

Aus dem Department Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin II

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Infektiologie)

des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

**Analyse der Therapieoptionen des extrahepatisch
metastasierten HCC, eine retrospektive
Beobachtungsstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2017

von Renan Spode

geboren in Berlin

Dekanin: Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Krieglstein

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Robert Thimme

2. Prof. Dr. med. Thomas B. Brunner

Jahr der Promotion: 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.3	Klinik und Prognose	2
1.4	Metastasierung	3
1.5	Staging	4
1.6	Diagnostik	6
1.6.1	Bildgebende Verfahren und Biopsie	6
1.6.2	Alpha-Feto-Protein (AFP)	7
1.6.3	Neue Biomarker	8
1.7	Therapie	8
1.7.1	Kurative Therapien	9
1.7.2	Palliative Therapien	12
2	Zielsetzung der Arbeit	20
3	Material und Methoden	21
3.1	Ethikantrag	25
3.2	Statistische Analysen	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Charakterisierung der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und zum Zeitpunkt des Auftretens von extrahepatischen Metastasen	27
4.1.1	Vergleich der klinisch-pathologischen Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und des Auftretens von extrahepatischen Metastasen	27
4.1.2	Vergleich der laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und des Auftretens von extrahepatischen Metastasen	31
4.2	Extrahepatische Metastasierungsorte des HCC im untersuchten Patientenkollektiv	34
4.3	Therapie des HCC bei extrahepatischer Metastasierung im klinischen Alltag	35
4.3.1	Vergleich der laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen in Abhängigkeit vom Therapieregime	38
4.3.2	Therapie des metastasierten HCC mit Sorafenib	39
4.3.3	Vergleich der klinischen und laborchemischen Parameter von Patienten mit und ohne Sorafenib-Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen	39
4.3.4	Laborparameter vor, während und nach der Sorafenib-Therapie	45
4.3.5	Gründe für das Absetzen von Sorafenib	48
4.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Sorafenib-Therapie	49
4.3.7	Radiologisches Ansprechen der Sorafenib-Therapie	49
4.4	Overall survival und prognostische Faktoren bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen	51
4.4.1	Overall survival der gesamten Kohorte seit Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen	51
4.4.2	Einfluss der verschiedenen Therapieregime auf das Overall survival nach Auftreten von extrahepatischen Metastasen	52
4.4.1	Prognostische Faktoren bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen	57
4.4.2	Prognostische Faktoren unter der Sorafenib-Therapie bei extrahepatischen Metastasen	58
5	Diskussion	61
5.1	Einführung und Baselinecharakteristika	61

5.2	Metastasierungsmuster des HCC	63
5.3	Therapie des extrahepatisch metastasierten HCC im klinischen Alltag	65
6	Zusammenfassung	77
7	Literaturverzeichnis	78
8	Abbildungsverzeichnis.....	90
9	Tabellenverzeichnis	92
10	Abkürzungsverzeichnis	93
11	Veröffentlichungen	95
12	Danksagungen.....	96
13	Lebenslauf.....	97
14	Eidesstattliche Versicherung	98
15	Erklärung zum Eigenanteil	99

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste primäre Neoplasie der Leber. Es ist weltweit der am fünfthäufigsten diagnostizierte und am zweithäufigsten zum Tode führende Tumor bei Männern und der am siebthäufigsten diagnostizierte und am sechsthäufigsten zum Tode führende Tumor bei Frauen. Im Jahr 2008 wurden 748300 Neuerkrankungen und 695900 Todesfälle registriert [52]. Die Inzidenz des HCC ist großen regionalen Unterschieden unterworfen. Die höchsten Inzidenzen sind, wie in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt, im Osten und Südosten Asiens und in Mittel- und Westafrika zu verzeichnen, geringere Inzidenzen finden sich in Nord- und Südamerika, Australien und Europa. Ausgenommen ist Südeuropa aufgrund einer höheren Inzidenz von Hepatitiden [35] [131]. In vielen Gebieten steigt die Inzidenz, vor allem in den o. g. vormals Niedrigrisikogebieten. Diese Entwicklung hängt sowohl mit der steigenden Prävalenz der Hepatitis-C-Virus (HCV)- Infektionen und der Non-alcoholic-fatty-liver-disease (NAFLD), als auch mit der zunehmenden Immigration von Menschen aus Hochrisikogebieten nach Europa und in die USA zusammen [52] [36]. Im Gegensatz dazu sinkt die HCC-Inzidenz in einigen vormals Hochrisikogebieten, was mit der steigenden Durchimpfungsrate der Bevölkerung gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) in Zusammenhang steht [19] [8] [33] [52]. Ungeachtet der o. g. regionalen Häufigkeitsverteilung tritt das HCC in fast allen Regionen häufiger bei Männern als bei Frauen auf [52] [88] [37]. In Deutschland erkranken etwa dreimal soviel Männer wie Frauen am HCC [105]. Als Gründe hierfür werden unter anderem die höheren Raten an HBV- und HCV-Infektionen und der verbreiteteren Konsum von Alkohol angenommen [43]. Das Alter der HCC-Manifestation variiert und ist abhängig von Region, Geschlecht und Ätiologie und liegt etwa bei 70 Jahren [35] [37].

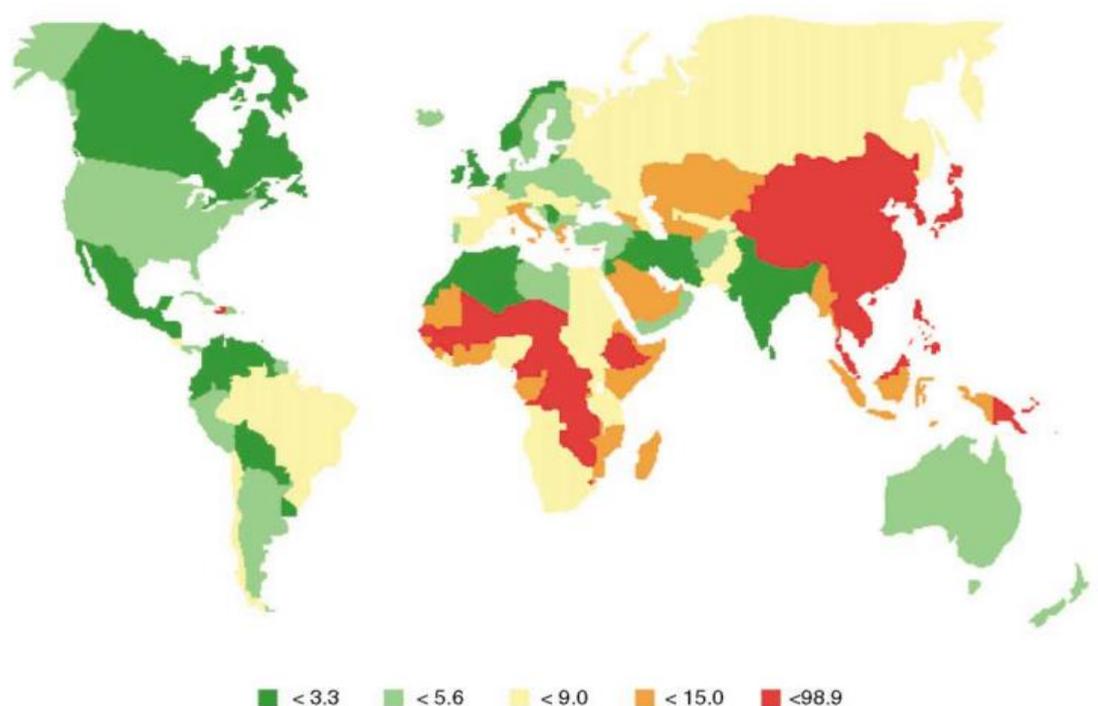


Abbildung 1: Altersadaptierte HCC-Inzidenz weltweit unter Männern nach [97]

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC ist die Leberzirrhose, die bei 80-90% der Erkrankten vorliegt. Die virale Hepatitis wiederum ist weltweit die häufigste Ursache für die Entstehung einer Zirrhose. Hier ist die HBV-Infektion an erster Stelle zu nennen. Weitere häufige Ursachen sind die chronische HCV-Infektion, der chronische Alkoholkonsum und die NAFLD [35] [41] [52]. Zu den selteneren Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC zählen die hereditäre Hämochromatose, der Morbus Wilson, der alpha-1-Antitrypsinmangel, die Primär biliäre Zirrhose (PBC), die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die Autoimmunhepatitis und die Exposition mit dem in Hochrisikogebieten vermehrt auftretenden Mykotoxin Aflatoxin, wahrscheinlich insbesondere in Kombination mit einer HCV-Infektion [56] [41] [39]. Regelmäßiger Kaffeekonsum scheint das Risiko, ein HCC zu entwickeln, zu senken [63] [10].

1.3 Klinik und Prognose

Das HCC präsentiert sich klinisch unspezifisch. Folgende Symptome können auftreten: Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Kachexie, Nachtschweiß, Müdigkeit, Leistungsschwäche

und/oder Übelkeit/Erbrechen. Da das HCC meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, können auch Symptome der zugrundeliegenden Lebererkrankung auf ein HCC hinweisen. Somit sollte bei typischen Zeichen einer Dekompensation der Leberzirrhose wie Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, Ikterus oder einer hepatischen Enzephalopathie auch an ein mögliches HCC gedacht werden [57] [6]. Ferner können Symptome, die im Zusammenhang mit dem Tumorwachstum und/oder Infiltration umliegender Organe stehen, erste Symptome des HCC sein. Auch können eine Tumorruptur und eine damit verbundene Blutung auftreten [6]. Es muss bedacht werden, dass auch die extrahepatischen Metastasen des HCC an den typischen Metastasierungsorten wie z. B. Lunge oder Knochen zu Beschwerden führen und ein erstes Symptom des HCC sein können, v. a. da das HCC oft erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert wird [92]. Das HCC hat unbehandelt eine schlechte Prognose. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 17,5%, die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei etwa 7%. Das mediane Überleben beträgt ca. 5,4 Monate im fortgeschrittenen Stadium [77] [20].

1.4 Metastasierung

Eine extrahepatische Metastasierung tritt bei 10-25% der Patienten mit einem HCC auf [111] [53] [124]. Zu den häufigen extrahepatischen Metastasierungsorten gehören Lunge, Lymphknoten, Knochen und Nebennieren [53]. Das Metastasierungsmuster des HCC wurde in einigen Autopsiestudien untersucht. Hierbei zeigte sich, dass es häufiger zu Metastasierungen kam, als primär klinisch angenommen wurde [133] [92]. Durch ein verbessertes Langzeitüberleben von Patienten mit einem HCC und durch eine genauere Bildgebung mittels Ultraschall, vor allem aber durch Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), werden heutzutage häufiger extrahepatische Metastasen entdeckt [124]. Die Größe und die Anzahl der intrahepatischen Tumorherde und/oder eine Pfortaderinvasion scheinen einen Einfluss darauf zu haben, ob sich extrahepatische Metastasen entwickeln [133] [53] [124]. Auch bei Patienten, die extrahepatische Metastasen aufweisen, ist der entscheidende, lebenszeitverkürzende Faktor häufig der intrahepatische Tumor selbst oder die vorbestehende Leberzirrhose, zumindest bei Patienten in fortgeschrittenen intrahepatischen Tumorstadien (T3 oder T4) [124].

1.5 Staging

Zum Tumorstaging des HCC können verschiedene Klassifikationen herangezogen werden. Zu nennen sind hier:

Klassifikation
1. TNM (Tumor, Nodes, Metastasis), modifiziert nach UICC (Union international contre le cancer)
2. Okuda [94]
3. CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) [73]
4. CUPI (Chinese University Prognosis Index) [68]
5. JIS (Japan Integrated Staging) [60]
6. GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire) [26]
7. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [71]

Tabelle 1: Übersicht gängiger Staging-Systeme des HCC

Die Anzahl der o. g. Staging-Systeme und Klassifikationen macht einen globalen Vergleich von Patienten schwer. Die Diskussion darüber, welcher Score hinsichtlich einer Prognoseabschätzung der geeignetste ist, ist noch nicht beendet [60] [21] [121]. In Deutschland, und auch in einem Großteil der westlichen Welt, wird überwiegend die BCLC-Klassifikation verwendet, die auch von der American Association of Study of Liver Diseases (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver – the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC), empfohlen wird (Abbildung 2). Ihre Aussagekraft konnte in mehreren Studien belegt werden [45] [15] [85] [29]. Der entscheidende Vorteil der BCLC-Klassifikation ist, dass hierbei Tumorcharakteristika (Anzahl der Tumorherde, Größe der Lebertumore, Pfortaderinvasion/Pfortaderthrombose, extrahepatische Metastasierung und Lymphknotenbefall) mit dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, sowie der Leberfunktion in Form des Child-Pugh-Score kombiniert werden. Die Leberfunktion spielt somit eine entscheidende Rolle in der Abschätzung der Lebenserwartung, aber auch in der Therapieentscheidung. Hinzu kommt, dass auch eine Prognose hinsichtlich der voraussichtlichen Überlebenszeit getroffen wird. Im BCLC-Stadium C z.B. hat der Patient eine mediane Überlebenszeit von etwa elf Monaten (Abbildung 2). Ferner wird dem behandelnden Arzt eine Behandlungsempfehlung ausgesprochen je nachdem, in welchem BCLC-Stadium

sich der Patient befindet. Die BCLC-Klassifikation sieht eine Unterteilung in die Gruppen 0 (frühe Erkrankung) bis D (terminale Erkrankung) vor. Eine neue Studie schlägt vor, die sehr heterogene Gruppe der intermediär erkrankten Patienten (Gruppe B) in mehrere Subgruppen zu unterteilen [7]. Auch die Gruppe der fortgeschritten erkrankten Patienten (BCLC-Stadium C) ist heterogen. Hierunter fallen alle Patienten, die eine extrahepatische Metastasierung und/oder eine Pfortaderbeteiligung aufweisen. Auch hier könnte eine weitere Unterteilung (z. B. nach Pfortaderbeteiligung oder extrahepatischer Metastasierung) von Vorteil sein, um die bestmögliche Therapie für den jeweiligen Patienten ermöglichen zu können [115].

