) zeigte.

Unter der Therapie mit Lenvatinib zeigte sich bei Patienten im Child-Pugh Stadium A ein medianes PFS von 212 Tagen (95% CI: 34,7 - 389,3), für Patienten im Stadium Child-Pugh B ein medianes PFS von 130 Tagen (95% CI: 47,5 - 212,5) und für Patienten im Stadium Child-Pugh C ein medianes PFS von 89 Tagen (95% CI: 18,6 - 159,4).

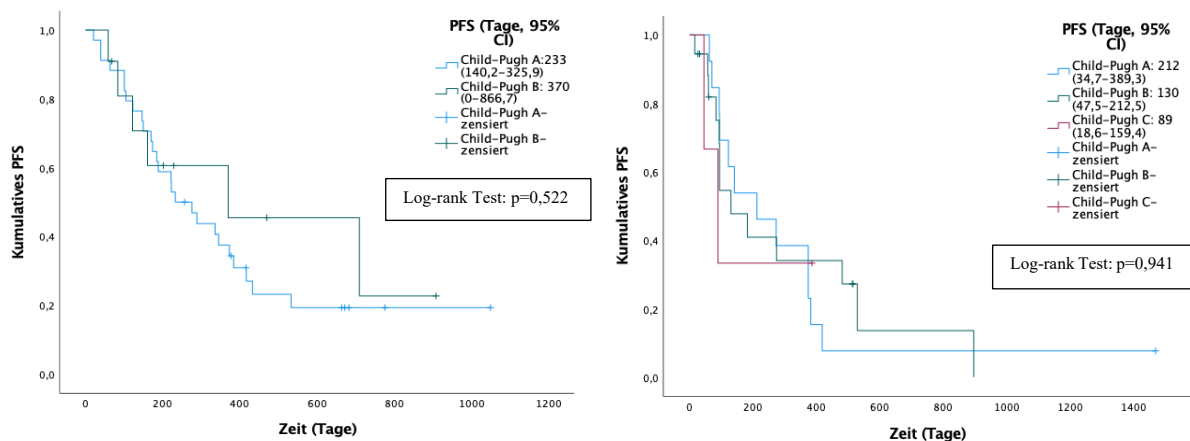


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV (links) und Lenvatinib (rechts)

3.2.3 Gesamtüberleben

Das mediane OS in der ATEZO/BEV-Gruppe war 412 Tage / 13,7 Monate (95% CI: 348,2 - 475,8) und in der Lenvatinib Gruppe 374 Tage / 12,4 Monate (95% CI: 42,1 - 705,9).

In Abbildung 9 wird das OS der Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums dargestellt.

Für Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV betrug das mediane OS im Stadium Child-Pugh A 412 Tage (95% CI: 342,0 - 482,1) und im Stadium Child-Pugh B 370 Tage (95% CI: 0 - 866,8), ohne statistisch signifikanten Unterschied (Log-rank Test: $p = 0,899$).

Unter Therapie mit Lenvatinib konnte für Patienten im Stadium Child-Pugh A ein medianes OS von 374 Tagen (95% CI: 15,1 - 732,1) erreicht werden. Im Vergleich dazu wurde für Patienten im Stadium Child-Pugh B ein etwas längeres medianes OS von 464 Tagen (95% CI: 61,1 - 866,9) demonstriert. Für Patienten im Stadium Child-Pugh C zeigte sich hingegen ein deutlich verkürztes OS mit 89 Tagen (95% CI: 18,6 - 159,4). Der Log-rank Test ergab einen p-Wert von 0,592, sodass sich kein statistisch signifikanter Unterschied darstellen ließ.

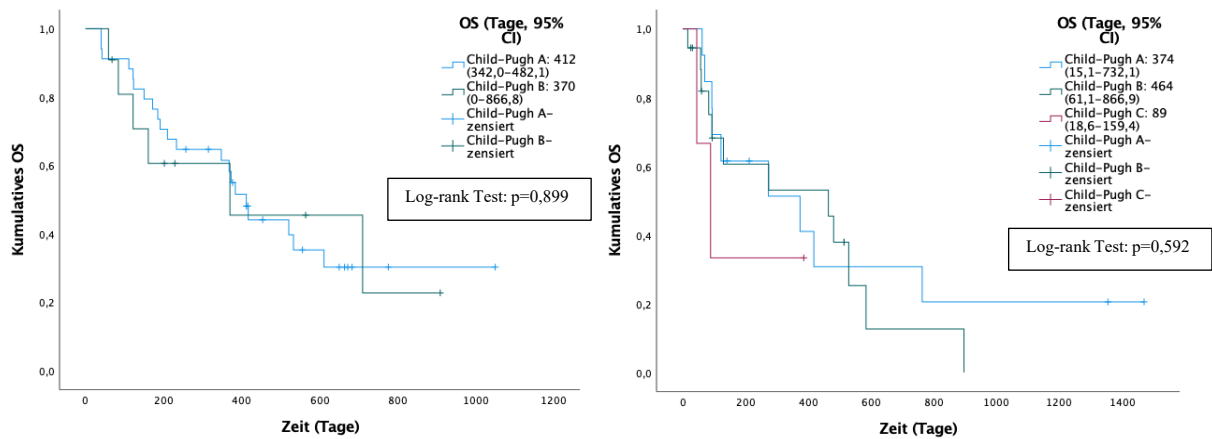


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve des OS in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV (links) und Lenvatinib (rechts)

3.2.4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums

Das OS bei den Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh-Scores ist in Abbildung 10 dargestellt.

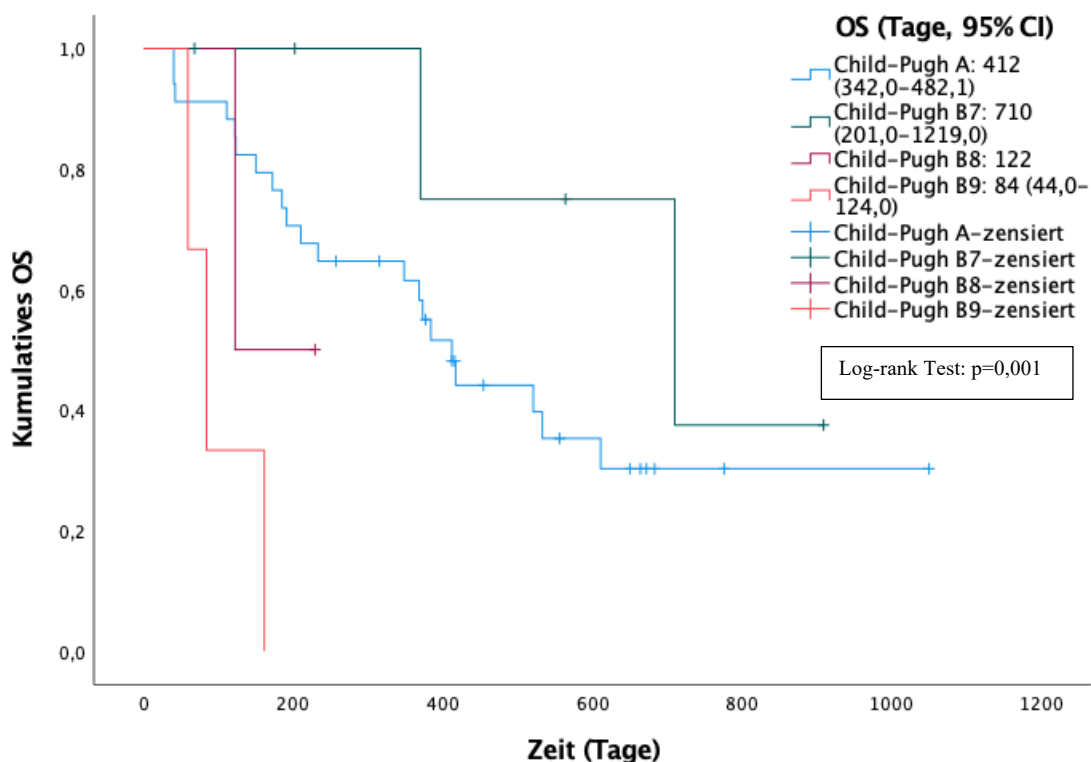


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve des OS in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh-Scores (B7, B8, B9) bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV

Bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 7 Punkten (B7) konnte sogar ein längeres medianes OS (710 Tage, 95% CI: 201 - 1219) erreicht werden, im Vergleich zu Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A (412 Tage). Für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Log-rank Test: $p = 0,001$) hinsichtlich einer Abnahme des medianen OS mit steigenden Child-Pugh Score. Für Patienten mit einem Child-Pugh Score von 8 Punkten (B8) konnte ein medianes OS von 122 Tagen registriert werden und bei Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 9 Punkten (B9) ein medianes OS von 84 Tagen (95% CI: 44 - 124).

In Abbildung 11 ist das OS in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh Scores für die Patienten unter Therapie mit Lenvatinib dargestellt.

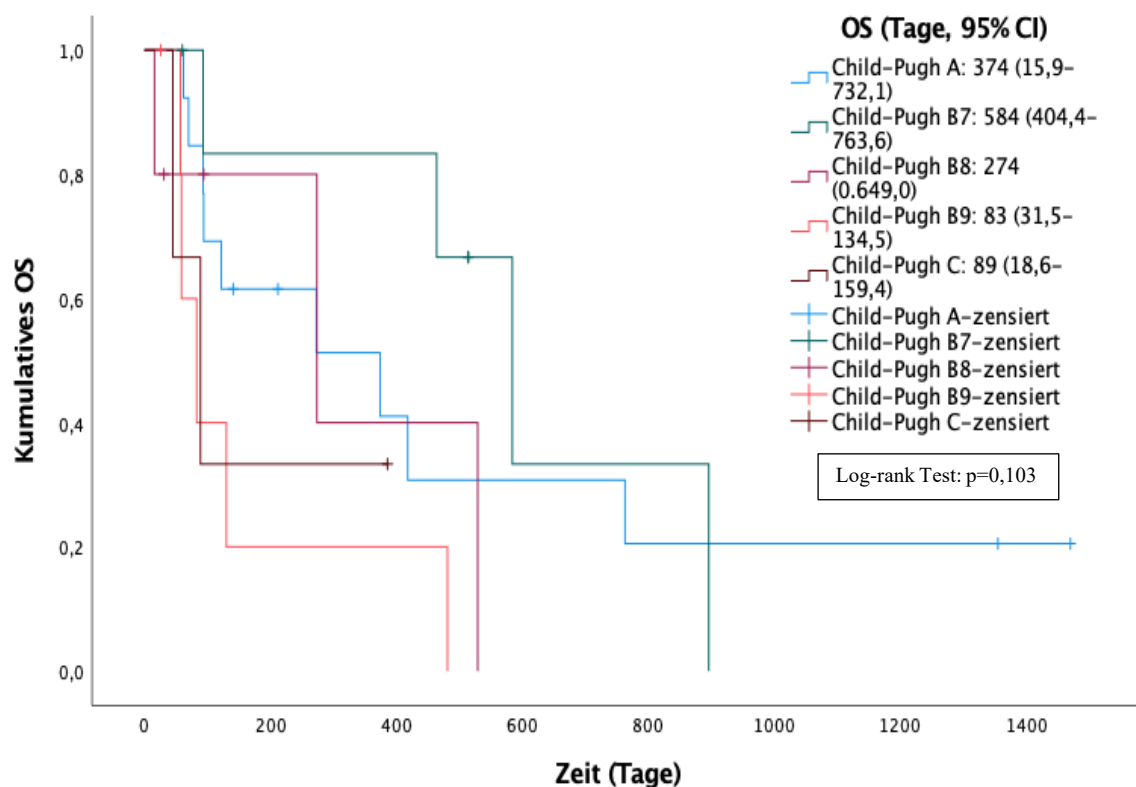


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve des OS in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh-Scores (B7, B8, B9) bei Patienten unter Therapie mit Lenvatinib

Für Patienten mit einem Child-Pugh-Score von 7 Punkten (B7) war ein längeres medianes OS (584 Tage, 95% CI: 404,4 - 763,6) im Vergleich zu den Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A (374 Tage) zu beobachten. Für Patienten mit einem Child-Pugh-Score

von 8 Punkten (B8) betrug das mediane OS 274 Tage (95% CI: 0-649,0) und für diejenigen mit einem Score von 9 Punkten (B9) betrug das mediane OS 83 Tage (95% CI: 31,5 - 134,5).