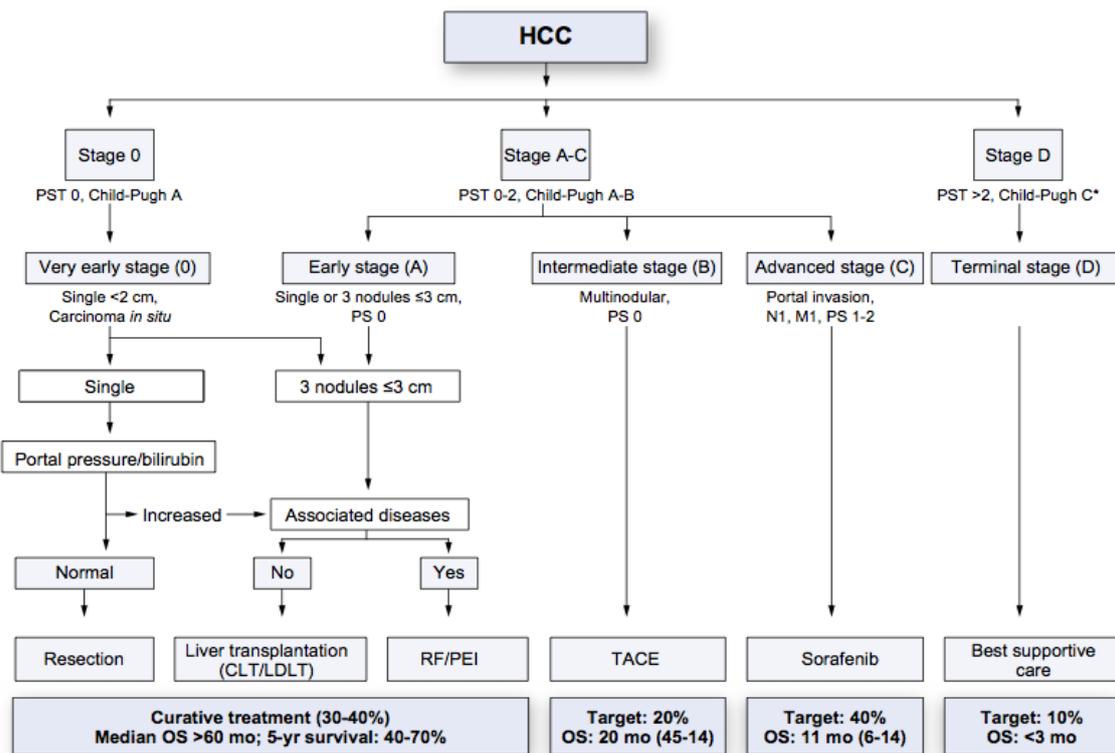


Abbildung 2: BCLC-Klassifikation nach [105]

1.6 Diagnostik

1.6.1 Bildgebende Verfahren und Biopsie

In der bildgebenden Diagnostik des HCC werden die Sonographie, die CT und die MRT verwendet. Hierbei stellt die nicht-invasive, kostengünstige Sonographie meist die erste Stufe der apparativen Diagnostik dar, deren Sensitivität jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. So liegt sie bei sehr routinierten Anwendern bei bis zu 80%, meist jedoch eher im Bereich von 65% [13]. Die Sonographie wird von den europäischen und amerikanischen Leitlinien als einziges Screeninginstrument für Risikopatienten empfohlen [105] [16]. Die europäischen Guidelines von 2012 empfehlen außerdem bei in der Sonographie entdeckten Raumforderungen $<1\text{cm}$ eine Wiedervorstellung und erneute sonographische Untersuchung nach drei Monaten. Bei größeren Raumforderungen wird eine zusätzliche Bildgebung wie CT oder MRT und bei unklar bleibender Dignität eine Biopsie empfohlen [105]. Bei der Diagnostik mittels CT oder MRT macht man sich das Kontrastmittelverhalten des HCC zu Nutze. Da das HCC im Gegensatz zum vornehmlich portalvenös versorgten, gesunden Leberparenchym zu großen Teilen arteriell versorgt wird, reichert es sich in der frühen arteriellen Phase der Kontrastmittelapplikation stark an. In der späteren, portalvenösen Phase kommt es zum sog. „Wash-out“-Phänomen [109]. Dieses typische Kontrastmittelverhalten genügt zur Diagnosesicherung eines HCC [105]. Eine Biopsie sollte nur erfolgen, wenn die Leber Raumforderung $>1\text{cm}$ keine HCC-typischen radiologischen Phänomene zeigt und/oder bei Raumforderungen die in einer nicht-zirrhotischen Leber auftreten (Abbildung 3).

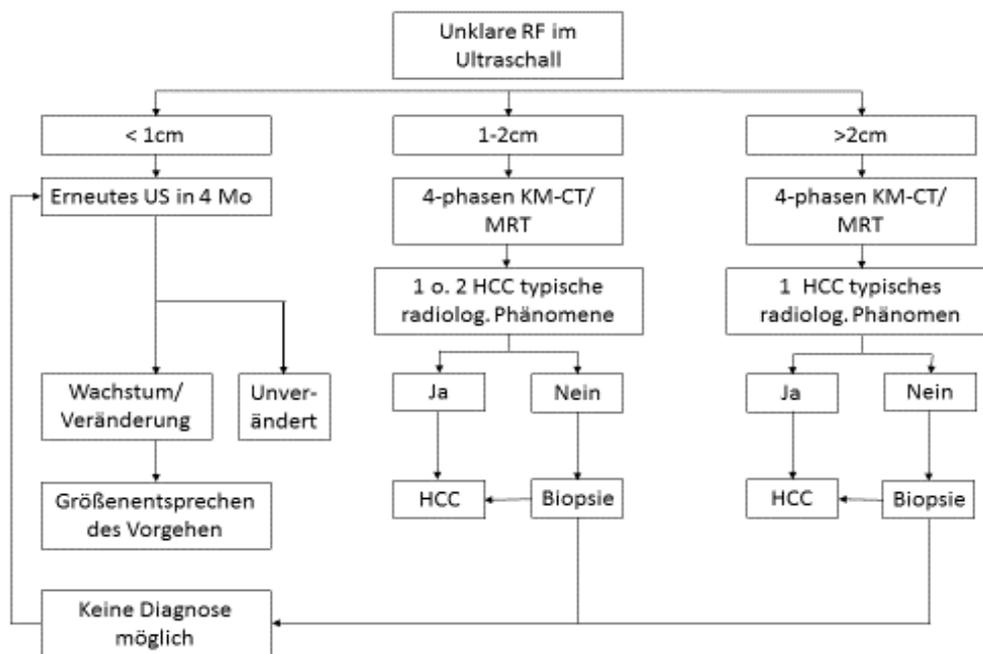


Abbildung 3: Mögliches Vorgehen bei unklarer Raumforderung in der Leber, detektiert mittels Ultraschall, modifiziert nach [105]

1.6.2 Alpha-Feto-Protein (AFP)

Das Alpha-Feto-Protein (AFP) ist ein Glykoprotein, welches physiologisch während der Schwangerschaft hauptsächlich im Dottersack und in der fetalen Leber produziert wird. Im Serum der Mutter können dadurch erhöhte AFP-Konzentrationen nachgewiesen werden, wobei eine starke Erhöhung während der Schwangerschaft auf einen Neuralrohrdefekt hindeuten und eine starke Erniedrigung für eine Trisomie 21 sprechen kann. Nach der Schwangerschaft fällt der AFP-Serumspiegel bei Mutter und Kind wieder ab [106] [44]. Ferner kann es bei malignen Prozessen, wie z. B. dem HCC oder nicht-seminösen Keimzelltumoren, aber auch bei akuten Hepatitiden, aufgrund von gesteigertem Zellumsatz bei Inflammation, zu erhöhten AFP-Serumkonzentrationen kommen [34]. Die Rolle des AFP im HCC-Screening (zusätzlich zur Sonographie) bei HCC-Risikopatienten wird kontrovers diskutiert und von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedlich bewertet. So empfehlen die europäische (EASL–EORTC) und die amerikanische Fachgesellschaft (AASLD) AFP nicht als Tumormarker für das Screening. [16] [105]. In anderen Guidelines, z. B. des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) oder auch nationalen Leitlinien wie z. B. aus China, Japan oder Korea, spielt das AFP allein, oder in Kombination mit anderen Biomarkern, weiterhin eine Rolle [118]. Das Screening von Risikopatienten scheint nach bisherigen Untersuchungen nur eine sehr geringe Evidenz zu

haben und wird noch kontrovers diskutiert [54]. AFP als alleiniges Screeninginstrument scheint nicht effektiv zu sein, was sich mit der geringen Sensitivität (ca. 40 – 65%) bei hoher Spezifität (ca. 80 – 95%) erklären lässt (cut-off 20 ng/ml) [32]. Ferner ist eine hohe falsch positive Rate unter der Vorsorgepopulation zu erwarten, da Zirrhose und virale Hepatitiden, wie oben genannt, mögliche Ursachen für AFP-Erhöhungen sein können. Bei höheren cut-off-Werten für das AFP wird der Test zwar spezifischer, die Sensitivität fällt jedoch weiter ab. Hohe AFP-Werte korrelieren teilweise u. a. mit einer großen Tumormasse und diese wiederum mit schlechtem Outcome. Die Eigenschaft, die AFP als Tumormarker haben müsste, nämlich frühe und kleine HCC zu erkennen, um potentielle kurative Therapien zu ermöglichen, ist somit nur bedingt gegeben [40] [101]. Als negativ prognostischer Faktor könnte das AFP von Nutzen sein, einen einheitlichen cut-off-Wert gibt es jedoch nicht [26] [40] [122].

1.6.3 Neue Biomarker

Neue Biomarker wie das Lektin-reaktive-Alpha-Fetoprotein (AFP-L3) oder das Des- γ -Carboxyprothrombin (DCP) werden derzeit untersucht und könnten einen Fortschritt in der Sensitivität der HCC-Diagnostik bringen. Ihre Wirksamkeit als Tumormarker, auch in Kombination, ist noch ungewiss und findet zurzeit nur in wenigen Leitlinien, z. B. in den japanischen, Anwendung. Inwieweit sie diagnostischen und prognostischen Nutzen haben werden, bleibt abzuwarten [13] [118].

Osteopontin (OPN), ein multifunktionales Glykoprotein, konnte in neueren Studien eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität wie das AFP erreichen und könnte auch als prognostischer Faktor eine Rolle spielen. [42] [134] [90] Auch auf der sogenannten mikro-RNA, nicht-codierender RNA, welche eine wichtige Rolle in der Gen-Expression spielt, ruht die Hoffnung auf einen frühen, sensitiven, spezifischen und prognostischen Biomarker für das HCC [135] [47]. Der aktuelle Forschungsstand lässt allenfalls Tendenzen, nicht jedoch einen klar favorisierten Kandidaten, erkennen.

1.7 Therapie

Je nachdem, in welchem Stadium der Erkrankung sich der Patient befindet, kommen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten in Frage. Man unterscheidet zwischen potentiell kurativen und palliativen Therapien (Tabelle 2). Die Therapieentscheidungen können anhand

der BCLC-Klassifikation getroffen werden. So bestehen bei den sehr frühen BCLC-Stadien 0 und A die potentiell kurativen Therapieoptionen der Transplantation, der Resektion und der lokal-ablativen Verfahren. In den Stadien B und C kommen die palliativen, lebenszeitverlängernden Therapieverfahren transarterielle Chemoembolisation (TACE) und der orale Multikinaseinhibitor Sorafenib zum Einsatz. Im Stadium D sollte eine best-supportive-care-Therapie (BSC) durchgeführt werden [105].

Potentiell kurative Therapiemöglichkeiten	Lebenszeitverlängernde, palliative Therapiemöglichkeiten
- Leberteilresektion	- TACE
- Orthotope Lebertransplantation	- Systemische Therapie mit Sorafenib
- Lokal-ablative Verfahren (RFTA* oder PEI**)	

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Therapieoptionen des HCC, unterteilt in kurative und palliative Therapien, * RFTA: Radiofrequenzthermoablation, **PEI: Percutane Ethanolinjektion

Meist wurde das HCC in der Vergangenheit erst diagnostiziert, wenn es sich in einem fortgeschrittenen Stadium befand und somit kein kurativer Behandlungsansatz mehr zur Verfügung stand. In einem solchen Stadium ist die Prognose sehr schlecht. Auch heutzutage ist der Großteil der Patienten bei Erstdiagnose nicht mehr operabel. Die Zahl der Patienten, die einer kurativen Therapie unterzogen werden können, steigt jedoch, zumindest in den westlichen Ländern [75].

1.7.1 Kurative Therapien

1.7.1.1 Leberteilresektion und orthotope Lebertransplantation

Für Patienten in frühen Tumorstadien (BCLC 0, A und B), mit ausreichender Leberfunktion und ohne fortgeschrittene Leberzirrhose, ist die chirurgische Intervention, die in Studien die besten Ergebnisse in Bezug auf das Langzeitüberleben erbracht hat, die Therapie der Wahl [80]. Dabei war das perioperative Risiko in den letzten Jahren sehr gering und wird in neueren Studien mit 0-3% angegeben. Ausgenommen hiervon sind Notfallpatienten [83] [4] [80].

Die Resektion scheint der Transplantation im rezidivfreien Überleben und im Gesamtüberleben leicht unterlegen zu sein [80] [48].

Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren liegt bei Patienten nach einer Resektion bei etwa 60 – 70%, nach einer Transplantation bei etwa 70% [75].

1.7.1.2 Resektion

Für eine Teilresektion kommen nicht alle Patienten in Frage. Liegt eine Leberzirrhose als Präkanzerose vor, müssen die Patienten über eine ausreichende Leberfunktion verfügen, um sich einer Resektion unterziehen zu können, wobei jedoch das 5-Jahres-Überleben dieser Patientengruppe geringer ist als bei Patienten ohne Leberzirrhose und bei etwa 50% liegt [75]. Außerdem darf die Zirrhose nicht zu weit fortgeschritten sein. So werden normalerweise Patienten mit einer Child-B/C-Zirrhose keiner Resektion mehr unterzogen (Abbildung 2), da es bei ungenügender Leberfunktion postoperativ zu einer Leberinsuffizienz kommen kann. Die Rezidivrate des HCC nach Resektion ist als hoch einzustufen und liegt, je nach Studie, bei etwa 70% in fünf Jahren. Hierbei werden allerdings sowohl tatsächlich neu aufgetretene HCC-Herde als auch unerkannte, schon vor der Resektion bestandene Satellitenherde (intrahepatische Metastasen) als Tumorrezidiv gewertet. [75]. In unserem Leberzentrum sollten Patienten, die sich einer Resektion unterziehen müssen, folgende Kriterien erfüllen: Zum Zeitpunkt der Operation sollte höchstens eine Child-A-Leberzirrhose vorliegen, ferner sollte keine relevante portale Hypertension vorliegen und das zu erwartende Leberrestvolumen sollte mindestens 50% betragen [110].

1.7.1.3 Transplantation

Als Alternative zur Resektion hat sich die orthotope Lebertransplantation etabliert¹. Sie hat, wie oben bereits erwähnt, im Vergleich zur Resektion bessere Ergebnisse in den Bereichen rezidivfreies Überleben und im Gesamtüberleben. Erstmals 1963 durchgeführt [120], ist sie Mittel der Wahl bei mehreren kleinen Tumoren (≤ 3 Herde, ≤ 3 cm) oder einem Tumor ≤ 5 cm, fehlender Gefäßinvasion und fehlender extrahepatischer Manifestation (sog. Mailand-Kriterien). Diese Therapie hat, bei Einhaltung der genannten Mailand-Kriterien [86] [87], eine

¹ Der amerikanische Chirurg Thomas E. Starzl führte 1963 die ersten drei Lebertransplantationen beim lebenden Patienten durch. Keiner der drei Patienten überlebte länger als 22 Tage nach der OP, wobei ein Patient intraoperativ verstarb [120]. Auch in den darauffolgenden Jahren (bis 1969) überlebten nur 8 von 109 weltweit lebertransplantierten Patienten die erweiterte perioperative Phase. Ein entscheidender terminierender Faktor war bis in die Siebziger Jahre eine fehlende Immunsuppression und die resultierende Organabstoßung. Einen entscheidenden Durchbruch brachte die Einführung von Cyclosporin Anfang der Achtziger Jahre [2].

5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 70% [75] [80] [86] [87]. Die Mailand-Kriterien zur Organvergabe bei HCC werden auch von Eurotransplant, der zentralen Organvergabestelle Europas, angewendet. Der große Vorteil der Lebertransplantation bei Patienten mit vorbestehender Leberdysfunktion ist, dass nicht nur der Tumor entfernt wird, sondern auch die vorgeschädigte, zirrhotische Leber durch die nicht-zirrhotische Leber des Spenders ersetzt werden kann und somit auch die Präkanzerose entfernt wird. Ferner können auch Patienten therapiert werden, bei denen eine Resektion anatomisch bedingt oder aufgrund von ungenügendem Leberrestvolumen nicht durchführbar ist. Da ein großer Teil der Patienten nicht am Tumorleiden selbst, sondern an der vorbestehenden Leberzirrhose verstirbt, bietet die Transplantation gerade bei diesen Patienten eine effiziente Alternative zur Resektion [94].