Das mediane OS für Patienten mit Child-Pugh Score 8 oder 9 (B8/B9) zeigte sich somit geringer als bei den Patienten mit einer besseren Lebersynthesefunktion (Stadium Child-Pugh A und B7), jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (Log-rank Test: $p = 0,103$).

3.3 Therapieansprechen im Vergleich der Patientengruppen I (ATEZO/BEV) und II (Lenvatinib)

Beide Patientengruppen wurden in den oben aufgeführten statistischen Analysen unabhängig voneinander untersucht. Unbeobachtete oder nicht erfasste Faktoren, welche einen direkten Vergleich beider Patientengruppen beeinflussen könnten, sind bisher jedoch nicht ausreichend adressiert. Im Folgenden wird durch die Anwendung des PSM ein präziserer Vergleich der beiden Patientenkohorten ermöglicht, indem potenzielle Verzerrungen minimiert werden und sich dadurch die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen verbessert. Auf diese Weise können fundiertere Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und das Therapieansprechen beider Behandlungsoptionen gezogen werden.

3.3.1 Propensity Score Matching Analyse

Zu Beginn der Analyse wurden die Propensity Scores aller 79 Patienten, die entweder ATEZO/BEV ($n=45$) oder Lenvatinib ($n=34$) in der Erstliniensystemtherapie erhalten haben mit Hilfe einer logistischen Regression berechnet. Diese beinhalten die Kovariaten Geschlecht, Alter, Ätiologie der Leberzirrhose, Child-Pugh Stadium, BCLC-Klassifikation, ALBI-Grad sowie AFP-Werte zu Therapiebeginn und wurden anschließend mit einer Abgleichstoleranz von $\pm 0,02$ gematched. Die somit ermittelten Signifikanzwerte vor und nach dem PSM sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Die Gesamtstatistik vor dem PSM zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,033$) zwischen den beiden Gruppen, insbesondere aufgrund der Kovariaten Child-Pugh Stadium ($p < 0,001$) und ALBI-Grad ($p = 0,002$). Nach dem Matching weist lediglich die Kovariate Child-Pugh noch einen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p = 0,027$), dieser relativiert sich jedoch im Hinblick auf den Gesamt-Signifikanzwert. Dieser zeigt mit einem Wert von $p = 0,204$ unter Berücksichtigung aller Kovariaten keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr, sodass damit die Vergleichbarkeit der beiden Patientenkohorten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib für die folgende Analyse gewährleistet ist.

Kovariate	Signifikanzwert vor dem Matching	Signifikanzwert nach dem Matching
Geschlecht	0,887	0,790
Alter	0,353	0,826
Ätiologie der Leberzirrhose	0,949	0,719
Child-Pugh	<0,001	0,027
BCLC-Klassifikation	0,370	0,828
ALBI-Grade	0,002	0,317
AFP Wert	0,615	0,251
Gesamt	0,033	0,204

Tabelle 7: Signifikanzwerte der Kovariaten vor und nach dem Propensity Score Matching

In Abbildung 12 ist die Entwicklung und die Selektion des anfänglichen Patientenkollektivs bis zur Durchführung des PSM veranschaulicht. Die Charakteristika der 79 Patienten, welche eine Erstliniensystemtherapie erhalten haben, wurden bereits ausführlich in Kapitel 3.1 beschrieben. Unter Berücksichtigung aller genannten Kovariaten konnten nach dem PSM schlussendlich 21 Patienten-Paare gebildet werden, welche als statistische Zwillinge gelten und entweder ATEZO/BEV oder Lenvatinib erhalten haben.

Die Basisdaten der beiden Patientengruppen nach PSM mit jeweils 21 Patienten sind Tabelle 8 zu entnehmen. In beiden Gruppen sind 100% (n=21) der Patienten männlich. Das Durchschnittsalter der ATEZO/BEV Gruppe beträgt 65 ($\pm$ 8,8) Jahre, das der Lenvatinib Gruppe 68 ($\pm$ 10,1) Jahre.

Die Ätiologie in der ATEZO/BEV Gruppe war bei 3 Patienten (14%) viral bedingt, bei 8 Patienten (38%) Alkohol-bedingt, bei 4 Patienten (19%) aufgrund einer MASLD/MASH, bei einem Patienten (5%) aufgrund einer Hämochromatose und bei 3 Patienten (14%) nicht auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Im Gegensatz dazu verteilte sich die Ätiologie in der Lenvatinib Gruppe wie folgt: Bei 4 Patienten (19%) war sie viral, bei jeweils 5 Patienten (24%) durch Alkoholkonsum und MASLD/MASH bedingt, bei 2 Patienten (10%) aufgrund von Alkoholkonsum mit begleitender MASLD, bei 1 Patient (5%) aufgrund von Alkoholkonsum mit begleitender HCV-Infektion und bei 2 Patienten (10%) ohne nachgewiesene Leberzirrhose. Bei jeweils 2 Patienten (10%) beider Gruppen war die Ätiologie unbekannt.

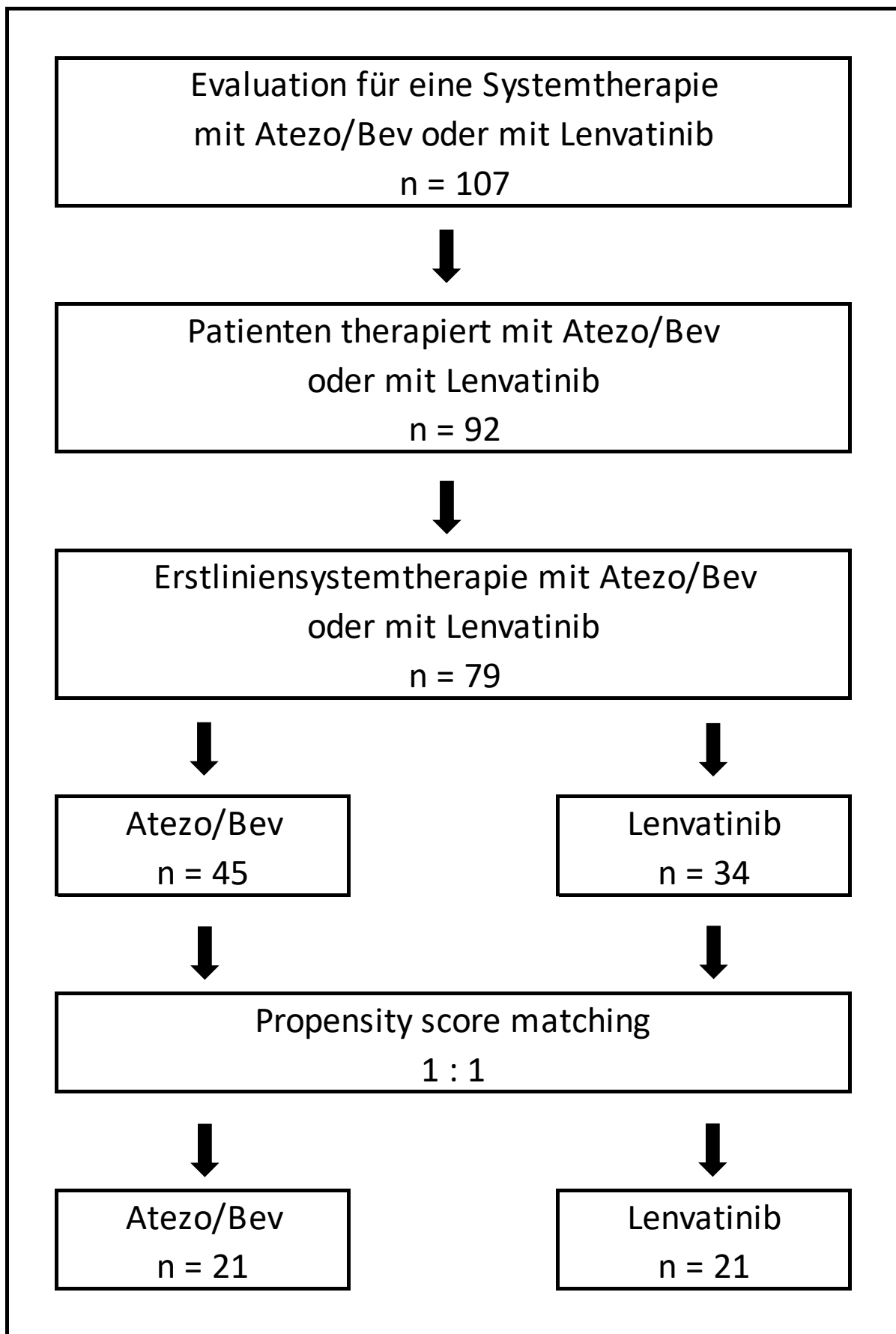


Abbildung 12: Entwicklung und Selektion der gesamten Patientenkohorte

In beiden Gruppen zeigten 12 Patienten (57%) eine Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A und 9 Patienten (43%) eine Zirrhose im Child-Pugh Stadium B, jedoch mit unterschiedlicher Child-Score Verteilung: In der ATEZO/BEV Gruppe hatten 38% (n=8) der Patienten 5 Punkte, jeweils 19% (n=4) 6 und 7 Punkte, 10% (n=2) 8 Punkte und 14% (n=3) 9 Punkte. In der Lenvatinib-Gruppe hingegen hatten jeweils 19% (n=4) 5 und 9 Punkte, 38% (n=8) 6 Punkte, 14% (n=3) 7 Punkte und 10% (n=2) 8 Punkte.

In beiden Behandlungsgruppen lag bei 8 Patienten (38%) ein HCC im BCLC-Stadium B vor. In der ATEZO/BEV Gruppe hatte ein Patient (5%) ein HCC im Stadium BCLC A3 und 12 Patienten (57%) ein HCC im Stadium BCLC C. Demgegenüber zeigten in der Lenvatinib Gruppe 13 Patienten (62%) ein HCC im Stadium BCLC C. In beiden Gruppen hatten 38% (n=8) weder Metastasen noch Gefäßinvasionen, während 62% (n=13) mindestens eine dieser Bedingungen aufwiesen. Dies unterstreicht die ähnliche Verteilung der Basischarakteristika nach PSM hinsichtlich der BCLC-Stadien.

In beiden Behandlungsgruppen wurde zuvor bei jeweils 4 Patienten (19%) eine chirurgische Resektion durchgeführt. Fast die Hälfte aller Patienten unterzog sich außerdem einer TACE (ATEZO/BEV 43%, n=9; Lenvatinib 48%, n=10). Zusätzliche radiologisch-interventionelle Behandlungen wie RFA, MWA oder IRE erhielten in der ATEZO/BEV Gruppe 12 Patienten (57%). 7 Patienten (33%) hatten keine andere Vorbehandlung. Im Gegensatz dazu hatten in der Lenvatinib Gruppe 8 Patienten (38%) eine radiologisch-interventionelle Vortherapie, während 9 Patienten (43%) keine andere Vorbehandlung erhielten.

Bezüglich des ALBI-Grades zeigte sich zu Beginn der Therapie in der ATEZO/BEV Gruppe, dass 5% (n=1) der Patienten einen ALBI-Grad von 1 aufwiesen, 53% (n=11) einen ALBI-Grad von 2 und 43% (n=9) einen ALBI-Grad von 3. Bei den Patienten unter Therapie mit Lenvatinib hatten 62% (n=13) einen ALBI-Grad von 2 und 38% (n=8) einen ALBI-Grad von 3.