1.7.1.4 RFTA und PEI

Diejenigen Patienten, für die eine Resektion oder Transplantation nicht in Frage kommt, können sich lokal-ablativen Therapieverfahren unterziehen. Dazu zählen die Radiofrequenzthermoablation (RFTA) und die perkutane Ethanol-Injektion (PEI). Die besten Ergebnisse erzielen diese Verfahren bei Patienten mit gering ausgeprägter Zirrhose und kleinen, solitären Tumorherden mit bis zu 2cm Durchmesser [75]. Bei der RFTA wird eine Sonde in den Tumorherd eingebracht (perkutan, laparoskopisch oder während einer Laparotomie), welche eine lokale Hyperthermie (60 – 100°C) und eine damit einhergehende Koagulationsnekrose erzeugt. Bei der PEI wiederum wird Ethanol in den Tumorherd gespritzt, was ebenfalls eine Tumornekrose bewirkt. Das Verfahren der PEI schädigt das nicht vom Tumor befallene Parenchym kaum, es müssen jedoch mehrere Sitzungen durchgeführt werden, um einen guten Behandlungserfolg zu erzielen. Im Gegensatz dazu muss die RFTA meist nur einmalig erfolgen und bedeutet daher oftmals eine geringere Belastung für den Patienten. Bei größeren Tumoren (>2cm) scheint die RFTA der PEI in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen zu sein und wird somit auch von den europäischen Guidelines (EASL–EORTC) favorisiert [105] [69] [27].

Diese Verfahren erzielen gute Ergebnisse, dennoch sind Resektion und Transplantation, wenn anwendbar, den lokal-ablativen Verfahren vorzuziehen. Allerdings scheint bei kleinen, solitären Herden die RFTA der Resektion nicht unterlegen zu sein, zumal das geringe Risiko des Eingriffs mit bedacht werden sollte [117] [31]. Auch bei HCC-Rezidiven scheinen RFTA und Resektion ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse liefern zu können, wie jüngst eine Metaanalyse von Chen et al. 2015 zeigen konnte [24].

Weitere lokale Therapien sind die laserinduzierte Thermoablation und die Kryotherapie. Bei der laserinduzierten Thermoablation wird eine Tumornekrose durch einen Neodym-dotierten Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd-YAG-Laser) erzeugt, bei der Kryotherapie wird eine mit Stickstoff gekühlte Sonde in den Tumor eingebracht und so ebenfalls eine Tumornekrose erzeugt [23] [96]. Der Stellenwert dieser Verfahren in der HCC-Therapie ist jedoch noch nicht genügend untersucht.

1.7.2 Palliative Therapien

1.7.2.1 Lokoregionale Therapieverfahren (LRT)/ Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein palliatives Therapieverfahren, welches bei Patienten zum Einsatz kommt, die sich in einem intermediären Tumorstadium befinden (BCLC B) und bei denen eine chirurgische oder lokal-ablative Therapie nicht in Frage kommt. Die klassische TACE ist eine Kombination aus arterieller Chemotherapie und Embolisation. Durch die Embolisation werden die den Tumor versorgenden Arterien verschlossen und gleichzeitig eine hohe lokale Konzentration des Chemotherapeutikums erreicht. Da die Tumore, im Gegensatz zum überwiegend portalvenös versorgten umliegenden Leberparenchym, hauptsächlich arteriell versorgt werden, erhofft man sich eine selektive Tumornekrose. Ist der Pfortaderfluss retrograd, besteht eine Leberdekomensation, eine Fernmetastasierung oder eine Pfortaderthrombose, sollte keine TACE durchgeführt werden.

Es kann an Stelle der kombinierten Verfahren auch nur eine Embolisation stattfinden (TAE, Transarterielle Embolisation) oder nur ein lokales Chemotherapeutikum appliziert werden (TAC, Transarterielle Chemotherapie). Ein Review von Xie et al. wirft die Frage auf, ob die Applikation eines Chemotherapeutikums notwendig ist oder eine alleinige Embolisation gleichwertig sein könnte [130]. Ähnliche Ergebnisse zeigten weitere Reviews [14] [84]. Obwohl noch nicht abschließend geklärt ist, ob überhaupt und wenn ja, welches Chemotherapeutikum appliziert werden sollte, haben sich Doxorubicin, Mitomycin oder Cisplatin etabliert.

Bei Einhaltung der Einschlusskriterien für die Indikation zur Durchführung einer TACE (keine Fernmetastasen oder Pfortaderinvasion/-thrombose, ausreichende Leberfunktion und vorhandene Multilokularität des Tumors) kann eine gute Tumorkontrolle erreicht werden [78]

[75] [74]. Durchschnittlich verlängert sich die mediane Überlebenszeit von HCC-Patienten bei Durchführung einer TACE im intermediären Tumorstadium (BCLC B) um vier Monate. So liegt die mediane Überlebenszeit von Patienten, die in einem intermediären Tumorstadium keine TACE erhalten, bei etwa 16 Monaten. Bei Durchführung einer TACE-Therapie steigt sie auf 20 Monate an [75] [105]. In anderen Studien konnten noch bessere Ergebnisse erzielt werden [78], sodass sich die TACE zur Standardtherapie bei geeigneten Patienten etabliert hat. Eine neuere Variante der TACE ist die sog. DEB-TACE (Drug Eluting Beads). Dabei halten die Embolisate das Chemotherapeutikum Doxorubicin durch chemische Bindungen im Tumor und schaffen es dadurch, eine höhere Gewebekonzentration mit gleichzeitig geringerer systemischer Konzentration zu erzeugen. In einer Studie aus dem Jahr 2010 von Lammer et al. wurde gezeigt, dass es bei der DEB-TACE zu signifikant weniger Nebenwirkungen und gleichzeitig besserem Tumoransprechen kommt als bei der herkömmlichen TACE. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der konventionellen TACE wurde nicht beobachtet [62]. Ferner gibt es die Möglichkeit einer Radioembolisation des Tumors, die sog. selektive interne Radiotherapie (SIRT). Eine aktuelle Metaanalyse zeigte ähnlich gute Ergebnisse wie die TACE [82]. Der technische und ökonomische Aufwand für die SIRT ist bisher höher, jedoch könnte eine solche Therapie für Patienten, bei denen keine TACE durchführbar ist, in Zukunft eine Alternative darstellen. Hier bedarf es weiterer Studien.

1.7.2.1.1 Durchführung der TACE

Bei der Durchführung einer TACE wird ein Katheter über die Arteria femoralis eingeführt und der Tumor mittels Kontrastmittel aufgesucht. Bei Auffinden des Tumors wird das Chemotherapeutikum zusammen mit Lipiodol, einem öligen Kontrastmittel, appliziert. Im Anschluss daran werden die den Tumor versorgenden Arterien mit Gelofam, einem resorbierbarem, schwammartigen Material, welches eine lokale Hämostase bewirkt, verschlossen. Die suffiziente Anreicherung von Lipiodol und Chemotherapeutikum im HCC wird mittels Durchleuchtung kontrolliert (Abbildung 4). Ist das Gefäßbett des Tumors komplett gefüllt und zeigt sich nach der Embolisation eine Stase des Kontrastmittels in den den Tumor versorgenden, segmentalen und subsegmentalen Arterien, so wird die TACE als erfolgreich gewertet. [78] [81].

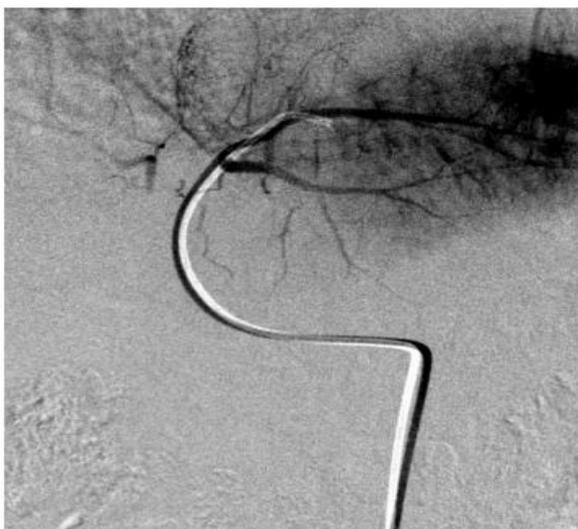


Abbildung 4: TACE; Akkumulation des Gemisches aus Lipiodol und Chemotherapeutikum im Gefäßbett des HCC unter Durchleuchtung [110].

1.7.2.1.2 Postinterventionelle Komplikationen und Antibiotikaprofylaxe nach TACE

Häufig kommt es nach einer TACE zu einem sog. Postembolisierungssyndrom mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Das Postembolisierungsfieber, welches meist nach 3-4 Tagen unter supportiven Maßnahmen wieder abklingt, scheint einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben [112]. In unserem Leberzentrum wird bei Verdacht auf ein Postembolisierungssyndrom eine symptomatische Therapie eingeleitet (Analgesie, Antipyrese und Antiemese). Bei Persistenz der Beschwerden oder hohem Fieber sollte an eine Post-TACE-Infektion gedacht, eine Fokussuche initiiert und ggf. eine antiinfektive Therapie eingeleitet werden. Eine Indikation für schwere Komplikationen können Leberdekomensation, Abszessbildung, ischämische Cholezystitis, Gallengangsnekrosen, Blutungskomplikationen, Nierenfunktionseinschränkungen und eine obere gastrointestinale Blutung sein. Die generelle prophylaktische Gabe von Antibiotika vor einer TACE scheint nicht nötig zu sein, wird in den aktuellen europäischen Leitlinien nicht empfohlen [105] und scheint keinen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes zu haben [84]. Patienten, die aufgrund von Gallengangsoperationen einen nicht regelhaften Verlauf der Gallengänge aufweisen, können von einer Antibiotikaprofylaxe vor der TACE profitieren [100]. Eine Empfehlung, welches Antibiotikum in diesen Fällen das geeignetste ist, besteht nicht, es sollte jedoch auch gramnegative Keime abdecken, z. B. kann Ciprofloxacin verwendet werden.

1.7.2.1.3 Postinterventionelle Kontrolle des Therapieansprechens nach TACE

Eine Kontrolle des Therapieansprechens sollte postinterventionell mittels Kontrastmittel-CT oder MRT durchgeführt werden. Ob ein radiologisches Ansprechen vorliegt, wird anhand der modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) beurteilt. Bei diesen werden die Tumoreale nach der Therapie mittels Kontrastmittelbildgebung dargestellt und eventuell verbliebene vitale Tumore mit der vorhergegangenen Bildgebung verglichen. Eine „complete response“ (CR) liegt vor, wenn keine Kontrastmittelanreicherung mehr stattfindet. „Partial response“ (PR) wird erreicht, wenn eine Verkleinerung des vitalen Tumorgewebes in der Summe um mindestens 30% stattgefunden hat. Von „stable disease“ (SD) spricht man, wenn weder die Kriterien der CR noch der PR zutreffen und der Tumor nicht stark an Größe zugenommen hat. Bei einer „progressive disease“ (PD) nimmt die Summe der vitalen, Kontrastmittelaufnehmenden Tumordiameter um mindestens 20% zu oder es sind mehrere neue Läsionen (mindestens 1cm groß) aufgetreten, welche radiologische, HCC-typische Phänomene aufweisen oder, falls keine HCC-typischen radiologischen Phänomene zu erkennen sind, um 1cm zwischen zwei Bildgebungen gewachsen sind. Kann keine Einteilung mittels mRECIST stattfinden, wird die Kontrolle des Therapieansprechens mittels konventionellem RECIST beurteilt. Hier findet eine Einteilung allein mittels Tumordurchmessen statt [105] [72]. Normalerweise sollte eine Schnittbildgebung zur Therapieevaluation drei Monate nach der durchgeführten TACE stattfinden. Nach der ersten Durchführung sollte zusätzlich eine native CT zwei Wochen nach der TACE veranlasst werden, um die Lipidolspeicherung im Tumor beurteilen zu können.

1.7.2.2 Strahlentherapie/Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

Ein noch neuer und in den europäischen Leitlinien von 2012 zwar erwähnter, jedoch noch nicht standardmäßig empfohlener Therapieansatz ist die von extern durchgeführte Bestrahlung [105]. Für Patienten, die keiner lokoregionalen Behandlung mehr zugeführt werden können und die einzig auf die nebenwirkungsreiche Sorafenib-Therapie zurückgreifen müssten, könnte die Bestrahlung der Leber eine vielversprechende Alternative darstellen. Zu beachten ist eine strenge Indikationsstellung, z. B. das Vorhandensein von genügend gesundem Leberrestgewebe. Auch Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Pfortaderthrombose könnten von dieser neuen Therapie profitieren [101]. Eine gefürchtete Komplikation ist die Radiation-Induced Liver Disease (RILD). Ob eine Bestrahlung in Zukunft eine größere Rolle in der Therapie des HCC einnehmen wird, muss in weiteren Studien beurteilt werden [17] [110].

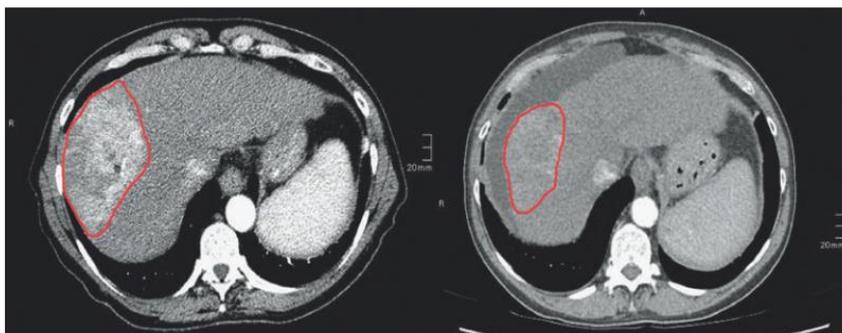


Abbildung 5: Die beiden Computertomografien in der arteriellen Kontrastmittelpphase zeigen den Befund vor der SBRT (links) und drei Monate nach SBRT (rechts) mit Remission des HCC, aber neu aufgetretenem Aszites[110].

1.7.2.3 Systemische Therapien

1.7.2.3.1 Chemotherapeutische Ansätze

Bis zur Zulassung von Sorafenib im Jahr 2007 gab es keine etablierte systemische Chemotherapie für Patienten mit metastasiertem HCC. In Studien wurden verschiedene Chemotherapeutika miteinander kombiniert, da Monotherapien keine oder kaum eine Wirkung zeigten. Therapieansätze fanden unter anderem mit Epirubicin, Doxorubicin, Cisplatin, 5-Fluoruracil oder Gemcitabine statt. Es zeigten sich geringe Ansprechraten [125] [61] [114] [9]. Auf das sog. PIAF-Protokoll (Cisplatin, Interferon α -2b, Doxorubicin, Fluorouracil) wurden vor Einführung von Sorafenib große Hoffnungen gesetzt. Heutzutage wird es kaum noch verwendet, auch weil die Wirksamkeit gering und Rate der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) als hoch einzustufen ist. Eine Studie von Yeo et al. aus dem Jahr 2005, welche die Doxorubicin-Monotherapie mit der Kombinationschemotherapie des PIAF-Protokolls verglich, konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS zeigen. In der PIAF-Protokoll-Gruppe kam es jedoch zu signifikant mehr UAW [132]. Doxorubicin selbst zeigt in einer Studie in der Monotherapie eine lebenszeitverlängernde Wirkung (gegenüber keiner antitumoralen Therapie) von nur drei Wochen bei hohen Raten starker UAW (v. a. Neutropenie und Kardiotoxizität) [61]. Auch das FOLFOX-Schema (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin), eine etablierte palliative oder auch adjuvante Therapie bei kolorektalem Karzinom, konnte gegenüber der Doxorubicin-Monotherapie keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das OS zeigen [102]. Die Östrogenrezeptorhemmung mit Tamoxifen wurde in zahlreichen Studien als unwirksame oder gar schädliche systemische Therapie erkannt [98] [22] [28].