Des Weiteren lag der AFP-Wert zu Therapiebeginn in beiden Gruppen bei über 60% der Patienten unter 400 ng/ml und wurden somit als „AFP-low“ klassifiziert (ATEZO/BEV 66%, n=14; Lenvatinib 62%, n=13). Patienten mit AFP > 400 ng/ml wurden als „AFP-high“ klassifiziert und waren einer potentiellen Therapie mit Ramucirumab zugänglich.

		Atezolizumab + Bevacizumab n = 21		Lenvatinib n = 21	
Alter (Jahre)		65 ± 8,8	(52-85)	68 ± 10,1	(51-81)
Geschlecht (m/w)		21/0 (100% m)		21/0 (100% m)	
Child-Pugh Klassifikation					
Child-Pugh A		12	57,14%	12	57,14%
5 Punkte		8	38,10%	4	19,05%
6 Punkte		4	19,05%	8	38,10%
Child-Pugh B		9	42,86%	9	42,86%
7 Punkte		4	19,05%	3	14,29%
8 Punkte		2	9,52%	2	9,52%
9 Punkte		3	14,29%	4	19,05%
BCLC-Klassifikation					
A4		1	4,76%	0	0,00%
B		8	38,10%	8	38,10%
C		12	57,14%	13	61,90%
Metastasen/ Gefäßinvasion					
Ja		13	61,90%	13	61,90%
Nein		8	38,10%	8	38,10%
ECOG PS					
0		12	57,14%	8	38,10%
1		7	33,33%	9	42,86%
2		2	9,52%	4	19,05%
Vorbehandlungen					
Resektion		4	19,05%	4	19,05%
TACE		9	42,86%	10	47,62%
RFA		6	28,57%	0	0,00%
MWA		5	23,81%	5	23,81%
IRE		1	4,76%	3	14,29%
keine		7	33,33%	9	42,86%
ALBI-Grade					
Grade 1		1	4,76%	0	0,00%
Grade 2		11	52,38%	13	61,90%
Grade 3		9	42,86%	8	38,10%
AFP Mittelwert (ng/ml)		4076,24	± 10129,31	5394,24286	± 10680,98
AFP Median (ng/ml)		29,1		225,2	
AFP < 400		14	66,67%	13	61,90%
AFP > 400		6	28,57%	8	38,10%
unklar		1	4,76%	0	0,00%
Bilirubin (mg/dl)		1,82	± 1,30	0,95	± 0,44
Albumin (g/l)		35,34	± 4,74	30,65	± 4,81
Quick-Wert (%)		79,81	± 14,49	84,81	± 15,76
Thrombozyten (/nl)		150,29	± 93,71	197,19	± 100,31
Kreatinin (mg/dl)		1,02	± 0,39	0,94	± 0,37
Aszites (n)		4	19,05%	9	42,86%
Ösophagus Varizen					
keine		8	38,10%	16	76,19%
1°		11	52,38%	3	14,29%
2°		2	9,52%	2	9,52%
Ätiologie der Leberzirrhose					
Viral		3	14,29%	4	19,05%
Hepatitis B		2	9,52%	2	9,52%
Hepatitis C		1	4,76%	2	9,52%
Alkohol		8	38,10%	5	23,81%
MASLD/MASH		4	19,05%	5	23,81%
Andere		1	4,76%	3	14,29%
Hämochromatose		1	4,76%	0	0,00%
Alkohol + Hepatitis C		0	0,00%	1	4,76%
Alkohol + MASLD		0	0,00%	2	9,52%
Unbekannt		2	9,52%	2	9,52%
Keine Zirrhose		3	14,29%	2	9,52%
		21	100,00%	21	100,00%

Tabelle 8: Charakterisierung des Patientenkollektivs der 21 Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und der 21 Patienten unter Therapie mit Lenvatinib nach dem Propensity Score Matching

3.3.2 Follow-up Analyse der beiden Patientengruppen

In Tabelle 9 ist die jeweilige Behandlungsdauer der beiden Patientenkohorten im zeitlichen Abstand von 4 Wochen gegenüber gestellt. Unter Therapie mit ATEZO/BEV erreichten 90% der Patienten (n=19) eine Behandlungsdauer von mindestens 4 Wochen, 81% (n=17) von mindestens 8 Wochen, 76% (n=16) von mindestens 12 Wochen und 62% (n=13) von mindestens 24 Wochen.

Die Behandlungsdauer in der Lenvatinib Gruppe zeigte sich im Vergleich dazu insgesamt verkürzt. Nach 4 Wochen befanden sich noch 86% der Patienten (n=18) in Therapie, nach 8 Wochen 66% (n=14), nach 12 Wochen 52% (n=11) und nach 24 Wochen 29% (n=6).

Diese Unterschiede zeigten sich auch in der medianen Behandlungsdauer beider Patientenkohorten. In der ATEZO/BEV Gruppe betrug die mediane Behandlungsdauer 202 ($\pm$ 279,1) Tage, während sie in der Lenvatinib Gruppe mit 87 ($\pm$ 224,8) Tagen deutlich kürzer ausfiel. Dieser Unterschied war in der Tendenz deutlich, statistisch mit $p=0,078$ aber nicht signifikant ($U = 151$, $Z = -1,76$, $p = 0,078$).

Woche	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Atezolizumab + Bevacizumab	21	19	17	16	14	13	13	11	10	9	9
Lenvatinib	21	18	14	11	8	7	6	6	5	5	5

Tabelle 9: Behandlungsdauer von ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren 6 Patienten (29%) unter Therapie mit ATEZO/BEV und wiesen dabei eine mediane Behandlungsdauer von 668 ($\pm$ 237,9) Tagen auf. 3 Patienten (14%) sind im Follow-up nicht mehr zur Verlaufskontrolle erschienen. Weitere 4 Patienten (19%) erhielten im Anschluss an ATEZO/BEV eine Zweitlinien- bzw. Sequenztherapie (2 Patienten Sorafenib und 2 Patienten Lenvatinib) und bei 8 Patienten (38%) wurde sich nach Therapieende auf Grund Patienten-individueller Charakteristika (reduzierter Performance Status) für eine Best Supportive Care Therapie entschieden.

Unter Lenvatinib-Therapie wurden im Verlauf 2 Patienten (10%) als lost to follow-up deklariert und 7 weitere Patienten (33%) erhielten im Anschluss eine Folgetherapie (6 Patienten Sorafenib und 1 Patient Pembrolizumab). Eine Best Supportive Care Behandlung im Anschluss an die Systemtherapie erhielten insgesamt 57% der Patienten (n=12). Zum Zeitpunkt der Datenanalyse zeigte sich kein Patient mehr unter Therapie mit Lenvatinib im Firstline-Setting. Die Follow-up Daten beider Patientengruppen sind in Tabelle 10 abgebildet.

	Kein Therapieende	Therapieende mit anschließender Folgetherapie	Therapieende ohne anschließende Folgetherapie	lost to follow-up
Atezolizumab + Bevacizumab	6 (29%)	4 (19%)	8 (38%)	3 (14%)
Lenvatinib	0 (0%)	7 (33%)	12 (57%)	2 (10%)

Tabelle 10: Follow-up Verhältnisse der beiden Behandlungsgruppen mit ATEZO/BEV und Lenvatinib zum Zeitpunkt der Datenanalyse

3.3.3 Progressionsfreies Überleben

Abbildung 13 veranschaulicht den Vergleich des PFS beider Patientenkohorten in Abhängigkeit von der jeweils erhaltenen Therapie.

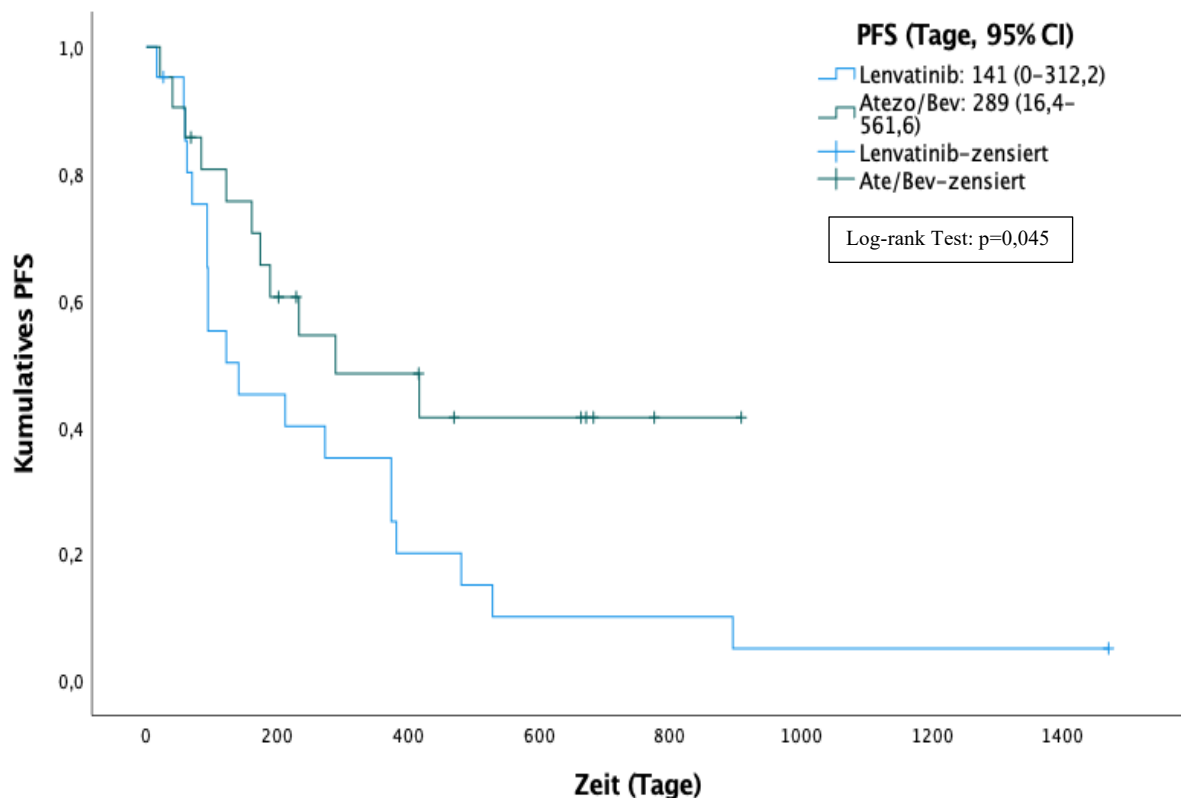


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve des PFS bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

Das mediane PFS bei Patienten unter Lenvatinib Therapie lag bei 141 Tagen (95% CI: 0 - 312,2). Mit einem statistisch signifikanten Unterschied (Log-rank Test: $p = 0,045$) war das mediane PFS in der ATEZO/BEV Gruppe mit 289 Tagen (95% CI: 16,4 - 561,6) fast doppelt so lang.

Das somit berechnete Jahres-progressionsfreie Überleben (aPFS) unter ATEZO/BEV Therapie beträgt 48,4% und ist damit im Vergleich zur Lenvatinib Gruppe ebenfalls verlängert (35,1%).

3.3.4 Gesamtüberleben

In der ATEZO/BEV Gruppe konnte das mediane OS statistisch nicht ermittelt werden, da zum Abschluss der Analyse mehr als 57% der Patienten (n=12) noch am Leben waren. Die mediane Follow-up Zeit betrug bei diesen Patienten 607 Tage ($\pm 253,4$). Das mediane OS der Patienten unter Therapie mit Lenvatinib hingegen lag bei 273 Tagen (95% CI: 0 - 734,4). Das berechnete 1-Jahres-Überleben für beide Kohorten wird in Abbildung 14 adressiert.

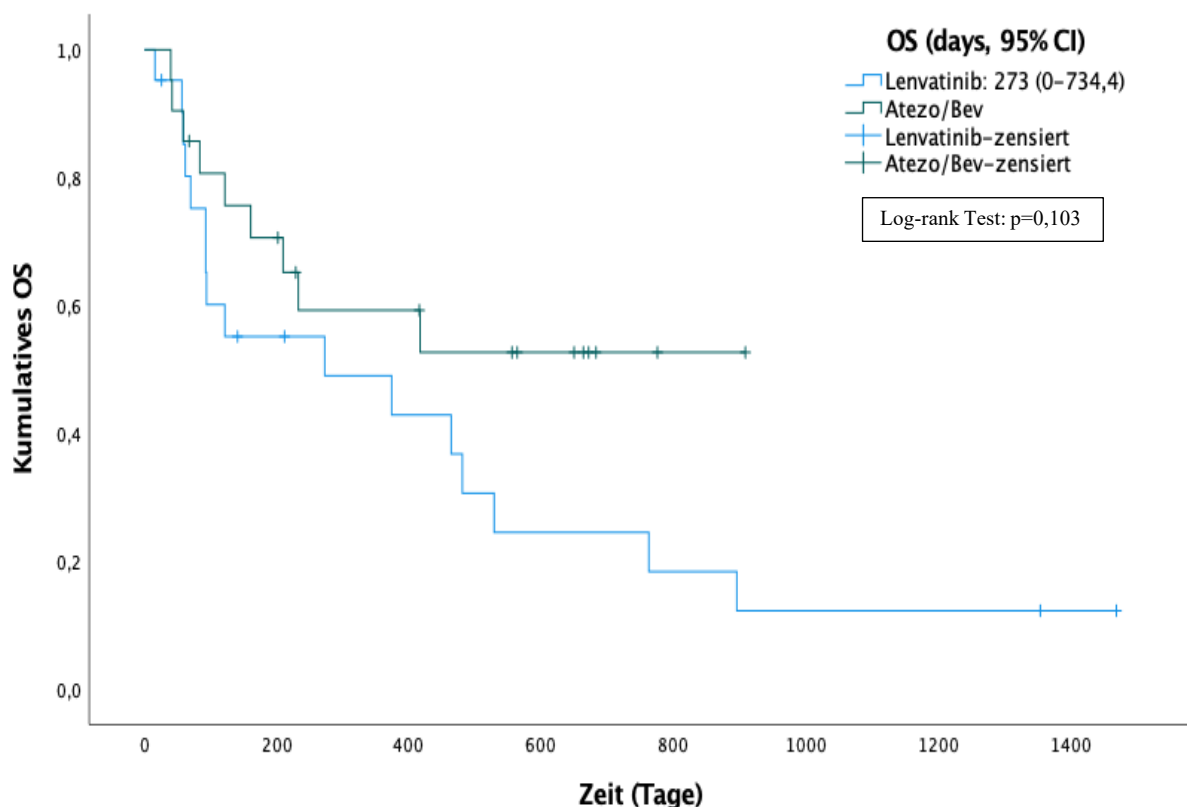


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des OS bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

Das berechnete 1-Jahres-Überleben bei Patienten unter ATEZO/BEV-Therapie beträgt 59,2% im Vergleich zu 42,9% für Patienten unter Lenvatinib-Therapie. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant (Log-rank Test: $p = 0,103$).

Das OS gilt in klinischen und retrospektiven Studien als der Goldstandard für primäre Studienendpunkte. In dieser Studie konnte das mediane OS in der ATEZO/BEV Gruppe nicht statistisch bestimmt werden, da zum Zeitpunkt der Datenanalyse mehr als die Hälfte aller Patienten noch am Leben waren und dieser Endpunkt für diese Kohorte zum Analysedatum

nicht erreicht war (siehe Abbildung 14). In Anbetracht dieser Umstände wird im Folgenden der Fokus verstärkt auf das PFS gelegt und in weiteren Subgruppenanalysen genauer untersucht.

3.3.5 Progressionsfreies Überleben in der Subgruppenanalyse

Das PFS in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium ist in Abbildung 15 dargestellt.

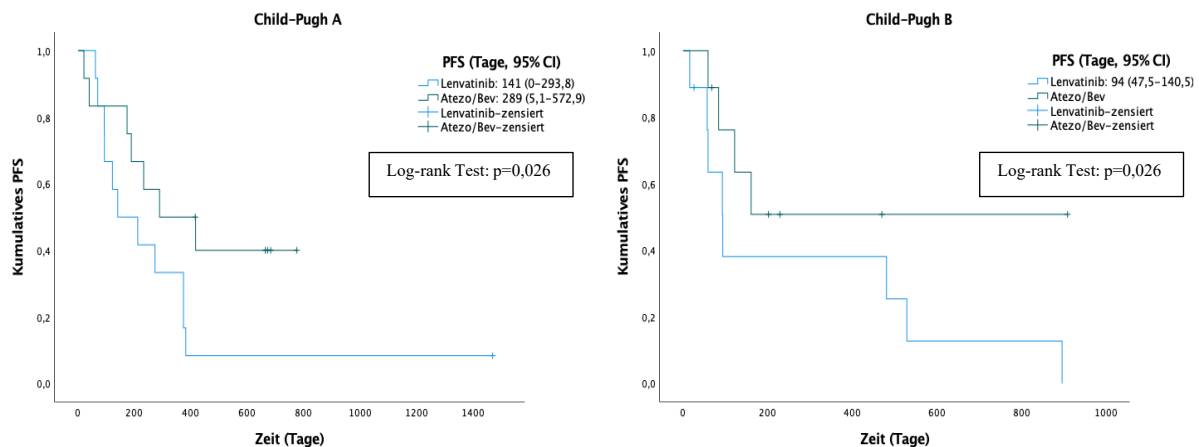


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

Für Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A zeigte sich unter Therapie mit ATEZO/BEV ein medianes PFS von 289 Tagen (95% CI: 5,1 - 572,9) und war damit im Vergleich zur Lenvatinib Gruppe mit 141 Tagen (95% CI: 0 - 293,8) mehr als doppelt so lang. Bei Patienten mit Zirrhose im Stadium Child-Pugh B (n=9) konnte das mediane PFS in der ATEZO/BEV Gruppe statistisch nicht berechnet werden, da mehr als 56% zum Ende der Datenanalyse noch am Leben waren oder kein Tumorprogress festgestellt worden ist. Bei diesen Patienten betrug die mediane Überwachungszeit 229 Tage ($\pm$ 331,5). Das mediane PFS von Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child B unter Therapie mit Lenvatinib lag bei 94 Tagen (95% CI: 47,5 - 140,5). Mit einem p-Wert von 0,026 im Log-Rank-Test wies die ATEZO/BEV Gruppe im Vergleich zur Lenvatinib Gruppe in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums ein statistisch signifikant längeres PFS auf. Das berechnete aPFS für Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A wurde für ATEZO/BEV mit 50,0% und für Lenvatinib mit 33,3% errechnet. Für Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B waren die Werte mit 50,8% und 38,1%, für die ATEZO/BEV- respektive die Lenvatinib-Kohorte.

Neben dem Child-Pugh Stadium als etabliertem Maß für die Beurteilung der Leberfunktion kann auch der ALBI-Grad den Einfluss der Leberfunktion auf prognostische Behandlungsparameter liefern. Abbildung 16 veranschaulicht das PFS beider Behandlungskohorten in Abhängigkeit vom ALBI-Grad.

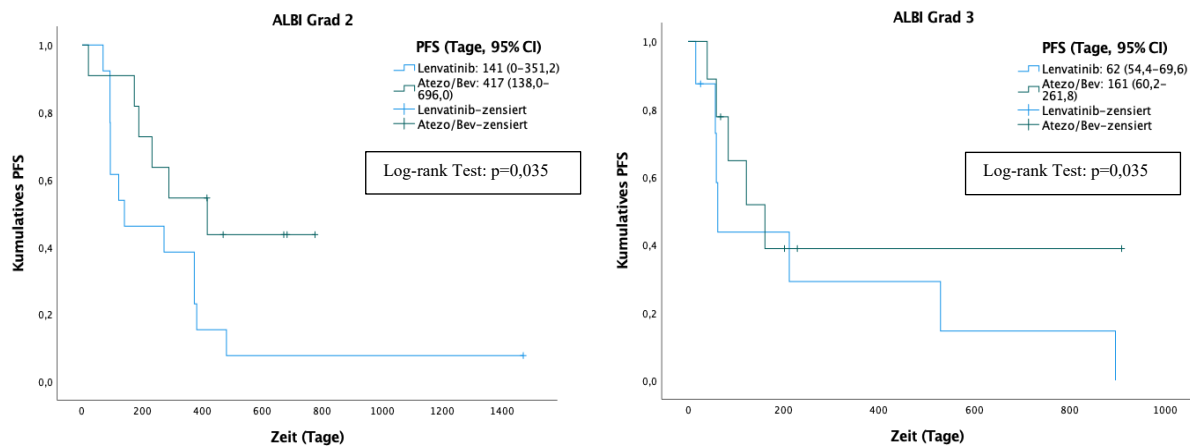


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit vom ALBI-Grad bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

In der ATEZO/BEV Gruppe wurde bei einem ALBI-Grad von 2 ein längeres medianes PFS von 417 Tagen (95% CI: 138,0 - 696,0) erreicht, verglichen mit 141 Tagen (95% CI: 0 - 351,2) in der Lenvatinib Gruppe. Bei einem ALBI-Grad von 3 war das mediane PFS bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV mit 161 Tagen (95% CI: 60,2 - 261,8) ebenfalls länger als in der Lenvatinib Gruppe mit 62 Tagen (95% CI: 54,4 - 69,6). Es zeigte sich in beiden Patientengruppen für ALBI-Grad 2 und ALBI-Grad 3 ein statistisch signifikanter Unterschied (Log-Rank Test: $p = 0,035$). Demnach wurde bei Patienten mit ALBI-Grad 2 unter Therapie mit ATEZO/BEV ein aPFS von 54,4% und unter Lenvatinib Therapie von 38,5% berechnet. Bei Patienten mit ALBI-Grad 3 lag das aPFS für ATEZO/BEV bei 38,9% und für Lenvatinib bei 29,2%.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde das PFS in Abhängigkeit von der Ätiologie des HCCs genauer untersucht (siehe Abbildung 17).

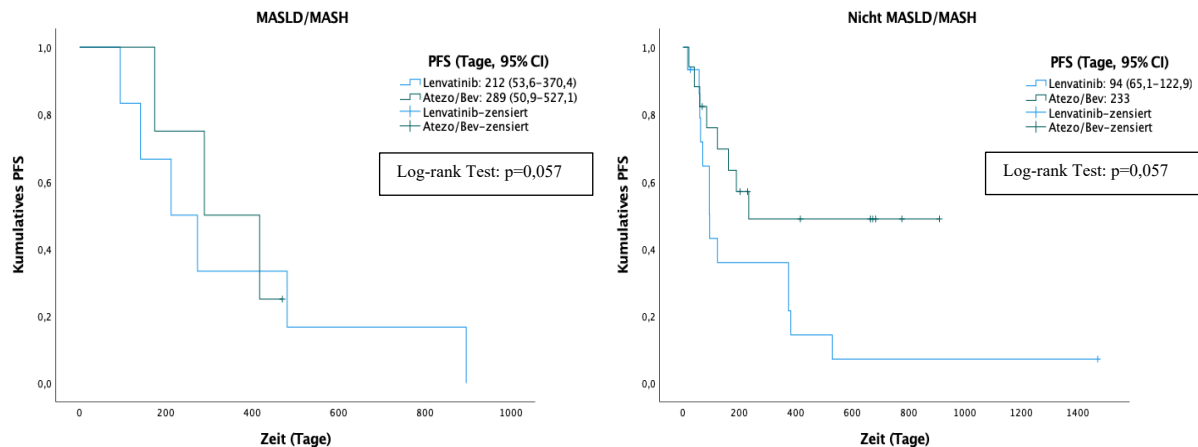


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit von der Ätiologie des HCCs bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich

Patienten mit HCC auf dem Boden einer MASLD/MASH, erreichten unter ATEZO/BEV Therapie ein medianes PFS von 289 Tagen (95% CI: 50,9 - 527,1) und unter Lenvatinib Therapie ein medianes PFS von 212 Tagen (95% CI: 53,6 - 370,4). Für Patienten mit HCC auf Grundlage einer nicht-MASLD/MASH-Ätiologie lag das mediane PFS in der ATEZO/BEV Gruppe bei 233 Tagen und in der Lenvatinib Gruppe bei 94 Tagen (95% CI: 65,1 - 122,9). Dieser Unterschied zeigte sich klinisch bedeutsam, erreichte jedoch bei kleiner Fallzahl so gerade nicht das statistische Signifikanzniveau (Log-Rank-Test: $p = 0,057$).