1.7.2.3.2 Sorafenib

Sorafenib ist ein Multikinaseinhibitor. Er richtet sich gegen folgende Rezeptoren: Raf-1, B-Raf, VEGFR2, PDGFR, c-Kit und andere Thyrosin-Kinasen und Serin-Threonin-Kinasen. Durch Blockade dieser Signalwege kommt die antiproliferative und antiangiogenetische Wirkung zustande (Abbildung 6) [76].

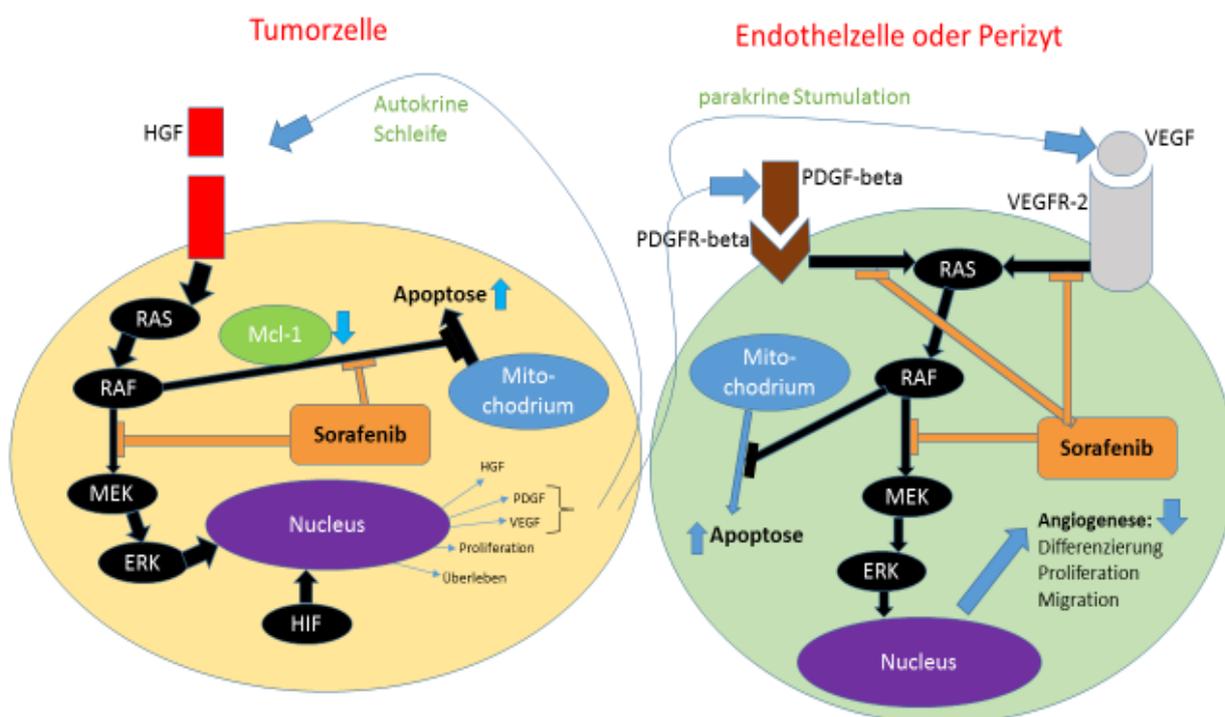


Abbildung 6: Wirkmechanismus von Sorafenib auf die Angiogenese und Tumorzellproliferation, adaptiert nach [76] [127].

Zunächst wurde Sorafenib zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. In der Zulassungsstudie für das HCC aus dem Jahr 2008 (der sog. SHARP-Studie) wurde die Wirkung von Sorafenib auf das fortgeschrittene HCC nachgewiesen. Das mediane Überleben in der Sorafenibgruppe betrug 10,7 Monate, in der Placebogruppe 7,9 Monate. Auch eine im darauffolgenden Jahr publizierte Studie (Asia-Pacific-Studie) konnte die Ergebnisse reproduzieren. Das mediane Überleben in der Sorafenibgruppe betrug hier 6,5 Monate, das der Placebogruppe nur 4,2 Monate. In beiden Studien wurde ebenfalls das progressionsfreie Überleben verlängert. Das schlechtere mediane Überleben in der Asia-Pacific-Studie gegenüber der SHARP-Studie könnte damit begründet werden, dass in erstgenannter Studie mehr Patienten mit schlechterem ECOG und höheren Metastasierungsgraden eingeschlossen wurden als in der SHARP-Studie. Ferner waren in der Asia-Pacific-Studie mehr Patienten an

HBV-assoziiertem HCC erkrankt, welches insgesamt eine schlechtere Prognose hat [79] [25]. Insgesamt kommen UAW häufig vor und führen zu einer mäßigen Verträglichkeit des Medikaments.

Häufige UAW unter Sorafenib-Therapie
Gastrointestinale Beschwerden, v. a. Diarrhö
Dermatologische Beschwerden, v. a. Hand-Fuß-Syndrom (HFS)
Fatigue-Syndrom
Arterielle Hypertension
Dysästhesie

Tabelle 3: Häufige UAW unter Sorafenib-Therapie [119]

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 800mg (2x2 Tabletten à 200mg) und wird morgens und abends eingenommen. Zur Reduktion der UAW kann die Einnahmedosis verringert werden. In unserem Leberzentrum wird mit der reduzierten Dosis begonnen. Das Auftreten von UAW im Allgemeinen und Diarrhö im Speziellen scheint einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben, ähnlich dem Exanthem unter Erlotinibtherapie beim Pankreaskarzinom [119] [5].

Eine Subgruppenanalyse der o. g. SHARP-Studie von Bruix et al. konnte folgende, interessante Ergebnisse liefern: Es zeigte sich, dass diejenigen Patienten mit metastasiertem HCC die eine HCV-Infektion aufweisen stärker von Sorafenib profitierten, als diejenigen mit einer HBV-Infektion oder Patienten deren HCC eine ethyltoxische Genese hat. Bei der HCV-positiven Subgruppe konnte ein OS von 14 Monaten in der Sorafenibgruppe gegenüber 7,4 Monaten in der Placebogruppe beobachtet werden [12]. Dies ist vor allem für Europa hochinteressant bei traditionell prozentual höheren und immer noch steigenden Anteilen von HCV-Erkrankten unter den HCC-Patienten.

Nach den Behandlungsvorschlägen der BCLC-Klassifikation werden Patienten mit extrahepatisch metastasiertem HCC und ausreichender Leberfunktion nur mit Sorafenib behandelt. Eventuell könnte eine zusätzliche Therapie mit LRT einen Patientennutzen erbringen [64] [3] [49]. Zusätzlich werden zurzeit noch mehrere „Target-Therapien“ untersucht, deren tatsächliche Wirkung auf das HCC noch unklar sind [75] [107]. Jüngst konnte Regorafenib, ebenfalls ein Multikinaseinhibitor, vielversprechende Ergebnisse liefern.

Regorafenib scheint bei strenger Indikationsstellung ähnliche Überlebenszeitverlängerungen wie Sorafenib zu erzielen [11].

1.7.2.4 TACE in Kombination mit Sorafenib

Da Sorafenib in der Monotherapie bei metastasiertem HCC in den meisten Fällen nur einen geringen Vorteil gegenüber dem Placebo erzielen kann, wird intensiv an neuen Therapieregimen geforscht. Die Daten neuerer Studien sprechen dafür, dass die Kombination aus TACE und Sorafenib effektiv sein könnte [64] [30] [103] [66] [137]. Die Frage, ob eine Kombinationstherapie aus systemischer Therapie und lokaler intrahepatischer Tumorkontrolle mittels TACE oder TACE-ähnlichen Verfahren einen Benefit für den Patienten erbringen könnte, soll unter Einbeziehung der Ergebnisse dieser Studie in der Diskussion stattfinden.

2 Zielsetzung der Arbeit

Der Fokus dieser Arbeit soll auf Patienten mit extrahepatisch metastasiertem HCC liegen. Die Ziele der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Metastasierungsmuster:

Ein besonderes Augenmerk der Arbeit soll auf dem Metastasierungsmuster des HCC liegen: Hierfür sollen die erhobenen Daten mit bereits vorhandenen und publizierten Studien und Fallberichten verglichen werden.

2. Therapieregime:

Es sollen die verschiedenen Therapien, die Patienten im metastasierten Stadium erhielten, miteinander verglichen werden. Der spezielle Fokus soll hier auf dem Overall survival (OS) liegen. Für die vier Therapieregime im metastasierten Stadium (Sorafenib-Monotherapie, TACE-Monotherapie, TACE- plus Sorafenib-Therapie und BSC) sollen Überlebenszeitanalysen durchgeführt und die Daten miteinander verglichen werden. Speziell soll hier ein Fokus auf der TACE mit oder ohne Sorafenib im metastasierten Stadium liegen. Ferner sollen eventuelle prognostische Faktoren für diese Patientenkollektive identifiziert werden.

3. Sorafenib:

Ein weiter Schwerpunkt der Analyse soll auf der Gruppe der Patienten liegen, die mit Sorafenib therapiert wurden. Diese Gruppe soll bezüglich UAW, Gründen für ein Absetzen von Sorafenib und ihrem radiologischen Ansprechen untersucht werden. Ferner sollen diese Daten mit den großen Zulassungsstudien für Sorafenib, der SHARP-Studie und der Asia-Pacific-Studie, verglichen werden. Auch hier sollen Überlebenszeitanalysen durchgeführt und mögliche prognostische Faktoren evaluiert werden.

3 Material und Methoden

In einer retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten, die im Zeitraum zwischen 01/2003 und 05/2013 ambulant oder stationär im Universitätsklinikum Freiburg mit der Diagnose „HCC“ behandelt oder diagnostiziert wurden, analysiert. Die Analyse erfolgte über das Krankenhausdokumentationsprogramm „Medoc“. Es erfolgte eine Suche via „Medoc“ nach dem ICD-Code C22.0 (=HCC). Insgesamt wurden 1030 Patienten mit der Diagnose „HCC“ gefunden. Im Anschluss wurden doppelte Datensätze entfernt und diejenigen Patienten, die bei Erstdiagnose oder im Verlauf eine extrahepatische Metastasierung erfahren hatten, selektiert. Die Verbliebenen 215 Patienten wurden auf Plausibilität geprüft und in die Analyse mit aufgenommen.

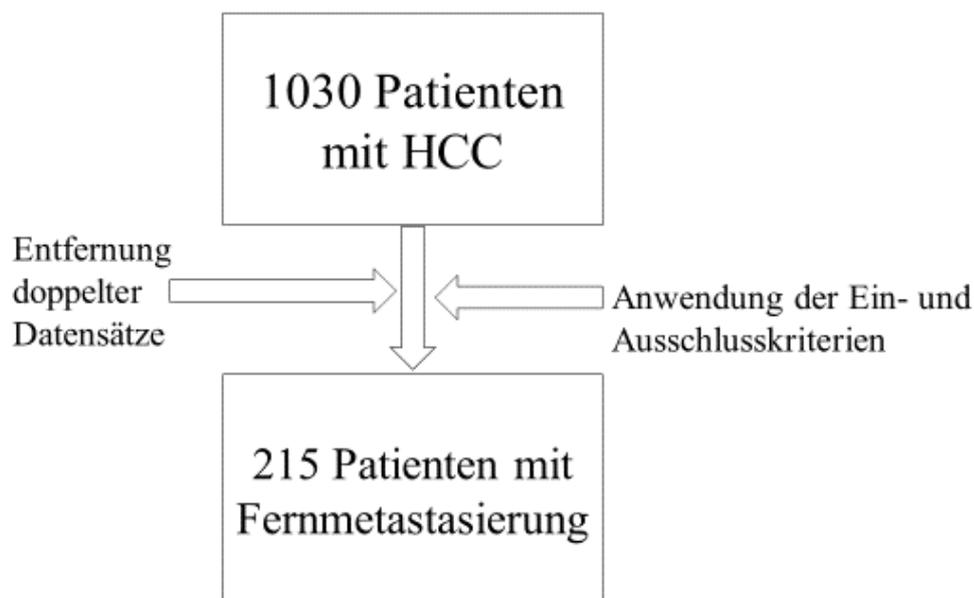


Abbildung 7: vereinfachte Darstellung der Patientensuche

Klinische Parameter stammen aus den Arztbriefen der Ambulanzen oder Stationen. Die radiologischen Parameter wurden aus den Befunden der Klinik für Radiologie oder von externen Einrichtungen entnommen. Die histologischen Daten wurden in domo erhoben oder stammen ebenfalls von externen Institutionen. Gleiches gilt für die Laborparameter.

Die Patienten, die eine Sorafenib-Therapie erhielten, wurden genauer betrachtet. Anhand von Arztbriefen wurden die häufigsten UAW herausgearbeitet. Deren Detektion erfolgte aus der dokumentierten Anamnese oder dem klinischen Untersuchungsbefund des behandelnden Arztes. Ferner wurden die Dauer der Sorafenib-Therapie und, falls ein Absetzen der Therapie

stattgefunden hat, die Gründe dafür dokumentiert. Die Fernmetastasierung wurde radiologisch entweder mittels Schnittbildgebung oder Sonographie festgestellt und die Lokalisation schriftlich festgehalten.

Es wurde analysiert, ob die Patienten ein radiologisches Ansprechen unter der Sorafenib-Therapie zeigten. Hierfür wurden, falls vorhanden, radiologische Befunde ausgewertet und manuell nach eventuellem Ansprechen durchsucht. Ob ein radiologisches Ansprechen vorlag, wurde nach den modifizierten RECIST-Kriterien evaluiert [72] [123] [105]. Exkludiert wurden Patienten, die zusätzlich oder ausschließlich an einem cholangiozellulären Karzinom litten oder in den vorangegangenen fünf Jahren an einer anderen Tumorentität erkrankt waren, um auszuschließen, dass die Metastase von einem anderen Tumor als dem HCC herrührt.