3.3.6 Nebenwirkungen

In Abschnitt 3.3.1 wurde bereits detailliert auf die Follow-up Analysen beider Patientengruppen eingegangen. Dabei zeigte sich, dass die ATEZO/BEV Gruppe mit einer medianen Behandlungsdauer von 202 Tagen ($\pm 279,1$) eine längere Therapiedauer aufwies als Patienten, die mit Lenvatinib behandelt wurden (87 Tage ($\pm 224,8$)). Aufgrund einer Verschlechterung des ECOG PS auf ≥ 2 oder starken Nebenwirkungen mussten unter ATEZO/BEV Therapie insgesamt 4 Patienten (19%) die Behandlung abbrechen, im Vergleich zu 7 Patienten (33%) in der Lenvatinib Gruppe. Tabelle 11 stellt die aufgetretenen Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen prozentual gegenüber.

Nebenwirkungen	Atezolizumab + Bevacizumab		Lenvatinib	
	n = 21	%	n = 21	%
Müdigkeit	5	23,8%	17	81,0%
Gewichtsabnahme	8	38,1%	5	23,8%
Appetitminderung	8	38,1%	5	23,8%
Übelkeit	2	9,5%	2	9,5%
Epistaxis	3	14,3%	2	9,5%
Diarrhö	2	9,5%	0	0,0%
Arterielle Hypertonie	1	4,8%	1	4,8%
Mukositis	1	4,8%	3	14,3%
hydropische Dekompensation	4	19,0%	0	0,0%
Schmerzen Beine/ Gelenke	1	4,8%	5	23,8%
Kopfschmerzen	0	0,0%	2	9,5%
Infektionen	0	0,0%	4	19,0%
Dyspnoe	0	0,0%	2	9,5%
Obere Gastrointestinale Blutung	3	14,3%	0	0,0%
Andere	2	9,5%	5	23,8%
Keine	1	4,8%	1	4,8%

Tabelle 11: Nebenwirkungen unter ATEZO/BEV und Lenvatinib Therapie

In beiden Gruppen hatten jeweils ein Patient (5%) keinerlei Nebenwirkungen. Arterielle Hypertonie wurde bei jeweils 5% (n=1) und Übelkeit bei jeweils 10% (n=2) der Patienten in der jeweiligen Kohorte angegeben. Moderate Unterschiede zeigten sich in der Häufigkeit von Epistaxis (ATEZO/BEV 14%, n=3; Lenvatinib 10%, n=2), Diarrhö (ATEZO/BEV 10%, n=2; Lenvatinib 0%) und Mukositis (ATEZO/BEV 5%, n=1; Lenvatinib 14%, n=3).

Auf Grund einer stattgehabten gastrointestinalen Blutung (14%, n=3) erfolgte in der ATEZO/BEV Kohorte bei 2 Patienten (10%) eine Pausierung von BEV. 19% (n=4) der Patienten entwickelten unter ATEZO/BEV Therapie eine hydropische Dekompensation, wohingegen in der Lenvatinib Gruppe unter 10% (n=2) der Patienten eine neu aufgetretene Dyspnoe dokumentiert wurde.

Die Häufigste Nebenwirkung unter Lenvatinib Therapie war mit 81% (n=17) Müdigkeit, gefolgt von Gewichtsabnahme, Appetitminderung und Gelenk- oder Muskelschmerzen in den Beinen, die jeweils bei 24% (n=5) der Patienten auftraten. In der ATEZO/BEV Gruppe trat mit 38% (n=8) eine Gewichtsabnahme und Appetitminderung am häufigsten auf. Müdigkeit verspürten lediglich 24% (n=5) der Patienten. Generell traten in der Lenvatinib Gruppe Nebenwirkungen wie Infektionen, Gelenk-, Muskel oder Kopfschmerzen mit 52% (n=11) deutlich häufiger auf als unter ATEZO/BEV Therapie mit 5% (n=1).

4. Diskussion

4.1 Studienmethoden der klinischen Arzneimittelforschung

Im Rahmen der klinischen Forschung gelten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als der Goldstandard, da sie durch die randomisierte Zuweisung von Teilnehmern zu Behandlungs- und Kontrollgruppen Bias minimieren und somit kausale Zusammenhänge aufzeigen können (172). Diese Studienart ermöglicht eine strenge Kontrolle über Variablen und gewährleistet die höchste Evidenzstufe für die Wirksamkeit der untersuchten Intervention. RCTs sind jedoch nicht immer durchführbar bzw. ethisch vertretbar, insbesondere in Fällen, in denen seltene Erkrankungen, langfristige Effekte oder große, diverse Patientengruppen untersucht werden sollen. Zudem sind große randomisierte, klinische Phase-III Studien zeitaufwändig und kostenintensiv (173).

Im Gegensatz dazu bieten retrospektive Studien, wie die in dieser Dissertation durchgeführte, eine wertvolle Alternative, um die gegebene Evidenz aus Phase-III Studien in einer Real-World-Kohorte abzubilden. Sie analysieren bereits vorhandene Daten und ermöglichen so die Untersuchung von klinischen Fragen auf der Basis realer Versorgungsbedingungen. Diese Art von Studien fällt unter den Begriff der Real-World Evidence (RWE), die zunehmend an Bedeutung gewinnt. RWE-Studien nutzen echte Patientendaten aus Quellen wie elektronischen Gesundheitsakten oder Krankenversicherungsdaten und können dadurch eine breitere und repräsentativere Patientenpopulation aus dem klinischen Alltag abbilden. Sie sind schneller und kostengünstiger durchzuführen und bieten wertvolle Einblicke, welche in der alltäglichen klinischen Praxis von großem Nutzen sein können (174). Eine kombinierte Analyse von RCT-Daten und RWE-Studien bildet eine solide Grundlage für evidenzbasierte Forschung in der Medizin. Diese gegenseitige Ergänzung kann dazu beitragen, die Praxis der Medizin kontinuierlich zu verbessern und die Patientenversorgung auf einer fundierten wissenschaftlichen Basis zu optimieren (175).

4.2 Limitationen und Stärken der Studie

Das Ziel dieser Studie bestand darin, durch einen Vergleich der beiden Patientenkohorten einen umfassenden Einblick in das Therapieansprechen und die Wirksamkeit von ATEZO/BEV im Vergleich mit Lenvatinib in der Erstlinientherapie des HCCs zu gewinnen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns galt es zunächst, ein geeignetes statistisches Verfahren zu finden, um Verzerrungen beider Patientenkohorten zu minimieren und die Vergleichbarkeit zu

verbessern. Durch die Anwendung der PSM-Analyse wurde versucht, eine ähnliche Struktur wie in RCTs zu schaffen, um die üblichen Bias-Effekte bei der Analyse von nicht-randomisierten Daten zu minimieren. In diesem Zusammenhang wurden insbesondere die Kovariaten Alter, Geschlecht, Child-Pugh Stadium, ALBI-Grad, Ätiologie, BCLC-Klassifikation und AFP-Werte als potenzielle Störfaktoren berücksichtigt, um eine geeignete Zuordnung der Patienten in beiden Gruppen sicherzustellen.

Die Reduktion des ursprünglichen Patientenkollektivs von 107 auf 42 Patienten in unserem unizentrischen Studiendesign ließ sich unter diesen Umständen nicht vermeiden. Infolgedessen konnte nach dem PSM im Vergleich zu anderen multizentrischen Erfassungen ein kleineres Patientenkollektiv gebildet werden, als es in RCTs prospektiv geplant worden wäre. Zudem ist zu beachten, dass nach dem PSM die Kovariate Child-Pugh nach wie vor signifikante Unterschiede aufweist ($p < 0,001$ vs. $p = 0,0207$), was darauf hindeuten könnte, dass in diesen Subgruppen dennoch Unterschiede bestehen. Für die weitere Analyse zur Bewertung der Leberfunktion in Abschnitt 4.3 wurde daher zusätzlich der ALBI-Grad als Kovariate herangezogen, welcher nach dem Matching keinen signifikanten Unterschied zeigte ($p = 0,002$ vs. $p = 0,317$). Auch die signifikante Verbesserung der Balance aller Kovariaten nach dem Matching deutet darauf hin, dass das PSM insgesamt effektiv war ($p = 0,033$ vs. $p = 0,204$) und die 21 Patientenpaare als statistische Zwillinge angesehen werden können.

In der klinischen Forschung wird das OS häufig als primärer Endpunkt definiert und gilt als der Goldstandard für die Erfassung des langfristigen Patienten-Outcome. In der Follow-up Analyse dieser retrospektiven Studie wurde in der ATEZO/BEV-Gruppe der Endpunkt des medianen OS statistisch nicht erreicht, da zum Abschluss der Analyse noch mehr als die Hälfte aller Patienten am Leben waren (57%, $n=12$). Diese unvollständigen Follow-up-Daten können nur mit einer verlängerten Analysedauer zu einem späteren Zeitpunkt erfasst werden.

In Anbetracht dieser Gegebenheiten wurde in unserer Studie das PFS als weiterer primärer Endpunkt definiert und in den Subgruppen weiter analysiert. Das PFS ermöglicht eine frühzeitige und robuste Bewertung des Therapieansprechens und der Therapieeffizienz, unabhängig von nachfolgenden Behandlungen, und liefert zudem zeitnahe, aussagekräftige Ergebnisse. Durch die Betonung des PFS können somit wertvolle Einsichten in die initiale Wirksamkeit der beiden Therapieoptionen gewonnen werden und die Behandlungseffekte präzise erfasst werden, was zu einer fundierteren Bewertung der untersuchten Therapieoptionen beiträgt.

4.3 Die Bedeutung der Leberfunktion für systemtherapeutische Optionen

Die Leberfunktion spielt eine zentrale Rolle bei der Behandlung und Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Eine eingeschränkte Leberfunktion, wie sie durch den Child-Pugh-Status und ALBI-Grad klassifiziert wird, ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Patienten mit besserer Leberfunktion (Child-Pugh A, ALBI-Grad 1) zeigen in der Regel bessere Therapieansprechen und längere Überlebenszeiten im Vergleich zu Patienten mit moderater (Child-Pugh B, ALBI-Grad 2) oder schwerer (Child-Pugh C, ALBI-Grad 3) Leberfunktionsstörung.

In der IMbrave150-Studie, welche die Kombinationstherapie ATEZO/BEV untersuchte, wurden nur Patienten mit Child-Pugh A eingeschlossen. In der IMbrave150-Studie konnte eine signifikante Verbesserungen hinsichtlich OS und PFS im Vergleich zur Standardtherapie mit Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC demonstriert werden (97). Ähnlich wurden in die REFLECT-Studie, die Lenvatinib als Erstlinientherapie gegen Sorafenib verglich, ausschließlich Patienten mit Child-Pugh A eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Lenvatinib gegenüber Sorafenib nicht unterlegen war und bei besserem Nebenwirkungsprofil ebenfalls eine effektive Behandlungsoption in der Erstlinie für Patienten mit fortgeschrittenem HCC darstellt (149).

Die Beschränkung auf Patienten mit Child-Pugh A in diesen Phase-III Zulassungsstudien stellt jedoch eine Limitation dar, da in der klinischen Praxis häufig Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion für eine systemische Behandlung des HCCs evaluiert werden müssen. Dies ist insbesondere relevant, da Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine eingeschränkte Lebersynthese- sowie Leberentgiftungsfunktion haben, was die Verträglichkeit und Wirksamkeit von onkologischen Systemtherapien beeinflusst.

In unserer Studie wurden daher auch Patienten mit Child-Pugh B eingeschlossen, um ein realistischeres sowie Klinik-orientiertes Bild der Therapieeffekte von ATEZO/BEV und Lenvatinib zu erhalten und die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf eine Patientenpopulation mit eingeschränkter Leberfunktion zu analysieren.

Vor dem Matching konnte dabei in der Gesamtpopulation für die ATEZO/BEV-Kohorte ein medianes PFS von 9,2 Monaten und ein medianes OS von 13,7 Monaten demonstriert werden (IMBrave150: PFS 6,9 Monate, OS 19,2 Monate). In der Lenvatinib-Gruppe lag das mediane PFS bei 4,7 Monaten und das mediane OS bei 12,4 Monaten (REFLECT: PFS 8,9 Monate, OS 13,6 Monate) (97,149).

Nach dem Matching konnte in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums eine statistisch signifikante Überlegenheit (Log-rank Test: $p = 0,026$) für die Therapie mit ATEZO/BEV gegenüber Lenvatinib gezeigt werden. Das berechnete aPFS für Patienten mit Child-Pugh Stadium A lag dabei in der ATEZO/BEV Gruppe bei 50,0% und in der Lenvatinib Gruppe bei 33,3%. Die berechneten aPFS-Werte für Patienten mit Child-Pugh Stadium B waren vergleichbar (50,8% vs. 38,1%), auch wenn das mediane PFS in der ATEZO/BEV Gruppe statistisch noch nicht berechnet werden konnte.

Im Hinblick auf den bereits erläuterten Umstand, dass nach dem PSM die Kovariate Child-Pugh Status nach wie vor einen signifikanten Unterschied aufzeigte, wird die Rolle der Leberfunktion im Folgenden zusätzlich anhand des ALBI-Grades analysiert. Dieser wurde in neueren Studien als nützlicherer Indikator für die Leberfunktion vorgeschlagen, um eine objektivere und evidenz-basierte Beurteilung der Leberfunktion zu ermöglichen (103). Obwohl der ALBI-Grad weder in der REFLECT-Studie noch in der IMbrave150-Studie verwendet wurde, haben mehrere nachfolgende Studien gezeigt, dass der ALBI-Grad eine feinere Differenzierung der Leberfunktion ermöglicht und dadurch wertvolle Informationen zur Prognose und Therapieplanung bei HCC-Patienten liefern kann (105,176).

In unserer Studie erreichten Patienten mit einem ALBI-Grad 2 unter ATEZO/BEV-Therapie ein statistisch signifikant (Log-Rank Test: $p = 0,035$) längeres medianes PFS als unter Therapie mit Lenvatinib (417 Tage / 13,9 Monate, 95% CI: 138,0 - 696,0 vs. 141 Tage / 4,7 Monate, 95% CI: 0 - 351,2). Dieser Unterschied zwischen den Kohorten zeigte sich auch für die Patienten mit einem ALBI-Grad 3, wobei das mediane PFS in beiden Kohorten mit eingeschränkter Leberfunktion reduziert war (161 Tage / 5,4 Monate, 95% CI: 60,2 - 261,8 vs. 62 Tage / 2,1 Monate, 95% CI: 54,4 - 69,6).

Unter dem Aspekt, dass neben dem generellen Therapieansprechen (PFS) auch eine Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Infektionen und Schmerzen erreicht wurde, legen unsere Ergebnisse nahe, dass ATEZO/BEV bessere Therapieerfolge bei günstigerem Nebenwirkungsprofil verzeichnet als Lenvatinib, unabhängig von der Leberfunktion. Eine bessere Leberfunktion (Child-Pugh A, ALBI-Grad 1-2) ist jedoch bei beiden Therapieansätzen mit einer günstigeren Prognose verbunden.

Vergleicht man unsere Ergebnisse im Kontext bestehender Literatur, zeigt sich eine Übereinstimmung mit der aktuellen Evidenz. In einer Meta-Analyse von RWE-Studien aus dem Jahr 2024 wurde gezeigt, dass die klinischen Therapieerfolge bei einer ATEZO/BEV-Therapie im Vergleich zu einer Lenvatinib-Therapie hinsichtlich des OS (18,5 Monate vs. 18,4 Monate) und PFS (7,3 Monate vs. 6,9 Monate) gering, aber statistisch überlegen sind (177). In einer

weiteren Meta-Analyse, die auch Patienten mit fortgeschrittenem HCC-Stadium (BCLC-Stadium C) und eingeschränkter Leberfunktion eingeschlossen hat, bestätigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des OS und PFS. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen war hierbei allerdings in beiden Patientenkohorten vergleichbar (178).

4.4 Therapieansprechen in Abhängigkeit der HCC-Ätiologie

Vorherige Studiendaten haben gezeigt, dass eine bessere Leberfunktion mit einer günstigeren Prognose bei Patienten mit HCC einhergehen können. Die Therapie eines HCCs steht jedoch zusätzlich vor der Herausforderung, verschiedene Ätiologien effektiv zu behandeln. Besonders die zunehmende Prävalenz der MASLD/MASH als bedeutender Risikofaktor hat das Interesse an der Untersuchung von Therapieerfolgen in Abhängigkeit von der Ätiologie verstärkt (9,48,50). Aktuelle internationale klinische Praxisleitlinien berücksichtigen bei der Auswahl der Systemtherapie jedoch nicht die Ätiologie des HCCs, da nicht genügend Daten vorhanden sind, um Ätiologie-spezifische Schlussfolgerungen zu ziehen. Es gibt jedoch erste Hinweise dafür, dass ICIs bei einem MASLD/NAFLD-assoziierten HCC weniger wirksam sein könnten als bei viraler Ätiologie. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Prävalenz der MASLD sollten künftige Studien prüfen, ob die Ätiologie des HCCs etwaige Behandlungserfolge beeinflussen könnte (179). Eine internationale, mulizentrische retrospektive PSM-Analyse von Rimini et al. aus dem Jahr 2022 untersuchte, inwieweit das OS und PFS in Abhängigkeit von der HCC-Ätiologie durch eine Therapie mit ATEZO/BEV oder Lenvatinib beeinflusst wird. Dabei wurden nach PSM insgesamt 187 Patientenpaare gebildet und die Gesamtpopulation in eine NAFLD/NASH-Gruppe und eine Nicht-NAFLD/NASH-Gruppe aufgeteilt. Die NAFLD-HCC-Gruppe erreichte unter Lenvatinib-Therapie ein statistisch signifikant längeres OS und PFS als mit ATEZO/BEV (OS: nicht erreicht vs. 12,2 Monate, 95% CI: 10,0 - 16,8; PFS: 8,0 Monate, 95% CI: 6,7 - 10,3; vs. 5,1 Monate, 95% CI: 3,5 - 10,8). In der Nicht-NAFLD/NASH-Gruppe zeigte sich bezüglich der Therapieoption mit Lenvatinib oder ATEZO/BEV kein statistisch signifikanter Unterschied (OS: 17,0 Monate, 95% CI: 11,1 - 43,8; vs. 11,6 Monate, 95% CI: 11,1 - 12,1; PFS: 8,1 Monate, 95% CI: 6,7 - 10,3; vs. 6,7 Monate, 95% CI: 4,8 - 10,0) (180).

In unserer Studie erreichte im Gegensatz jedoch in beiden Subgruppen die ATEZO/BEV-Gruppe ein längeres medianes PFS als die Lenvatinib-Gruppe (MASLD/MASH-Population: 289 Tagen / 9,6 Monate, 95% CI: 50,9 - 527,1 vs. 212 Tagen / 7,1 Monate 95% CI: 53,6 - 370,4;

Nicht MASLD/MASH-Population: 289 Tagen / 9,6 Monate, 95% CI: 50,9 - 527,1 vs. 212 Tagen / 7,1 Monate 95% CI: 53,6 - 370,4). Diese Überlegenheit von ATEZO/BEV gegenüber Lenvatinib erreichte so gerade nicht das statistische Signifikanzniveau (Log-Rank-Test: $p = 0,057$). Im Vergleich zur PSM-Analyse von Rimini et al. ist unser Patientenkollektiv mit 21 Patientenpaaren deutlich kleiner, wobei die Mehrheit der Patienten der Nicht-MASLD/MASH-Population zuzuordnen ist (ATEZO/BEV: $n = 17$ vs. Lenvatinib: $n = 16$).

Die Unterschiede dieser beiden Studien sind daher mit Vorsicht zu interpretieren und ein direkter Vergleich ist nur eingeschränkt möglich. Dennoch lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die PSM-Analyse von Rimini et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied im OS und PFS zwischen ATEZO/BEV und Lenvatinib in der Nicht-NAFLD/NASH-Gruppe fand. Im Gegensatz dazu zeigte unsere Studie eine tendenzielle Überlegenheit von ATEZO/BEV hinsichtlich des medianen PFS in beiden Subgruppen, jedoch ohne statistische Signifikanz.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von ATEZO/BEV im Vergleich zu Lenvatinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Die Patientenkohorten wurden umfassend charakterisiert und mittels PSM vergleichbar gemacht, um potenzielle Verzerrungen zu minimieren.

Es zeigte sich, dass sowohl das Therapieansprechen als auch das OS in beiden Patientenkohorten tendenziell besser waren, wenn ein niedrigerer Child-Pugh-Score vorlag, was die Bedeutung der Leberfunktion für das Therapieergebnis unterstreicht. Nach PSM erreichte die ATEZO/BEV-Gruppe insgesamt ein statistisch signifikant verlängertes PFS im Vergleich zur Lenvatinib-Gruppe (medianes PFS: 289 Tage vs. 141 Tage, $p = 0,045$). Obwohl kein signifikanter Unterschied im OS festgestellt wurde (medianes OS: nicht erreicht vs. 273 Tage, $p = 0,103$), konnten gute Ergebnisse hinsichtlich des berechneten 1-Jahres-Überlebens beobachtet werden (59,2% vs. 42,9%). In den Subgruppenanalysen basierend auf der Leberfunktion (Child-Pugh Stadium und ALBI-Grad) zeigte sich unter ATEZO/BEV-Therapie ein signifikant längeres medianes PFS als unter Lenvatinib-Therapie ($p = 0,026$ und $p = 0,035$). In Bezug auf die Ätiologie des HCCs wurde kein statistisch signifikanter Vorteil von ATEZO/BEV gegenüber Lenvatinib festgestellt ($p = 0,057$). Insgesamt traten in der Lenvatinib-Gruppe häufiger Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Infektionen oder Schmerzen auf, was für eine bessere Verträglichkeit von ATEZO/BEV spricht.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ATEZO/BEV für die Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist als Lenvatinib. Die Wirksamkeit beider Therapieoptionen ist bei eingeschränkter Leberfunktion reduziert, die Durchführung aber bis zu einem Child-Pugh B Status möglich.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AFB1	Aflatoxin B1
AFP	Alpha-Fetoprotein
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALBI	Albumin-Bilirubin
aPFS	Jahres-progressionsfreies Überleben (annualized Progression-Free Survival)
ATEZO	Atezolizumab
AXIN1	Axis Inhibition Protein 1
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BEV	Bevacizumab
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEUS	Kontrastmittelsonographie (contrast-enhanced ultrasound)
CLIP	Cancer of the Liver Italian Programm
CT	Computertomographie
CTNNB1	Catenin Beta 1-Gen
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DEB-TACE	Drug-Eluting-Bead TACE
EASL	European Assosiation for the Study of the Liver
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Personal Status
EMA	European Medicines Agency
FGFR	Fibroblast growth factor Receptor
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HKLC	Hong-Kong Liver Cancer Staging
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
INR	International Normalized Ratio
IRE	Irreversible Elektroportation