Zeitpunkte der Datenaufnahmen

Es wurden drei Zeitpunkte gewählt, bei denen die o. g. Parameter aufgenommen wurden:

1. Erstdiagnose (ED) des HCC
2. Letzte Vorstellung ohne nachweisbare Fernmetastasierung
3. Erstdiagnose der Fernmetastasierung

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:
- Patientenalter >18 Jahre
- HCC-Diagnose entweder histologisch oder radiologisch gesichert
- Metastasierung des HCC im Verlauf der Erkrankung
Ausschlusskriterien:
- Patientenalter <18 Jahre
- Unklare Tumorerkrankung mit Lebermanifestation/unklare Entität
- Patienten mit multiplen Tumorerkrankungen
- Ausschließliche intrahepatische Metastasierung

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Parameter wurden anhand der Arztbriefe, der radiologischen, histologischen und laborchemischen Befunde erhoben und analysiert:

Klinische Daten
- Geburtsdatum
- Alter bei Studienaufnahme
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)
- ECOG
Untersuchungsbefunde/Diagnostik
- Erstdiagnose HCC
- Ätiologie (ethyltoxisch, HBV, HCV, NAFLD, kryptogen, Hämochromatose, sonstige)
- portale Hypertension (durch Nachweis von Varizen, Aszites, Thrombopenie und/oder einer vorhandenen Splenomegalie)
- Ösophagusvarizen, Stadium der Ösophagusvarizen (1-4)
- Aszites, Schweregrad der Aszites (schwach, mittel, stark)
- hämorrhagischer Aszites
- hepatische Enzephalopathie
- hepatische Tumorausbreitung (solitär bis zwei HCC-Herde, multilokulär ab mehr als zwei HCC-Herden)
- Anzahl der Tumorherde bei solitären Tumoren
- Größe des größten Tumorherdes
- Pfortaderthrombose
- Pfortaderinvasion
- transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)
- Grading nach Biopsie (G1-G4)
Laborparameter
Hämatologie
- Leukozyten in Tsd/ul
- Thrombozyten Tsd/ul

- Hämoglobin in g/dl
Gerinnung
- Quick in %
- INR
Klinische Chemie
- Natrium in mmol/l
- Kalium in mg/dl
- Alaninaminotransferase (ALT) in U/L
- Aspartataminotransferase (AST) in U/L
- Gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT) in U/L
- alkalische Phosphatase (AP) in U/L
- Bilirubin in mg/dl
- Albumin in g/dl
Sonstige
- Alpha-Feto-Protein (AFP) in ng/ml
Scores
- BCLC-Score
- Child-Pugh-Score
- Model for End-stage Liver Disease Score (MELD-Score)
Sorafenib-spezifische Parameter
- UAW unter Sorafenib-Therapie (Fatigue, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrome, Übelkeit/Erbrechen, AZ-Verschlechterung, Gewichtsverlust, sonstige UAWs)
- Gründe für eine Absetzen der Sorafenib-Therapie (progressive disease (PD), Tod, UAW, UAW und PD)
- Radiologisches Ansprechen von Sorafenib nach mRECIST

Tabelle 5: Aufgenommene Parameter: Klinische Daten, Untersuchungsbefunde, Diagnostik, Laborparameter, Scores und Sorafenib-spezifische Parameter

3.1 Ethikantrag

Vor Beginn der Datenaufnahme im Rahmen der Dissertation wurde ein Ethikantrag gestellt und von der Ethikkommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg genehmigt (EK62/14).

3.2 Statistische Analysen

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2013 in der Universitätsklinik Freiburg. Die darauffolgende Analyse erfolgte mit SPSS (Version 22, IBM Inc., Chicago, IL, USA) sowie mit GraphPad Prism (Version 5, GraphPad Software, San Diego, CA, USA)

Kontinuierliche Variablen sind entweder mit dem Mittelwert und der entsprechenden Standardabweichung aufgeführt oder mittels Median (m) und dem jeweiligen Minimum/Maximum. Kategoriale Variablen sind in absoluter und relativer Häufigkeit aufgeführt. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Werte wurden nicht-parametrische Tests angewandt.

Unterschiede für mehrere Messzeitpunkte zwischen Stichproben wurden mittels Friedman-Test ermittelt. Ob sich Stichproben signifikant unterscheiden, wurde mittels Wilcoxon-Test (Rangtest) geprüft. Vergleiche zwischen unterschiedlichen Kohorten wurden mittels Whitney-U-Test durchgeführt. Die Verteilung von Variablen innerhalb der Kohorten wurde mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

Die Überlebensdatenanalyse erfolgte über das Krankenhausinformations- und dokumentationsprogramm „Medoc“ der Universitätsklinik Freiburg, für den Fall, dass ein Patient im Krankenhaus verstorben war. Für alle Patienten, die nicht in domo verstarben, erfolgte eine Datenbankabfrage über das Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF). Als Stichtag für die Abfrage der Überlebensdaten wurde der 15.07.2014 festgelegt. Die medianen Überlebenszeiten der Kohorten wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Vergleiche mehrerer Gruppen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests errechnet. Um mögliche prognostische Parameter zu untersuchen, wurden uni- und multivariante Cox-Modelle aufgestellt, deren Gültigkeit anhand der Schönfeld-Residuen überprüft wurde. Parameter die im univariaten Modell einen p -Wert $< 0,1$ aufwiesen, wurden in das multivariate Modell aufgenommen.

Zur graphischen Darstellung von Ergebnissen wurden Boxplots nach Turkey herangezogen. Bei diesen stellen die obere und untere Begrenzung der Box die 25. bzw. die 75. Perzentile dar. Die dickgedruckte Linie in der Mitte stellt den Median dar. Die Länge der Fühler gibt jeweils den letzten Wert an, der sich noch innerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstandes befindet. Als milde Ausreißer werden diejenigen Werte bezeichnet, welche außerhalb des 1,5-fachen Interquartilenabstandes liegen. Diese Ausreißer werden als Punkte außerhalb der Fühler dargestellt. Werte, die außerhalb des 3-fachen Interquartilenabstandes liegen, sind als Sternchen gekennzeichnet und gelten als extreme Ausreißer.

Bei den durchgeführten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgelegt. Somit sind Werte kleiner als 0,05 statistisch signifikant. Alle p-Werte wurden exakt und zweiseitig berechnet. Bei der Anwendung von multiplen Tests wurden die p-Werte nach der Bonferroni-Methode korrigiert.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienkohorte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und zum Zeitpunkt des Auftretens von extrahepatischen Metastasen

4.1.1 Vergleich der klinisch-pathologischen Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und des Auftretens von extrahepatischen Metastasen

In der Zeit zwischen 01/2003 und 05/2013 wurden 1030 Patienten mit der Diagnose HCC im Universitätsklinikum Freiburg behandelt. Aus dieser Kohorte war bei 215 Patienten eine Fernmetastasierung nachweisbar. Diese wurden in die Analyse aufgenommen.

Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose des HCC betrug 67 Jahre (32 – 85), das bei Erstdiagnose von Fernmetastasen 69,2 Jahre (32,7 – 86,7). Das mittlere Alter betrug $64,6 \pm 10,2$ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und $67,2 \pm 9,7$ zum Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen. Von den 215 Patienten waren 185 (86%) Männer und 30 (14%) Frauen.

Die dem HCC zugrundeliegende Lebererkrankung war mit insgesamt 90 Patienten (41,8%) am häufigsten die nutritiv-toxische Leberzirrhose (davon 35,8% ethyltoxisch und 6% NAFLD-bedingt), gefolgt von den Virushepatitiden mit 68 Patienten (32,1%) wobei die HBV die häufigste der Hepatitisinfektion war ($n=41$, 19,1%). Die Patienten wurden bei Erstdiagnose des HCC am häufigsten ($n=93$, 43,9%) dem BCLC-Stadium C zugeordnet, gefolgt von BCLC-Stadium B ($n=71$, 33,5%). Somit befand sich der Großteil der Patienten in einem palliativ zu behandelnden Krankheitsstadium. Bei der Erstdiagnose von Fernmetastasen sind Patienten definitionsgemäß zumindest im BCLC-Stadium C. Dies war in unserer Kohorte bei 85% ($n=181$) der Fall. Die häufigste initiale intrahepatische Tumorausbreitung bei Erstdiagnose des HCC war das solitäre Befallsmuster ($n=110$, 52,4%) mit mindestens einem und höchstens zwei Tumorherden. Ein multilokulärer Befall lag bei allen anderen Patienten vor ($n=100$, 47,6%). Ließen sich bei den Patienten erstmals Fernmetastasen nachweisen, so war auch der intrahepatische Tumor häufiger fortgeschritten. So wiesen Patienten im fernmetastasierten Stadium zu 73,4% ($n=149$) einen multilokulären Tumorbefall der Leber auf.

Bei Erstdiagnose des HCC befanden sich 83 Patienten (43,5%), im Child-Pugh-Stadium A, 48 (25,1%) im Stadium B und lediglich 16 Patienten (8,4%) im Stadium C. Es lag bei 36 der 215 Patienten (16,7%) eine Pfortaderthrombose zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vor. Bei

Erstdiagnose der Fernmetastasen wiesen hingegen schon 60 Patienten (29,0%) eine Pfortaderthrombose auf und somit fast doppelt so viele wie bei Erstdiagnose des HCC.

Bei lediglich fünf Patienten (2,3%) lag eine hepatische Enzephalopathie bei Erstdiagnose des HCC vor, und bei sechs Patienten (2,9%) bei Erstdiagnose der Fernmetastasen. Wegen des retrospektiven Charakters der Studie wurde keine weitere Einteilung in Schweregrade der Enzephalopathie (nach West-Haven) vorgenommen. Die meisten Patienten waren bei Erstdiagnose des HCC in einem guten Allgemeinzustand. So wurden die Patienten zu 67,2% (n=135) dem ECOG-Score 0, zu 15,4% (n=31) dem ECOG-Score 1, zu 16,4% (n=33) dem ECOG-Score 2 und jeweils zu 0,5% (n=1) dem ECOG-Score 3 und 4 zugeordnet.

Wurden erstmalig Fernmetastasen diagnostiziert, befanden sich die Patienten durchschnittlich in einem schlechteren Allgemeinzustand. So wurden nur noch 47,8% der Patienten (n=98) zum ECOG-Score 0 und 18,5% der Patienten (n=38) zum ECOG-Score 1 zugeordnet. Wohingegen 69 Patienten (33,7%) zum ECOG-Score 2 oder schlechter zugeordnet wurden.

Eine portale Hypertension lag bei 55,5% der Patienten (n=112) bei Erstdiagnose des HCC vor. Wurde eine Biopsie entnommen oder bei/nach Resektion eine Histologie angefertigt, wurde zu 53,5% ein Grading G2 (n=68), festgestellt. Ösophagusvarizen wurden bei 25,5% (n=50) der Patienten bei Erstdiagnose des HCC diagnostiziert.

Aszites konnte bei 29,3% (n=63) der Patienten bei Erstdiagnose des HCC nachgewiesen werden, bei 1,9% der Patienten (n=4) handelte es sich hierbei um hämorrhagischen Aszites. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Fernmetastasen wiesen allerdings 122 Patienten (58,7%) Aszites auf.

Wenn eine Schnittbildgebung durchgeführt stattfand, so war zu 62,8% (n=135) eindeutig, dass es sich um ein HCC handelte.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die klinisch-pathologischen sowie die demographischen Parameter zu beiden Zeitpunkten.

Ergebnisse

Parameter	Erstdiagnose HCC		Erstdiagnose Fernmetastasen	
	n= untersuchte Patienten		n= untersuchte Patienten	
Epidemiologische Daten	n=215		n=215	
Alter in Jahren median (min-max)		67 (32 – 85)		69,2 (33 – 87)
Geschlecht m[n, (%)]/w [n, (%)]		185 (86) /30 (14)		185 (86) /30 (14)
Gewicht in kg median (min-max)		80,5 (46 – 180)		79,5 (46,4 – 180)
Größe in cm median (min-max)		172 (148 – 194)		172 (148 – 194)
Alter in Jahren Mittelwert		64,6 ± 10,2		67,2 ± 9,7
BMI in kg/m² median (min-max)		27,5 (15,1 – 47,2)		
Ätiologie	n=215			
Alkohol		77 (35,8%)		
HBV		41 (19,1%)		
HCV		27 (12,6%)		
NAFLD		13 (6,0%)		
kryptogen		50 (23,3%)		
Hämochromatose		6 (2,8%)		
sonstige		1 (0,5%)		
BCLC	n=212		n=213	
A		31 (14,6%)		0
B		71 (33,5%)		0
C		93 (43,9%)		181 (85,0%)
D		17 (8,0%)		32 (15,0%)

Ergebnisse

Hepatische Tumorausbreitung	n=210		n=203	
solitär		110 (52,4%)		54 (26,6%)
multilokulär		100 (47,6%)		149 (73,4%)
Child-Pugh-Score	n=191			
keine Zirrhose		44 (23,0%)		
A		83 (43,5%)		
B		48 (25,1%)		
C		16 (8,4%)		
ECOG	n=201		n=205	
0		135 (67,2%)		98 (47,8%)
1		31 (15,4%)		38 (18,5%)
2		33 (16,4%)		55 (26,8%)
3		1 (0,5%)		10 (4,9%)
4		1 (0,5%)		4 (2,0%)
5		0		0
Grading HCC	n=127			
G1		36 (28,3%)		
G2		68 (53,5%)		
G3		16 (12,6%)		
unklare Histologie		7 (5,5%)		
portale Hypertension	n=202	112 (55,5%)		
Ösophagusvarizen	n=196	50 (25,5%)		
Aszites	n=215	63 (29,3%)	n=208	122 (58,7%)
hämorrhagischer Aszites	n=215	4 (1,9%)		
Pfortaderthrombose	n=207	36 (17,4%)	n=207	60 (29,0%)
Pfortaderinvasion	n=207	10 (4,7%)		
TIPS	n=214	7 (3,3%)		
Hepatische Enzephalopathie	n=202	5 (2,5%)	n=206	6 (2,9%)

eindeutige Schnittbildgebung	n=204	135 (66,2%)		
---	-------	-------------	--	--

Tabelle 6: Vergleich der Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der Fernmetastasen, Patienten

4.1.2 Vergleich der laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC und des Auftretens von extrahepatischen Metastasen

Während der o. g. Zeitpunkte wurden Laborparameter bei den 215 untersuchten Patienten bestimmt. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter.

Laborparameter median (min.-max.)	Erstdiagnose HCC	Erstdiagnose Fernmetastasen	p-Wert
Leukozyten in Tsd/ul	6,9 (2,4 – 34,4)	6,8 (2 – 34)	0,577
Thrombozyten in Tsd/ul	165 (8,5 – 593)	165 (9 – 702)	0,495
Hb in g/dl	13,3 (6,5 – 19,1)	12,7 (7 – 19,1)	<0,001
INR	1,1 (0,9 – 4,5)	1,15 (0,9 – 10)	<0,001
Quick in %	84 (13 – 128)	75 (6 – 127)	<0,001
Kreatinin in mg/dl	0,9 (0,4 – 7,1)	0,9 (0,4 – 7,4)	0,002
Natrium in mmol/l	139 (121 – 149)	137 (126 – 146)	0,006
AST in U/L	78 (12 – 674)	89 (12 – 674)	0,003
ALT in U/l	47 (8 – 640)	47 (11 – 640)	0,139
AP in U/l	138 (35 – 970)	169 (42 – 1360)	0,001
γGT in U/l	185 (6 – 1680)	192 (23 – 926)	0,180
Bilirubin in mg/dl	0,9 (0,2 – 22)	1,1 (0,3 – 30,9)	<0,001
Albumin in g/dl	3,7 (2 – 4,9)	3,5 (2 – 4,8)	<0,001
AFP in ng/ml	132,4 (0,6 – 370600)	391,9 (0,6 – 502900)	<0,001
MELD-Score	6,54 (6 – 28)	7,18 (6 – 24)	<0,001

Tabelle 7: Vergleich Laborparameter bei der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der Fernmetastasierung

Die Werte für INR/Quick, AST, Kreatinin, Albumin, AP, Bilirubin, AFP, Hämoglobin, und Natrium und der errechnete MELD-Score unterschieden sich signifikant.

Der INR erhöhte sich, vergleicht man den Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC mit dem der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, um 0,05 von im median 1,1 (0,9 – 4,5) auf 1,15 (0,9 – 10). Dies ist zwar statistisch signifikant ($p < 0,001$), hat jedoch keine klinische Relevanz.

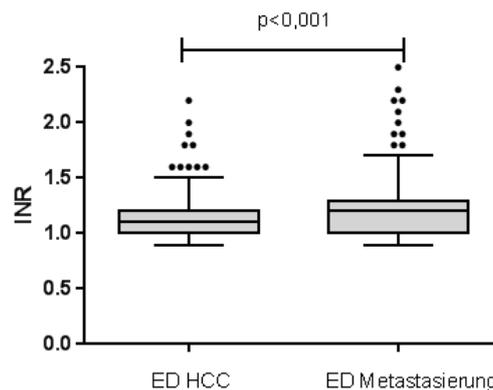


Abbildung 8: INR zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der extrahepatischen Metastasen. Der INR steigt von 1,1 (0,9 – 4,5) auf 1,15 (0,9 – 10) an ($p < 0,001$).

Auch das Bilirubin stieg signifikant an. So zeigte sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC ein Bilirubinwert von im median 0,9 (0,2 – 22) mg/dl. Dieser stieg auf 1,1 (0,3 – 30,9) mg/dl an ($< 0,001$) Auch hier gibt es kaum eine klinische Relevanz.

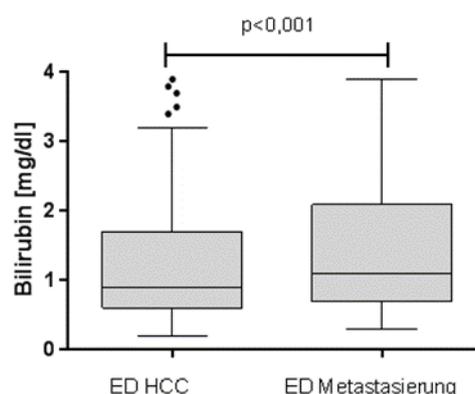


Abbildung 9: Bilirubin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der extrahepatischen Metastasen. Der mediane Bilirubinwert stieg von 0,9 (0, – 22) mg/dl auf 1,1 (0,3 – 30,9) mg/dl an ($< 0,001$).

Der Albuminwert hingegen fiel ab. So zeigte sich bei der Erstdiagnose des HCC ein Wert von im median 3,7 (2 – 4,9) g/dl. Dieser sank auf 3,5 (2 – 4,8) g/dl zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose von Fernmetastasen ($p < 0,001$). Auch hier kann nicht von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden.

Ebenfalls zeigte sich ein Anstieg des MELD-Scores von im median 6,54 (6 – 28) auf 7,18 (6 – 24). Dieser Anstieg von 0,64 Punkten war zwar statistisch signifikant, jedoch ebenfalls klinisch nicht relevant ($p < 0,001$).

Ferner zeigte sich, dass der Hb vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC von im median 13,3 g/dl (6,5 – 19,1) auf 12,7 Hb in g/dl (7 – 19,1) abfiel ($p < 0,001$).

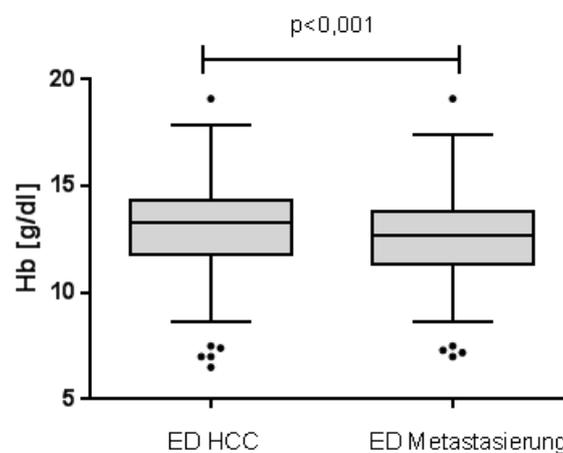


Abbildung 10: Hb zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen. Der Hb fiel im median von 13,3 g/dl (6,5 – 19,1) auf 12,7 g/dl (7 – 19,1) ab ($p < 0,001$).

Die AST stieg im Verlauf an. Es zeigte sich bei Erstdiagnose des HCC ein AST von im median 78 (12 – 674). Diese stieg im median auf 89 (12 – 674) an ($p = 0,003$).

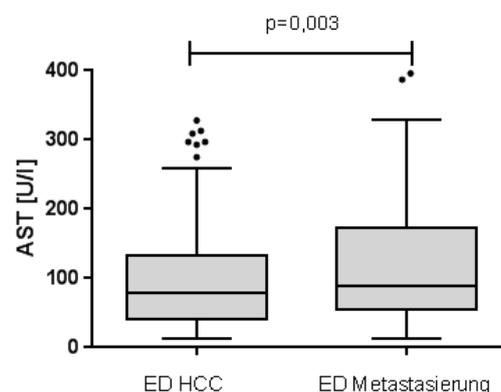


Abbildung 11: AST zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der extrahepatischen Metastasen. Er stieg von 78 (12 – 674) U/L um 11 U/L auf einen Wert von 89 (12 – 674) an ($p = 0,003$).

Auch beim AFP-Verlauf ließ sich eine Steigerung feststellen. So zeigte sich ein Anstieg des AFP-Werts von im median 132,4 ng/ml (0,6 – 370600) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC auf 391,9 (0,6 – 502900) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Fernmetastasen ($p < 0,001$).

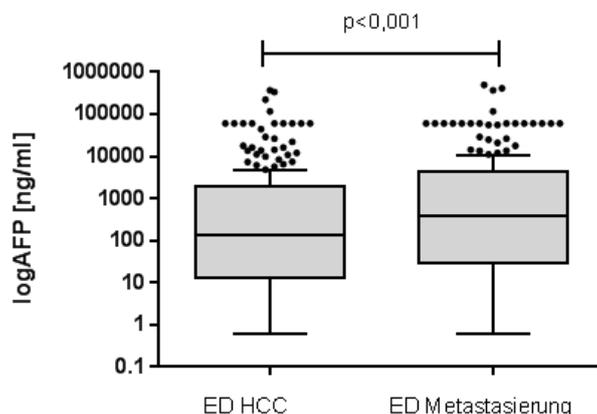
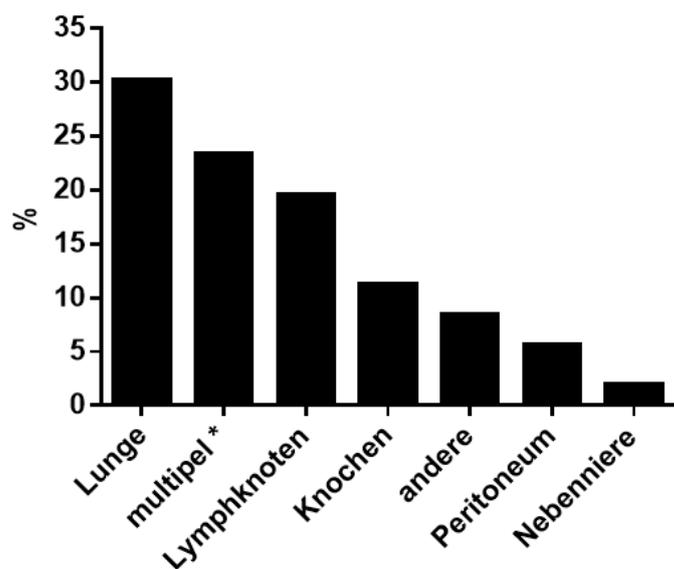


Abbildung 12: AFP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der extrahepatischen Metastasen. Anstieg von 132,4 ng/ml (0,6 – 370600) auf 391,9 (0,6 – 502900) ($p < 0,001$).

4.2 Extrahepatische Metastasierungsorte des HCC im untersuchten Patientenkollektiv

Die Lokalisation der extrahepatischen Metastasierung wurde untersucht. Die häufigsten Metastasierungsorte waren Lunge ($n=65$, 30,2%), Lymphknoten ($n=42$, 19,5%) und Knochen ($n=24$, 11,2%), gefolgt von Peritoneum ($n=12$, 5,6%) und Nebenniere ($n=4$, 1,9%). Seltener Metastasenlokalisationen (z.B. Niere, Milz) traten in 8,4% der Fälle ($n=18$) auf und wurden in nachfolgender Abbildung 13 unter „andere“ zusammengefasst. Häufig, nämlich bei 50 der 215 Patienten, also in 23,3% der Fälle, fand eine multiple Metastasierung statt, wobei alle von multiplen Metastasen betroffenen Patienten auch immer Lungenmetastasen aufwiesen. Die folgende Grafik fasst das Metastasierungsmuster zusammen.



* alle Patienten mit multiplen Metastasen hatten auch Lungenmetastasen

Abbildung 13: extrahepatisches Metastasierungsmuster des HCC: Lunge (n=65, 30,2%), Lymphknoten (n=42, 19,5%), Knochen (n=24, 11,2%), Peritoneum (n=12, 5,6%) Nebenniere (n=4, 1,9%) sonstige (n=18, 8,4%) multiple Metastasierung bei n=50 (23,3%) der Fälle.

4.3 Therapie des HCC bei extrahepatischer Metastasierung im klinischen Alltag

Es wurden vier verschiedenen Therapieregime differenziert: BSC (n=52, 31,5%), Sorafenib-Monotherapie (n=48, 29,1%), TACE-Monotherapie (n=42, 25,5%) und TACE- plus Sorafenib-Therapie (n=23, 13,9%).

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die klinischen und laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, stratifiziert nach der jeweiligen Therapieart.

Parameter	Keine Therapie	Sorafenib-Monotherapie	TACE-Monotherapie	TACE- plus Sorafenib-Therapie	p-Wert
	n=102	n=48	n=42	n=23	
Epidemiologische Daten					
Geschlecht m[n, (%)]/w [n, (%)]	85(83,3)/ 17 (16,7)	42 (87,5)/ 6 (12,5)	36 (85,7)/ 6 (14,3)	22 (95,7) / 1 (4,3)	0,480

Ergebnisse

Alter, median (min-max)	70 (41 – 87)	64 (33 – 85)	68 (46 – 85)	70 (50 – 87)	0,150
Ätiologie					
Viral	29 (28,4%)	16 (33,3%)	16 (38,1%)	7 (30,4%)	0,718
HBV	18 (62,1%)	7 (43,8%)	12 (75,0%)	4 (57,1%)	
HCV	11 (37,9%)	9 (56,2%)	4 (25,0%)	3 (42,9%)	
Nicht-viral	73 (71,6%)	32 (66,7%)	26 (61,9%)	16 (69,6%)	0,718
Alkohol	42 (57,5%)	16 (50,0%)	12 (46,2%)	7 (43,8%)	
NAFLD	4 (5,5%)	1 (3,1%)	6 (23,1%)	2 (12,4%)	
sonstige	27 (37,0%)	15 (46,9%)	8 (30,8%)	7 (43,8%)	
Hepatische Tumor- ausbreitung					
Solitär	22 (21,6%)	8 (16,7%)	17 (40,5%)	7 (30,4%)	0,071
Multilokulär	80 (78,4%)	40 (83,3%)	25 (59,5%)	16 (69,6%)	
Pfortader- invasion	5 (4,9%)	4 (8,3%)	3 (7,1%)	3 (13,0%)	0,591
Pfortader- thrombose	19 (18,6%)	5 (10,4%)	7 (16,7%)	5 (21,7%)	0,611
BCLC					<0,001
C	74 (72,5%)	44 (91,7%)	42 (100%)	23 (100%)	
D	28 (27,5%)	4 (8,3%)	0	0	
größter Tumor- durchmesser	5,8 (1 – 17)	4,4 (1 – 17)	5,3 (1 – 17)	7 (2 – 18)	0,308
Metastasen- lokalisierung					0,006
Lunge	38 (37,3%)	11 (22,9%)	9 (21,4%)	7 (30,4%)	0,012
Knochen	11 (10,8%)	5 (10,4%)	3 (7,1%)	5 (21,7%)	0,012
Lymphknoten	14 (13,7%)	8 (16,7%)	17 (40,5%)	3 (13,0%)	0,012
Peritoneum	5 (4,9%)	3 (6,3%)	3 (7,1%)	1 (4,3%)	0,718
Nebenniere	3 (2,9%)	0	1 (2,4%)	0	0,425
Sonstige Lokalisation	10 (9,8%)	2 (4,2%)	6 (14,3%)	0	0,416

Ergebnisse

Multiple Metastasierung	21 (20,6%)	19 (39,6%)	3 (7,1%)	7 (30,4%)	0,002
Laborparameter median (min-max)					
Leukozyten in Tsd/ul	6,4 (2,1 – 28,0)	6,8 (2,6 – 23,0)	6,6 (2,4 – 34,4)	6,8 (2,6 – 14,4)	0,689
Thrombozyten in Tsd/ul	150 (9 – 702)	201 (29 – 363)	145 (56 – 480)	161 (51 – 401)	0,400
Hb in g/dl	11,9 (6,8 – 16,4)	12,9 (7,8 – 19,1)	13,1 (8,9 – 17,3)	12,6 (7,8 – 14,9)	0,002
INR	1,17 (0,7 – 10,0)	1,12 (0,8 – 2,6)	1,10 (0,8 – 3,4)	1,01 (0,8 – 3,2)	0,078
Kreatinin in mg/dl	0,9 (0,4 – 5,5)	0,9 (0,5 – 7,4)	0,9 (0,4 – 2,1)	0,9 (0,6 – 1,3)	0,123
AST in U/l	96 (18 – 674)	75 (25 – 450)	56 (12 – 252)	65 (20 – 472)	0,002
ALT in U/l	48 (13 – 640)	49 (16 – 205)	45 (8 – 234)	46 (15 – 253)	0,555
Bilirubin in mg/dl	1,5 (0,3 – 30,9)	0,9 (0,3 – 6,8)	0,9 (0,4 – 14,9)	0,8 (0,4 – 2,5)	<0,001
Albumin in g/dl	3,3 (2,0 – 4,7)	3,7 (2,4 – 4,6)	3,5 (2,5 – 6,4)	3,7 (2,4 – 4,6)	<0,001
AFP in ng/ml	303,1 1,1 – 502900,0)	174,6 (1,1 – 60500,0**)	71,4 (0,6 – 60500,0)	174,0 (1,5 – 60500,0)	0,098

Tabelle 8: Vergleich der klinischen, pathologischen und laborchemischen Baselinecharakteristika der verschiedenen Therapieregime (Keine Therapie, Sorafenib-Monotherapie, TACE-Monotherapie, TACE- plus Sorafenib-Therapie)

Es lässt sich feststellen, dass Patienten, die einer BSC-Therapie zugeführt wurden, sich häufiger in fortgeschrittenen BCLC-Stadien befanden. So waren 27,5% der Patienten (n=28), die einer BSC-Therapie unterzogen wurden und 8,3% der Patienten (n=4), die nur mit Sorafenib

therapiert wurden, im BCLC-Stadium D. Von denjenigen, die eine alleinige TACE oder eine TACE plus Sorafenib erhielten, befand sich keiner der Patienten im BCLC-Stadium D.