JAK/STAT	Januskinase-signal transducer and activator of transcription proteins
JIS	Japan Integrated Staging
KIT	Tyrosinkinase KIT-Gen
LTX.....	Lebertransplantation
MASLD.....	Metabolische Dysfunktion-assoziierte Lebererkrankung
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease)
NASH.....	Nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis)
PBC.....	primär biliäre Cholangitis
PDGFR.....	Platelet derived growth factor
PEI.....	Perkutane Ethanol Injektion
PFS.....	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSM.....	Propensity Score Matching
RAF.....	Rapid-accelerated fibrosarcoma Proteinkinase
RCT.....	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RET	Rezeptor-Tyrosinkinase Ret (rearranged during transfection)
RFA.....	Radiofrequenzablation
ROS.....	Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RWE.....	Real-World Evidence
SBRT.....	Hochpräzisionsradiotherapie (stereotactic body radiotherapy)
SLD	Steatotische Lebererkrankung (steatotic liver disease)
STRIDE.....	Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TERT.....	telomerase reverse transcriptase
TKI.....	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM.....	Tumor-Node-Metastasis Classification of malignant tumors
TP53	p53-Tumorsuppressor-Gen
TTP	Zeit bis zum Tumorprogress (Time to Tumor Progress)
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factor)
WHO	World Health Organisation

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh Score. Child-Pugh A 5-6 Punkte, Child-Pugh B 7-9 Punkte, Child-Pugh C 10-15 Punkte (100).....	17
Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenkollektivs der 45 Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und der 34 Patienten unter Therapie mit Lenvatinib	34
Tabelle 3: Ansprechraten unter der Therapie mit ATEZO/BEV im Analysezeitraum (40 Wochen).....	36
Tabelle 4: Ansprechraten unter der Therapie mit Lenvatinib im Analysezeitraum (40 Wochen)	38
Tabelle 5: Ursachen für die Beendigung der Therapie bei ATEZO/BEV und Lenvatinib.....	38
Tabelle 6: Folgetherapie-Entscheidungen bei ATEZO/BEV und Lenvatinib	39
Tabelle 7: Signifikanzwerte der Kovariaten vor und nach dem Propensity Score Matching..	44
Tabelle 8: Charakterisierung des Patientenkollektivs der 21 Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und der 21 Patienten unter Therapie mit Lenvatinib nach dem Propensity Score Matching	47
Tabelle 9: Behandlungsdauer von ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	48
Tabelle 10: Follow-up Verhältnisse der beiden Behandlungsgruppen mit ATEZO/BEV und Lenvatinib zum Zeitpunkt der Datenanalyse	49
Tabelle 11: Nebenwirkungen unter ATEZO/BEV und Lenvatinib Therapie.....	54

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: weltweite Altersstandardisierte Inzidenz der Leberkarzinome, 2022 (5).....	6
Abbildung 2: Diagnostikalgorithmus gemäß der S3-Leitlinie der Onkologie zur Diagnostik und Therapie eines HCCs (73).....	14
Abbildung 3: BCLC-Klassifikationssystem	16
Abbildung 4: BCLC-Stadium abhängige Therapieoptionen des HCCs (96).....	19
Abbildung 5: Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen, gemäß S3-Leitlinie (73)	23
Abbildung 6: Graphische Darstellung der ATEZO/BEV Patientenkohorte im Analysezeitraum (40 Wochen).....	35
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Lenvatinib Patientenkohorte im Analysezeitraum (40 Wochen).....	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV (links) und Lenvatinib (rechts).....	40
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve des OS in Abhängigkeit des Child-Pugh Stadiums bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV (links) und Lenvatinib (rechts).....	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve des OS in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh-Scores (B7, B8, B9) bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV	41
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve des OS in der Subgruppenanalyse in Abhängigkeit des Child-Pugh-Scores (B7, B8, B9) bei Patienten unter Therapie mit Lenvatinib.....	42
Abbildung 12: Entwicklung und Selektion der gesamten Patientenkohorte	45
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve des PFS bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	49
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des OS bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	50
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	51
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit vom ALBI-Grad bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	52
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve des PFS in Abhängigkeit von der Ätiologie des HCCs bei Patienten unter Therapie mit ATEZO/BEV und Lenvatinib im Vergleich	53

7. Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, u. a. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21834>
2. Runggay H, Ferlay J, de Martel C, Georges D, Ibrahim AS, Zheng R, u. a. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Januar 2022;161:108–18.
3. Petrick JL, McGlynn KA. The changing epidemiology of primary liver cancer. *Curr Epidemiol Rep*. Juni 2019;6(2):104–11.
4. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatol Baltim Md*. Februar 2018;67(2):600–11.
5. Cancer Today [Internet]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&cancers=11>
6. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 21. Juni 2022;7(9):796–829.
7. Yang J, Pan G, Guan L, Liu Z, Wu Y, Liu Z, u. a. The burden of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels. *Cancer Med*. März 2022;11(5):1357–70.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374–444.
9. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. Januar 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4–13.
10. Krebs - Krebs in Deutschland [Internet]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs_node.
11. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJF, u. a. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. August

2022;7(8):724–35.

12. Shah PA, Patil R, Harrison SA. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge. *Hepatology*. 1. Januar 2023;77(1):323–38.
13. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, u. a. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. März 2020;71(3):808–19.
14. Cao W, Yu P, Yang K, Cao D. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. *Toxicol Mech Methods*. Juli 2022;32(6):395–419.
15. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PKH, u. a. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. April 2023;164(5):766–82.
16. Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. November 2022;26(4):691–704.
17. Lange NF, Radu P, Dufour JF. Prevention of NAFLD-associated HCC: Role of lifestyle and chemoprevention. *J Hepatology*. November 2021;75(5):1217–27.
18. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O, Eltobgy M, Mohamed H, Schmidt J, u. a. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *J Evid-Based Med*. November 2017;10(4):245–54.
19. Tamura T, Wada K, Konishi K, Goto Y, Mizuta F, Koda S, u. a. Coffee, Green Tea, and Caffeine Intake and Liver Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Nutr Cancer*. 2018;70(8):1210–6.
20. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240091672>
21. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 19. Oktober 2017;372(1732):20160274.
22. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Juni 2010;51(6):1972–8.
23. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. Dezember 2023;20(12):864–84.

24. Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, u. a. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). *Z Für Gastroenterol.* Juli 2021;59(07):691–776.
25. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmidt H, u. a. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“: AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Für Gastroenterol.* Juli 2018;56(07):756–838.
26. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatol Baltim Md.* Mai 2009;49(5 Suppl):S13-21.
27. Tarocchi M, Polvani S, Marroncini G, Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol WJG.* 7. September 2014;20(33):11630–40.
28. Liu S, Koh SSY, Lee CGL. Hepatitis B Virus X Protein and Hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 14. Juni 2016;17(6):940.
29. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:9–16.
30. Bender D, Hildt E. Effect of Hepatitis Viruses on the Nrf2/Keap1-Signaling Pathway and Its Impact on Viral Replication and Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 19. September 2019;20(18):4659.
31. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 1. Mai 2012;142(6):1264-1273.e1.
32. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Januar 2023;20(1):37–49.
33. Gao B, Bataller R. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and New Therapeutic Targets. *Gastroenterology.* 1. November 2011;141(5):1572–85.
34. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis.* Mai 2009;29(2):188–99.
35. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem.* 9. August 2002;277(32):29342–7.
36. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev.* 2017;38(2):147–61.

37. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 1. Februar 2019;70(2):284–93.
38. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, u. a. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatol Baltim Md.* März 2004;39(3):826–34.
39. Bianco C, Casirati E, Malvestiti F, Valenti L. Genetic predisposition similarities between NASH and ASH: Identification of new therapeutic targets. *JHEP Rep Innov Hepatol.* Juni 2021;3(3):100284.
40. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* August 2007;7(8):599–612.
41. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med.* August 2022;292(2):190–204.
42. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, De Laffolie J, Demir M, u. a. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z Für Gastroenterol.* September 2022;60(09):1346–421.
43. Pais R, Fartoux L, Goumard C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, u. a. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther.* November 2017;46(9):856–63.
44. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, u. a. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* Oktober 2018;48(7):696–703.
45. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* November 2013;10(11):686–90.
46. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* Juni 2012;56(6):1384–91.
47. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, u. a. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* 22. Januar 2010;140(2):197–208.
48. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* April 2021;18(4):223–38.

49. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: New Trends. *J Hepatol*. Februar 2020;72(2):250–61.
50. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, u. a. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 1. Oktober 2018;69(4):896–904.
51. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, u. a. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatol Baltim Md*. Dezember 2015;62(6):1723–30.
52. Pickova D, Ostry V, Toman J, Malir F. Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins*. 3. Juni 2021;13(6):399.
53. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. Februar 2019;124:81–100.
54. Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G→T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15. September 1993;90(18):8586–90.
55. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW, Harris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Hum Mutat*. März 2003;21(3):201–16.
56. Chain (CONTAM) EP on C in the F, Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, u. a. Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA J*. 2020;18(3):e06040.
57. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Oktober 2014;28(5):753–70.
58. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect*. Juni 2010;118(6):818–24.
59. Jin J, Kouznetsova VL, Kesari S, Tsigelny IF. Synergism in actions of HBV with aflatoxin in cancer development. *Toxicology*. November 2023;499:153652.
60. Liu Y, Chang CCH, Marsh GM, Wu F. Population Attributable Risk of Aflatoxin-Related Liver Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. September 2012;48(14):2125–36.
61. Gilles H, Garbutt T, Landrum J. Hepatocellular Carcinoma. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1. September 2022;34(3):289–301.

62. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
63. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, u. a. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. Januar 2018;67(1):358–80.
64. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mazzeo G, Cascini GL. Microvascular Invasion in HCC: The Molecular Imaging Perspective. *Contrast Media Mol Imaging*. 4. Oktober 2018;2018:9487938.
65. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, u. a. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg*. Oktober 2003;69(10):879–85.
66. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. September 2000;216(3):698–703.
67. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, u. a. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol*. November 2005;20(11):1781–7.
68. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. April 2009;29(4):502–10.
69. Sidali S, Trépo E, Sutter O, Nault JC. New concepts in the treatment of hepatocellular carcinoma. *United Eur Gastroenterol J*. September 2022;10(7):765–74.
70. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
71. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. August 2007;5(8):938–45, 945.e1-4.
72. SEER [Internet]. Cancer of the Liver and Intrahepatic Bile Duct - Cancer Stat Facts. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
73. Leitlinienprogramm Onkologie: HCC und biliäre Karzinome [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome>
74. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Oktober 2019;16(10):589–604.

75. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatol Baltim Md*. März 2011;53(3):1020–2.
76. Nault JC, Zucman-Rossi J. TERT promoter mutations in primary liver tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Februar 2016;40(1):9–14.
77. Ho DWH, Lo RCL, Chan LK, Ng IOL. Molecular Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. Oktober 2016;5(4):290–302.
78. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, u. a. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet*. Mai 2015;47(5):505–11.
79. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Januar 2010;2(1):a001008.
80. Jung YS, Park JJ. Wnt signaling in cancer: therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex. *Exp Mol Med*. Februar 2020;52(2):183–91.
81. Hin Tang JJ, Hao Thng DK, Lim JJ, Toh TB. JAK/STAT signaling in hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncol*. 18. März 2020;7(1):HEP18.
82. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1. Oktober 2015;149(5):1226–1239.e4.
83. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, u. a. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–67.
84. Nagaraju GP, Dariya B, Kasa P, Peela S, El-Rayes BF. Epigenetics in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. November 2022;86(Pt 3):622–32.
85. Wang W, Wei C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Genes Dis*. 27. Januar 2020;7(3):308–19.
86. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, u. a. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1. Juli 2018;69(1):182–236.
87. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*. 1. Juni 2020;9(6):1370.
88. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, García-Criado Á, u. a. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*. 1. April 2018;101:72–81.

89. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, Morone M, Motosugi U, Sano K, u. a. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. Juli 2011;34(1):69–78.
90. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, u. a. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. April 2015;275(1):97–109.
91. Brierley J, O’Sullivan B, Asamura H, Byrd D, Huang SH, Lee A, u. a. Global Consultation on Cancer Staging: promoting consistent understanding and use. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(12):763–71.
92. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, u. a. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. März 2017;67(2):93–9.
93. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
94. Karademir S. Staging of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res*. 26. September 2018;4(9):58.
95. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol*. 1. November 2018;37(6):481–91.
96. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, u. a. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. März 2022;76(3):681–93.
97. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, u. a. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. April 2022;76(4):862–73.
98. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, Chan SL, Kelley RK, Furuse J, u. a. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid*. August 2022;1(8):EVIDoa2100070.
99. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.

100. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
101. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. August 1973;60(8):646–9.
102. Kok B, Abraldes JG. Child–Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis*. Februar 2019;39(01):096–103.
103. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, u. a. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 20. Februar 2015;33(6):550–8.
104. Chan AWH, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CCN, Mo FKF, u. a. Integration of albumin–bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(7):1300–6.
105. Demirtas CO, D’Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep Innov Hepatol*. Oktober 2021;3(5):100347.
106. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Rep*. 18. August 2022;4(10):100557.
107. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, u. a. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md*. Februar 2001;33(2):464–70.
108. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, u. a. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. Januar 2003;124(1):91–6.
109. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. März 2019;13(2):125–37.
110. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1–61.
111. Sneag DB, Krajewski K, Giardino A, O’Regan KN, Shinagare AB, Jagannathan JP, u. a. Extrahepatic Spread of Hepatocellular Carcinoma: Spectrum of Imaging Findings. *Am J Roentgenol*. Oktober 2011;197(4):W658–64.
112. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. April 2016;150(4):835–53.

113. Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends*. 6. Juli 2021;15(3):138–41.
114. Reveron-Thornton RF, Teng MLP, Lee EY, Tran A, Vajanaphanich S, Tan EX, u. a. Global and regional long-term survival following resection for HCC in the recent decade: A meta-analysis of 110 studies. *Hepatol Commun*. 2. März 2022;6(7):1813–26.
115. Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D, u. a. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*. 28. Februar 2023;29(8):1243–60.
116. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, u. a. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 1. September 2022;157(9):779–88.
117. de'Angelis N, Landi F, Carra MC, Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 21. Oktober 2015;21(39):11185–98.
118. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, u. a. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. März 2015;148(3):547–55.
119. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. März 2014;12(3):394-402.e1.
120. Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg*. September 2017;402(6):863–71.
121. Wong TCL, Lee VHF, Law ALY, Pang HH, Lam KO, Lau V, u. a. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatol Baltim Md*. November 2021;74(5):2580–94.
122. Zhang Z, Zhang E. Conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma with vascular invasion: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2023;14:1073531.
123. Lau WY, Lai ECH. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma--a strategy to increase resectability. *Ann Surg Oncol*. Dezember 2007;14(12):3301–9.
124. Sun HC, Zhu XD. Downstaging Conversion Therapy in Patients With Initially Unresectable Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Overview. *Front Oncol*. 18. November 2021;11:772195.

125. Roayaie S, Schwartz JD, Sung MW, Emre SH, Miller CM, Gondolesi GE, u. a. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* April 2004;10(4):534–40.
126. Lee HW, Song GW, Lee SG, Kim JM, Joh JW, Han DH, u. a. Patient Selection by Tumor Markers in Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* September 2018;24(9):1243–51.
127. Zou YW, Ren ZG, Sun Y, Liu ZG, Hu XB, Wang HY, u. a. The latest research progress on minimally invasive treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI.* Februar 2023;22(1):54–63.
128. Tan W, Deng Q, Lin S, Wang Y, Xu G. Comparison of microwave ablation and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 1. Januar 2019;36(1):263–71.
129. Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, Sakamoto A, u. a. Comparison of percutaneous radiofrequency thermal ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 28. Dezember 2011;11:143.
130. Salmi A, Turrini R, Lanzani G, Savio A, Anglani L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis. *J Ultrasound.* 18. August 2009;12(3):118–24.
131. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol.* Mai 2019;29(5):2679–89.
132. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, u. a. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* Dezember 2004;40(6):1352–60.
133. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology.* März 1999;210(3):655–61.
134. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 11. Mai 2009;9:31.
135. Narayanan G, Froud T, Suthar R, Barbary K. Irreversible electroporation of hepatic malignancy. *Semin Interv Radiol.* März 2013;30(1):67–73.

136. Cano D, Lasarte JJ, Vivas I. [Irreversible electroporation: present and future in the treatment of hepatocellular carcinoma]. *An Sist Sanit Navar*. 21. November 2022;45(3):e1019.
137. Sangro B, Salem R. Transarterial chemoembolization and radioembolization. *Semin Liver Dis*. November 2014;34(4):435–43.
138. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, u. a. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 15. Juli 2014;111(2):255–64.
139. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Transcatheter arterial embolic therapies for hepatocellular carcinoma: a literature review. *Anticancer Res*. Dezember 2014;34(12):6877–86.
140. Jang JH, Lee JW, Hong JT, Jin YJ. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *J Hepatocell Carcinoma*. 2. September 2015;2:123–9.
141. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, u. a. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Februar 2010;33(1):41–52.
142. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, u. a. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. Mai 2011;37(3):212–20.
143. Huppert P. [Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma]. *Radiol*. März 2022;62(3):225–33.
144. Endo K, Kuroda H, Oikawa T, Okada Y, Fujiwara Y, Abe T, u. a. Efficacy of combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2. Dezember 2018;53(12):1575–83.
145. Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO, Nabil M, Rao P, Eichler K, u. a. [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. November 2007;179(11):1113–26.
146. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 6. Dezember 2003;362(9399):1907–17.
147. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, u. a. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24. Juli 2008;359(4):378–90.

148. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, u. a. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 7. Januar 2017;389(10064):56–66.
149. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, u. a. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 24. März 2018;391(10126):1163–73.
150. Abou-Alfa Ghassan K., Meyer Tim, Cheng Ann-Lii, El-Khoueiry Anthony B., Rimassa Lorenza, Ryoo Baek-Yeol, u. a. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 5. Juli 2018;379(1):54–63.
151. Finn Richard S., Qin Shukui, Ikeda Masafumi, Galle Peter R., Ducreux Michel, Kim Tae-You, u. a. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 14. Mai 2020;382(20):1894–905.
152. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B, u. a. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol*. 10. Juni 2024;42(17_suppl):LBA4008–LBA4008.
153. Finn RS, Ryoo BY, Hsu CH, Li D, Burgoyne A, Cotter C, u. a. Results from the MORPHEUS-liver study: Phase Ib/II randomized evaluation of tiragolumab (tira) in combination with atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol*. Juni 2023;41(16_suppl):4010–4010.
154. Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, u. a. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1. Dezember 2023;24(12):1399–410.
155. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, u. a. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 27. November 2014;515(7528):563–7.
156. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 29. Juli 2005;333(2):328–35.

157. de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K, u. a. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221080298.
158. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, u. a. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology Baltim Md.* Oktober 2022;76(4):1000–12.
159. ESMO. EMA Recommends Extension of Indications for Durvalumab in the Management of HCC [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-durvalumab-in-the-management-of-hcc>
160. Imfinzi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
161. Arru C, De Miglio MR, Cossu A, Muroli MR, Carru C, Zinellu A, u. a. Durvalumab Plus Tremelimumab in Solid Tumors: A Systematic Review. *Adv Ther.* Juli 2021;38(7):3674–93.
162. Hatanaka T, Naganuma A, Yata Y, Kakizaki S. Atezolizumab plus bevacizumab and tremelimumab plus durvalumab: how should we choose these two immunotherapy regimens for advanced hepatocellular carcinoma? *Hepatobiliary Surg Nutr.* Dezember 2022;11(6):92730–930.
163. Starzer AM, Wolff L, Popov P, Kiesewetter B, Preusser M, Berghoff AS. The more the merrier? Evidence and efficacy of immune checkpoint- and tyrosine kinase inhibitor combinations in advanced solid cancers. *Cancer Treat Rev.* April 2024;125:102718.
164. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, Sung MW, Baron AD, Kudo M, u. a. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. September 2020;38(26):2960–70.
165. Vogel A, Siegler GM, Siebler J, Lindig U, Schultheiß M, Müller T, u. a. IMMUNIB trial (AIO-HEP-0218/ass): A single-arm, phase II study evaluating safety and efficacy of immunotherapy nivolumab in combination with lenvatinib in advanced-stage hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* Juni 2022;40(16_suppl):4107–4107.
166. Tao M, Han J, Shi J, Liao H, Wen K, Wang W, u. a. Application and Resistance Mechanisms of Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2023;10:1069–83.

167. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, u. a. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 1. Oktober 2004;64(19):7099–109.
168. Produktinformation Bayer Vital DE [Internet]. Nexavar® | Bayer Vital GmbH Deutschland. Verfügbar unter: <https://produktinformation.bayer.de/nexavar>
169. El-Khoueiry AB, Meyer T, Cheng AL, Rimassa L, Sen S, Milwee S, u. a. Safety and efficacy of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma who advanced to Child-Pugh B liver function at study week 8: a retrospective analysis of the CELESTIAL randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 9. April 2022;22(1):377.
170. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, u. a. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1. Februar 2019;20(2):282–96.
171. Cosma LS, Weigand K, Müller-Schilling M, Kandulski A. Lenvatinib as First-line Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Impaired Liver Function in Advanced Liver Cirrhosis: Real World Data and Experience of a Tertiary Hepatobiliary Center. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 18. Juni 2021;30(2):247–53.
172. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *Chest.* Juli 2020;158(1S):S79–87.
173. Kendall J. Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emerg Med J EMJ.* März 2003;20(2):164–8.
174. Schad F, Thronicke A. Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 16. August 2022;19(16):10159.
175. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 20. August 2018;33(34):e213.
176. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, u. a. Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver Cancer.* März 2019;8(2):121–9.
177. Wang BC, Kuang BH, Lin GH. Lenvatinib Versus Atezolizumab Plus Bevacizumab in the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Real-World Studies. *Target Oncol.* März 2024;19(2):203–12.

178. Changez MIK, Khan M, Uzair M, Tahir MF, Mohsin M, Hussain AF, u. a. Efficacy of Atezolizumab Plus Bevacizumab Versus Lenvatinib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: a Meta-analysis. *J Gastrointest Cancer*. März 2024;55(1):467–81.
179. Foerster F, Gairing SJ, Müller L, Galle PR. NAFLD-driven HCC: Safety and efficacy of current and emerging treatment options. *J Hepatol*. Februar 2022;76(2):446–57.
180. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T, u. a. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open*. 6. Oktober 2022;7(6):100591.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die wesentlich zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Besonders danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arne Kandulski, für die Überlassung des Themas, die fachkundige Unterstützung und die zahlreichen wertvollen Anregungen, die maßgeblich zur erfolgreichen Durchführung dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein Ausdrücklicher Dank gilt zudem auch meinen beiden Betreuern, Herrn Dr. Philipp Heumann und Frau Dr. Lidia Cosma, die mich bei der Umsetzung und Bearbeitung der Thematik tatkräftig unterstützten und mir diese Dissertation erst ermöglichten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, deren Unterstützung und Zuspruch während meines gesamten Studiums stets eine große Hilfe waren.