Auch bei den Metastasenlokalisationen gab es signifikante Unterschiede. So befanden sich in der Gruppe, die keine tumorspezifische Therapie (BSC) erhielt, mehr Patienten mit Lungenmetastasen (n=38, 37,3%) als in den anderen Therapieregimegruppen (Sorafenib-Monotherapie: n=11 (22,9%); TACE-Monotherapie: n=9 (21,4%); TACE- plus Sorafenib-Therapie: n=7 (30,4%); p=0,012). Lymphknotenmetastasen traten häufiger in der TACE-Monotherapiegruppe auf (TACE-Monotherapie: n=17 (40,5%); BSC-Therapie: n=14 (13,7%); Sorafenib-Monotherapie: n=8 (16,7%); TACE- plus Sorafenib-Therapie: n=3 (13,0%); p=0,012). Knochenmetastasen hingegen waren signifikant häufiger in der Gruppe TACE- plus Sorafenib-Therapie (p=0,012). So wiesen in dieser Gruppe fünf der 23 Patienten (21,7%) Knochenmetastasen auf (BSC: n=11 (10,8%); TACE-Monotherapie: n=3 (7,1%); Sorafenib-Monotherapie: n=5 (10,4%); p=0,012). Auch bei der Häufigkeit der multiplen Metastasierungen bestanden Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (p=0,002). Multiple Metastasierungen waren wie folgt verteilt: BSC-Therapie: 20,6% (n=21), Sorafenib-Monotherapie: 39,6% (n=19), TACE-Monotherapie: 7,1% (n=3) und TACE- plus Sorafenib-Therapie: 30,4% (n=7). Das multiple Metastasierungsmuster war somit am häufigsten in der Sorafenib-Monotherapiegruppe vorzufinden.

4.3.1 Vergleich der laborchemischen Parameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen in Abhängigkeit vom Therapieregime

Bei den Laborparametern unterschieden sich Hb, Bilirubin, AST und Albumin signifikant innerhalb der Patientengruppen der einzelnen Therapieregime. Der Hb wies die im median niedrigsten Werte in der Gruppe, die eine BSC-Therapie erhielt (11,9 g/dl (6,8 – 16,4)), auf. Die höchsten Hb-Werte waren in der Gruppe, die eine TACE-Monotherapie erhielt (13,1 g/dl (8,9 – 17,3)) zu verzeichnen (p=0,002). Der Albuminwert war mit 3,3 g/dl (2,0 – 4,7) in der Gruppe die eine BSC-Therapie erhielt am niedrigsten und war somit signifikant geringer im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen (p<0,001). Die im median höchsten Werte für Bilirubin wiesen mit 1,5 mg/dl (0,3 – 30,9) ebenfalls diejenigen Patienten auf, die BSC-Therapie erhielten, verglichen mit den anderen Therapiegruppen (p<0,001). Auch die AST war in dieser Gruppe am höchsten (96 U/l (18 – 674); p=0,002).

4.3.2 Therapie des metastasierten HCC mit Sorafenib

Die Standarddosierung von Sorafenib beträgt 800mg pro Tag, jedoch wurden nur 22,7% der Patienten (n=16) mit der vollen Dosis behandelt. Die anderen 77,3% der Patienten (n=55) wurden zunächst mit einer reduzierten Dosis von 400mg pro Tag behandelt. Aufgrund des Auftretens von UAW wurde bei lediglich 58% dieser Patienten (n=32) eine Dosiserhöhung auf die volle Dosis vorgenommen. Die mediane Einnahmedauer von Sorafenib betrug 59 (2-690) Tage.

Wurden Patienten mit Sorafenib in Kombination mit einer TACE behandelt (n=23), wurde Sorafenib meist nach der TACE-Therapie begonnen (n=17, 73,9%). Bei 6 Patienten (26,1%) wurde Sorafenib bereits vor der TACE-Therapie gegeben. Es wurden im median 1,7 TACE-Therapien durchgeführt.

4.3.3 Vergleich der klinischen und laborchemischen Parameter von Patienten mit und ohne Sorafenib-Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen

Im Folgenden werden die Subgruppen „Sorafenib-Therapie“ (n=71) im Vergleich zu „keine Sorafenib-Therapie“ (n=144) zum Zeitpunkt der Erstdiagnosen von extrahepatischen Metastasen miteinander verglichen. Es wurden klinische und laborchemische Parameter geprüft und auf signifikante Unterschiede untersucht.

Parameter	Sorafenib		Kein Sorafenib		p-Wert
	n= untersuchte Patienten		n= untersuchte Patienten		
Epidemiologische Daten	n=71		n=144		
Alter in Jahren median (min-max)		68 (33 – 87)		69 (41 – 81)	0,014
Geschlecht m [n, (%)]/ w [n, (%)]		64/7 (90,1/9,9)		121/23 (84,0/16,0)	0,296

Ergebnisse

Gewicht in kg median (min-max)		82 (55 – 120)		80 (46 – 180)	0,561
Größe in cm median (min-max)		171 (158 – 190)		172 (148 – 194)	0,701
BMI in kg/m² median (min-max)		27,1 (20,2 – 35,1)		27,5 (15,1 – 47,2)	0,740
Child-Pugh-Score	n=55		n=136		0,017
keine Zirrhose		20 (36,3%)		24 (17,7%)	
A		24 (43,3%)		59 (43,4%)	
B		8 (14,5%)		40 (29,4%)	
C		3 (5,5%)		13 (9,6%)	
BCLC	n=70		n=143		0,008
A		0		0	
B		0		0	
C		66 (94,3%)		115 (80,4%)	
D		4 (5,7%)		28 (19,6%)	
Hepatische Tumorausbreitung	n=67		n=136		0,400
solitär		15 (22,4%)		39 (28,7%)	
multilokulär		52 (77,6%)		97 (71,3%)	
Ätiologie	n=71		n=144		0,401
Alkohol		23 (32,4%)		54 (37,5%)	
HBV		11 (15,5%)		30 (20,8%)	
HCV		12 (16,9%)		15 (10,4%)	
NAFLD		3 (4,2%)		10 (6,9%)	
Kryptogen		18 (25,4%)		32 (22,2%)	
Hämochromatose		3 (4,2%)		3 (2,1%)	
sonstige		1 (1,4%)		0 (0,0%)	
TIPS	n=70	2 (2,9%)	n=144	5 (3,5%)	0,999
Hepatische Enzephalopathie	n=67	1 (1,5%)	n=139	5 (3,6%)	0,774

Ergebnisse

portale Hypertension	n=62	27 (43,5%)	n=140	85 (60,7%)	0,006
Ösophagusvarizen	n=59	13 (22,0%)	n=137	37 (27,0%)	0,075
Pfortaderinvasion	n=65	4 (6,2%)	n=142	6 (4,2%)	0,728
Pfortaderthrombose	n=65	10 (14,1%)	n=142	26 (18,1%)	0,574
Aszites	n=67	18 (26,9%)	n=144	68 (48,2%)	0,004
Größter Tumorherd in cm		6,2 (1 – 18)		6 (1 – 17)	
Laborparameter	n=71		n=144		
Leukozyten in Tsd/ul		7,05 (3 – 23)		6,7 (2 – 34)	0,937
Thrombozyten in Tsd/ul		190 (29 – 401)		151,5 (9 – 702)	0,167
Hb in g/dl		13,2 (8,6 – 19,1)		12,2 (7 – 18)	0,010
INR		1,1 (0,9 – 3,2)		1,2 (0,9 – 10)	0,242
Quick in %		82 (20 – 114)		74 (6 – 127)	0,147
Natrium in mmol/l		138 (131 – 146)		137 (126 – 146)	0,012
Kreatinin in mg/dl		0,9 (0,53 – 7,4)		0,9 (0,4 – 5,5)	0,241
AST in U/L		81,5 (20 – 472)		92 (12 – 674)	0,542
ALT in U/l		44 (16 – 253)		48 (11 – 674)	0,967
AP in U/l		139 (42 – 1360)		184 (56 – 672)	0,175
γGT in U/l		242 (43 – 841)		185 (23 – 926)	0,340
Bilirubin in mg/dl		0,8 (0,3 – 6,8)		1,3 (0,3 – 30,9)	<0,001
Albumin in g/dl		3,9 (2,4 – 4,6)		3,3 (2 – 4,8)	<0,001
AFP in ng/ml		342,2 (1,1 – 60500)		429 (0,6 – 502900)	0,812
MELD-Score		6,56 (2 – 15)		7,7 (1 – 24)	0,001

Tabelle 9: Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ (n=71) vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“ (n=144).

Die folgenden Parameter unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant: Child-Pugh-Score, BCLC-Gruppe, die Häufigkeit des Auftretens von portaler Hypertension und von Aszites. So befanden sich in der Gruppe, die Sorafenib erhielt, 43,3% der Patienten (n=24) im Child-Pugh-Stadium A, 14,5% (n=8) im Stadium B und 5,5% (n=3) im Stadium C. Im Vergleich dazu befanden sich in der Gruppe, die im Verlauf kein Sorafenib erhielt, 43,3% der Patienten (n=59) im Child-Pugh-Stadium A, jedoch wesentlich mehr in höheren Child-Pugh-Stadien. So befanden sich 29,4% der Patienten (n=40) im Child-Pugh-Stadium B und 9,6% der Patienten (n=13) im Child-Pugh-Stadium C (p=0,017).

Auch gab es in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, signifikant mehr Patienten mit Aszites und portaler Hypertension. So konnte bei Patienten, die Sorafenib erhielten, bei 26,9% der Patienten (n=18) Aszites festgestellt werden. Bei denjenigen Patienten, die kein Sorafenib erhielten, war der Anteil bei 48,2% (n=68) (p=0,004). Auch der Anteil der Patienten mit portaler Hypertension war in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, signifikant höher. Insgesamt wiesen hier 60,7% der Patienten (n=85) eine portale Hypertension auf im Vergleich zu 43,5% der Patienten (n=27) in der Gruppe, die Sorafenib erhielt (p=0,006).

Ähnlich verhielt es sich in Bezug auf das Tumorstadium nach der BCLC-Klassifikation: So waren signifikant mehr Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden, in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt (p=0,008). Insgesamt befanden sich aus der Gruppe, die Sorafenib erhielt, 94,3% der Patienten (n=66) im BCLC-Stadium C und nur 5,5% der Patienten (n=3) im BCLC-Stadium D. In der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, ließen sich 80,4% der Patienten dem BCLC-Stadium C und 19,6% der Patienten (n=28) dem BCLC-Stadium D zuordnen.

Die o. g. Laborparameter der beiden Gruppen „Sorafenib-Therapie“ und „keine Sorafenib-Therapie“ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC wurden analysiert.

So lag der Hämoglobinwert in der Gruppe, die im Verlauf Sorafenib erhielt, im median bei 13,2 g/dl (8,6-19,1), in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, nur bei Hb bei 12,2 g/dl (7-18) und somit signifikant niedriger (p=0,01).

Ergebnisse

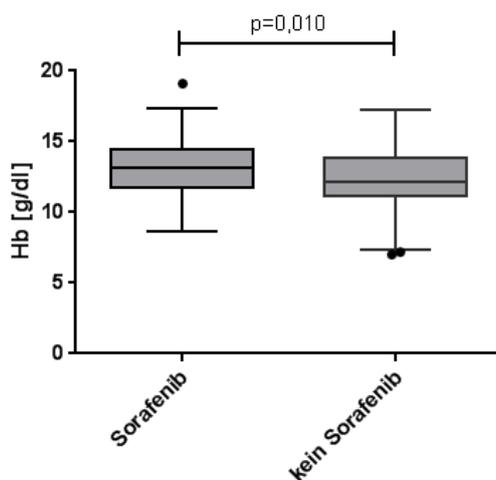


Abbildung 14: Hb zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“. Der mediane Hb lag in der Gruppe, die im Verlauf mit Sorafenib therapiert wurde, bei 13,2 g/dl (8,6 – 19,1), in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, lag der Hb bei 12,2 g/dl (7 – 18) und war somit signifikant geringer ($p=0,01$).

In der Gruppe, die Sorafenib erhielt, lag der mediane Bilirubinwert bei 0,8 mg/dl (0,3 – 6,8). In der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, lag er hingegen bei 1,3 mg/dl (0,3 – 30,9) und somit signifikant höher ($p<0,001$).

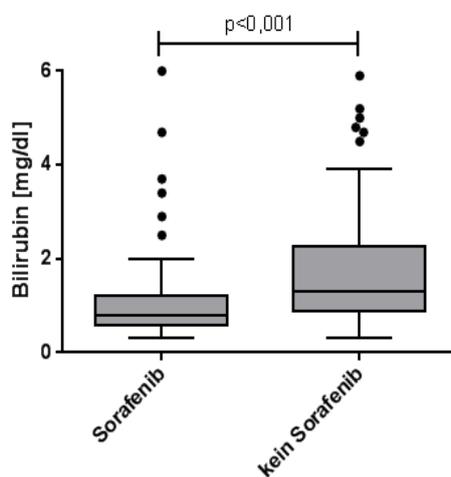


Abbildung 15: Bilirubin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“. Der mediane Bilirubinwert lag in der Gruppe, die im Verlauf mit Sorafenib therapiert wurde, bei 0,8 mg/dl (0, – 6,8), in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, bei 1,3 mg/dl (0,3 – 30,9) und somit signifikant höher ($p<0,001$).

Der Albuminwert lag in der Gruppe, die Sorafenib im Verlauf erhielt, im median bei 3,9 g/dl (2,4 – 4,6), in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, nur bei 3,3 g/dl (2 – 4,8) und somit signifikant darunter ($<0,001$).

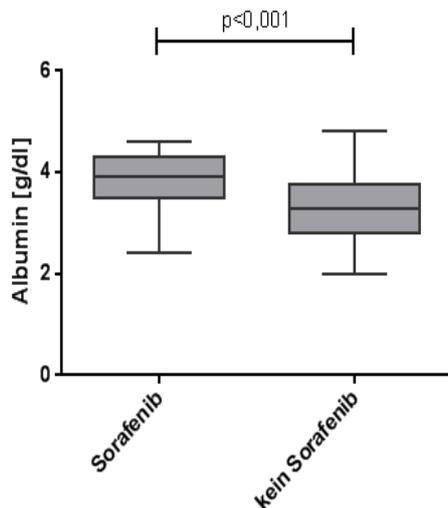


Abbildung 16: Albumin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“. Das Albumin lag in der Gruppe, die Sorafenib im Verlauf erhielt, im median bei 3,9 g/dl (2,4 – 4,6), in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt, bei 3,3 g/dl (2 – 4,8) und somit signifikant niedriger ($<0,001$).

Der errechnete MELD-Score war in der Gruppe, die kein Sorafenib im Verlauf erhielt, signifikant höher ($p=0,001$). So zeigte sich ein medianer MELD-Score von 6,56 (2 – 15) in der Gruppe, die Sorafenib im Verlauf erhielt, im Vergleich zu einem MELD-Score von 7,7 (1 – 24) in der Gruppe, die kein Sorafenib erhielt. Klinisch würde eine solch geringe Differenz allerdings kaum relevant sein.

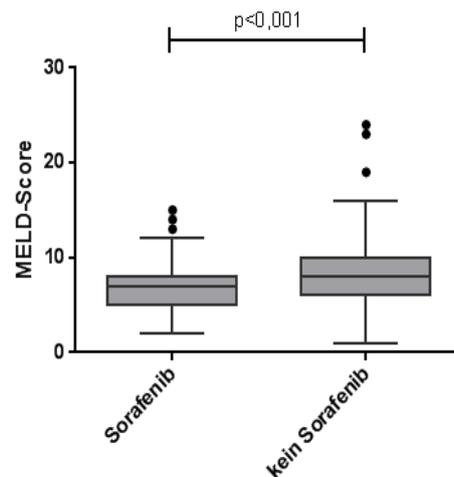


Abbildung 17: MELD-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“. Der errechnete MELD-Score war in der Gruppe, die kein Sorafenib im Verlauf erhielt, signifikant höher ($p=0,001$). So zeigte sich ein medianer MELD-Score 6,56 (2 – 15) in der Gruppe, die Sorafenib im Verlauf erhielt, im Vergleich zu einem MELD-Score von 7,7 (1 – 24).

So lässt sich die Tendenz erkennen, dass die Gruppe, die im Verlauf kein Sorafenib erhalten hat, im Vergleich zu derjenigen, die im Verlauf Sorafenib erhielt, eine schlechtere Leberfunktion aufwies. Dies lässt sich an den höheren Bilirubinwerten, dem höheren MELD-Score und den niedrigeren Albuminwerten feststellen.

4.3.4 Laborparameter vor, während und nach der Sorafenib-Therapie

Unter der Therapie mit Sorafenib kommt es häufig zu UAW. Auch treten häufig Veränderungen von Laborparametern auf. Wir verglichen die Laborwerte der 71 Patienten, die mit Sorafenib therapiert wurden, miteinander zu den Zeitpunkten vor, während und nach der Sorafenib-Therapie. In nachfolgender Tabelle sind die Werte aufgeführt.

Laborparameter	Vor Sorafenib-Therapie	Während Sorafenib-Therapie	Nach Sorafenib-Therapie	p-Werte
Leukozyten in Tsd/ul	7,23 (3 – 81)	6,25 (3 – 17)	6,4 (2 – 25)	0,223
Thrombozyten in Tsd/ul	191 (38 – 644)	196 (38 – 600)	161 (24 – 649)	0,494
Hb in g/dl	12,7 (9,3 – 19,3)	13,2 (7,4 – 19,1)	12,2 (7,9 – 18,4)	0,004
INR	1,1 (0,9 – 9,5)	1,1 (0,9 – 4,1)	1,2 (0,9 – 2,8)	0,022
Quick in %	85 (2 – 110)	80,5 (6 – 112)	77 (1 – 113)	0,021
Natrium in mmol/l	138 (128 – 146)	138 (124 – 145)	137 (112 – 144)	0,080
Kreatinin in mg/dl	0,9 (1 – 7)	0,81 (0,4 – 1,7)	0,8 (1 – 9)	0,006
AST in U/L	67,5 (25 – 631)	84 (35 – 472)	109 (33 – 2168)	0,079
ALT in U/l	41,5 (11 – 655)	55 (18 – 253)	47 (17 – 310)	0,271
AP in U/l	144 (73 – 1360)	188 (86 – 1028)	191 (78 – 2308)	0,383
gGT in U/l	291 (37 – 918)	225 (27 – 1439)	279 (45 – 1665)	0,068
Bilirubin in mg/dl	0,7 (0,3 – 4,7)	0,9 (0,2 – 3,4)	1 (0,2 – 14,1)	0,020
Albumin in g/dl	3,7 (2,7 – 4,6)	3,6 (2,4 – 4,6)	3,4 (2,1 – 4,3)	0,009
AFP in ng/ml	160 (1,2 – 594343)	188,1 (1 – 60500)	135,1 (1,1 – 60500)	0,001
MELD-Score	6,03 (3 – 21)	6,15 (3 – 13)	6,16 (2 – 27)	0,917

Tabelle 10: Laborparameter für die 71 Patienten, die im Verlauf mit Sorafenib therapiert wurden. Die Tabelle vergleicht die Werte vor, während und nach der Sorafenib-Therapie.

Betrachtet man den Verlauf des Hb unter der Sorafenib-Therapie, so ergibt sich kein einheitliches Bild. Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung lagen die medianen Werte bei 12,7 g/dl (9,3 – 19,3), um während der Therapie auf 13,2 g/dl (7,4 – 19,1) anzusteigen und nach der Therapie auf 12,2 g/dl (7,9 – 18,4) abzufallen (p=0,004).

Ergebnisse

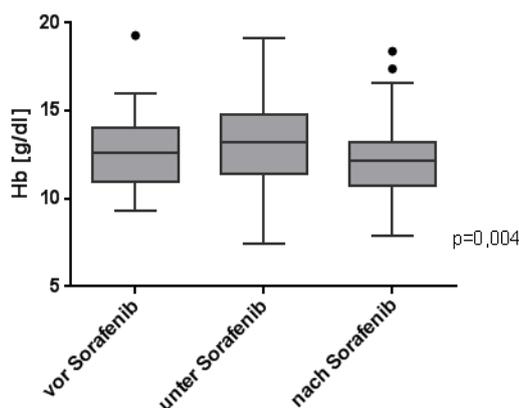


Abbildung 18: Verlauf des Hb vor, während und nach der Sorafenib-Therapie. Die Werte lagen vor der Therapie bei 12,7 g/dl (9,3 – 19,3), um während der Therapie auf 13,2 g/dl (7,4 – 19,1) anzusteigen und nach der Therapie auf 12,2 g/dl (7,9 – 18,4) abzufallen ($p=0,004$).

Die Kreatininwerte fielen während der Therapie ab. So zeigte sich vor Beginn der Therapie ein medianer Kreatininwert von 0,9 mmol/l (1 – 7). Während der Therapie fiel der Wert auf 0,81 mmol/l (0,4 – 1,7), um nach der Therapie relativ konstant bei 0,8 mmol/l (1 – 9) zu bleiben ($p=0,006$).

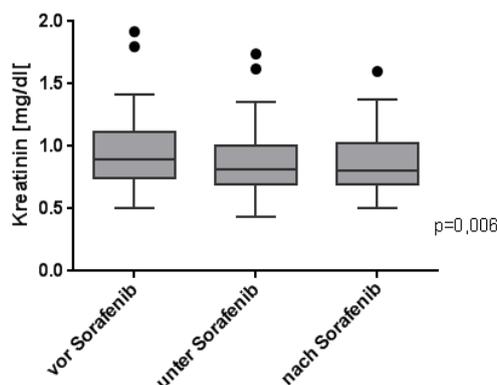


Abbildung 19: Verlauf des Kreatinins vor, während und nach der Sorafenib-Therapie. Es zeigte sich vor Beginn der Therapie ein medianer Kreatininwert von 0,9 mmol/l (1 – 7). Während der Therapie fiel der Wert auf 0,81 mmol/l (0,4 – 1,7), um nach der Therapie etwa konstant bei 0,8 mmol/l (1 – 9) zu bleiben ($p=0,006$).

Der AFP-Wert zeigte keinen einheitlichen Verlauf. Er stieg unter der Sorafenib-Therapie zunächst an, um nach Beendigung der Therapie wieder abzufallen ($p=0,001$).

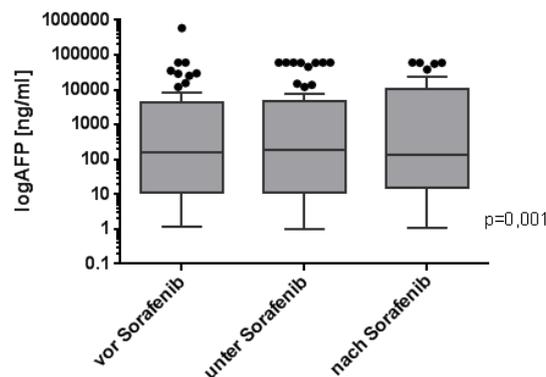


Abbildung 20: Verlauf des AFP vor, unter und nach der Sorafenib-Therapie. Vor der Therapie lag der AFP-Wert bei 160 ng/ml (1,2 – 594343), stieg unter der Therapie auf 188,1 ng/ml (1 – 60500) an und fiel nach der Therapie auf 135,1 ng/ml (1,1 – 60500) ab ($p=0,001$).

Vor der Therapie lag der mediane Bilirubinwert bei 0,7 (0,3 – 4,7). Im Verlauf der Therapie stieg dieser auf 0,9 (0,2 – 3,4) an und lag bei der ersten Messung nach der Therapie bei 1 (0,2 – 14,1) und zeigt somit einen statistisch signifikanten Anstieg ($p=0,020$). Der INR lag vor der Sorafenib-Therapie im median bei 1,1 (0,9 – 9,5), blieb konstant bei 1,1 (0,9 – 4,1), um nach der Therapie leicht anzusteigen auf 1,2 (0,9 – 2,8) und verändert sich somit signifikant ($p=0,022$). Betrachtet man den Verlauf des Albuminwertes, erkennt man einen signifikanten Abfall im Verlauf der Sorafenib-Therapie ($p=0,009$). So lag zum ersten Messzeitpunkt vor der Einleitung der Therapie der Albuminwert bei im median 3,7 (2,7 – 4,6), fiel auf 3,6 (2,4 – 4,6) während der Therapie und auf 3,4 (2,1 – 4,3) nach Beendigung der Therapie. Der abfallende Albuminwert, sowie die ansteigenden Bilirubin- und INR-Werte sprechen für ein Voranschreiten der Leberzirrhose bzw. des HCC mit einhergehendem Abfall der Lebersyntheseparameter auch während der Sorafenib-Therapie.

4.3.5 Gründe für das Absetzen von Sorafenib

Die Sorafenib-Therapie hat eine begrenzte Verträglichkeit und Wirkung. Zum Beispiel wird bei zu starken UAW, einem fehlenden Ansprechen im Sinne eines „progressive disease“ (PD), einem zu schlechten ECOG-Score (>2) oder ungenügender Leberfunktion (Child-Pugh-Score C) eine Sorafenib-Therapie nicht mehr empfohlen. Der häufigste Grund für einen Abbruch der Sorafenib-Therapie waren UAW ($n=33$, 46,5%). Bei 14 Patienten (19,7%) war das PD und bei fünf Patienten (7%) die Kombination aus UAW und PD der Grund für das Absetzen. Zwei Patienten (2,8%) verstarben während der Therapie.

4.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Sorafenib-Therapie

UAW kommen unter Sorafenib-Therapie häufig vor und sind nicht selten therapielimitierend. Insgesamt traten 101 UAW unter dieser Therapie auf. Die mit Abstand häufigste UAW war die Diarrhö, welche bei 28 Patienten (39,4%) auftrat. Es folgten das Hand-Fuß-Syndrom und das Fatigue-Syndrom, das bei jeweils 13 Patienten (18,3%) auftrat. Weitere häufige UAW waren Übelkeit/Erbrechen (n=9, 12,7%), Allgemeinzustandsverschlechterung (n=10, 14,1%) und Gewichtsverlust (n=9, 12,7%). Andere, seltenere, hier nicht weiter differenzierte UAW traten bei 19 Patienten (26,8%) auf. Keine UAW traten bei 18 (25,3%) Patienten auf.

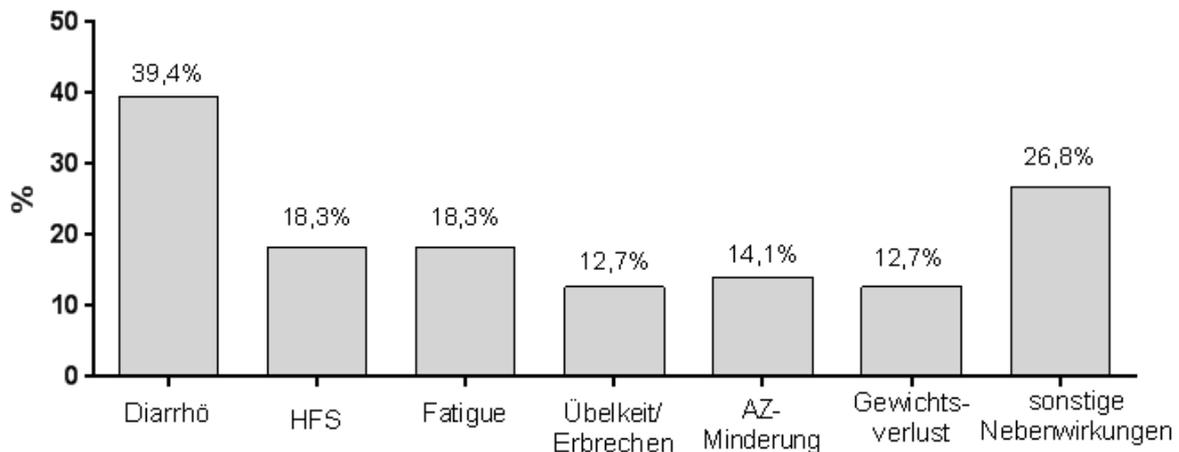


Abbildung 21: UAW unter Sorafenib-Therapie: Diarrhö 39,1% (n=28), Hand-Fuß-Syndrom (HFS) und Fatigue-Syndrom jeweils 18,3% (n=13), Übelkeit/Erbrechen 12,7% (n=9), Allgemeinzustandsverschlechterung 14,1% (n=10) und Gewichtsverlust 12,7% (n=9), sonstige 26,8% (n=19). Fasst man die UAW Diarrhö und Übelkeit/Erbrechen zusammen, so hatten 52,1% der Patienten gastrointestinale Beschwerden während der Sorafenib-Therapie.

4.3.7 Radiologisches Ansprechen der Sorafenib-Therapie

Ob ein radiologisches Ansprechen vorlag, wurde anhand der modifizierten RECIST-Kriterien beurteilt. Es zeigte sich, dass kein Patient eine CR aufwies. Ein Patient (1,4%) wies eine PR auf, 9 Patienten (12,7%) ein SD und 42 Patienten (59,2%) ein PD. Von 19 Patienten (26,8%) fehlten die Daten oder es wurde keine radiologische Nachuntersuchung durchgeführt.

Um die Ergebnisse zusammenzufassen, wurden diejenigen Patienten, die eine PR, SD oder CR aufwiesen, in der Gruppe „Responder“ zusammengefasst. Als „Non-Responder“ wurden alle

Patienten mit einem PD aufgeführt. Hier zeigte sich eine geringe radiologisch nachweisbare Ansprechrate auf die systemische Therapie mit Sorafenib: Lediglich 10 Patienten (19,2%) sprachen auf die Therapie an (Responder), 42 Patienten (80,8%) waren Non-Responder.

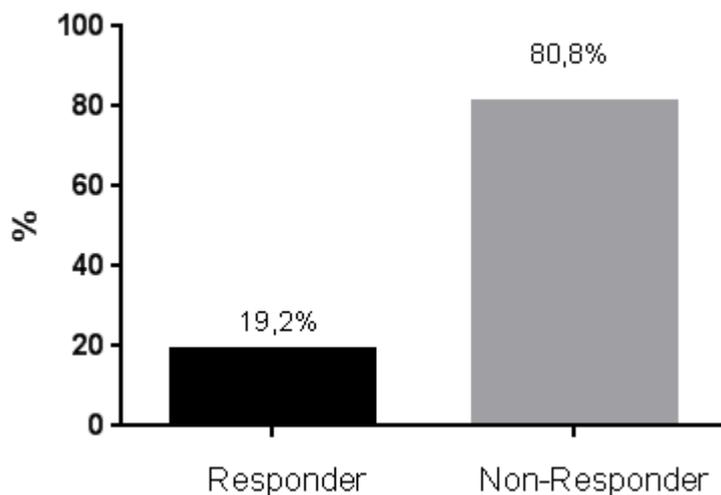


Abbildung 22: Radiologisch nachweisbares Ansprechen der Sorafenib-Therapie: Ein Patient (1,4%) wies eine PR auf, 9 Patienten (12,7%) ein SD und 42 Patienten (59,2%) ein PD. Patienten, die eine PR, SD oder CR aufwiesen, wurden als Responder zusammengefasst. Non-Responder waren alle Patienten mit einem PD. 10 Patienten (19,2%) wurden so als Responder klassifiziert, 42 Patienten (80,8%) als Non-Responder.

Der AFP-Verlauf bei Respondern und Non-Respondern wurde untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass bei den Respondern ein signifikanter AFP-Abfall ausblieb ($p=0,85$), sowie, dass bei Non-Respondern signifikant höhere AFP-Werte zu verzeichnen waren ($p<0,001$).

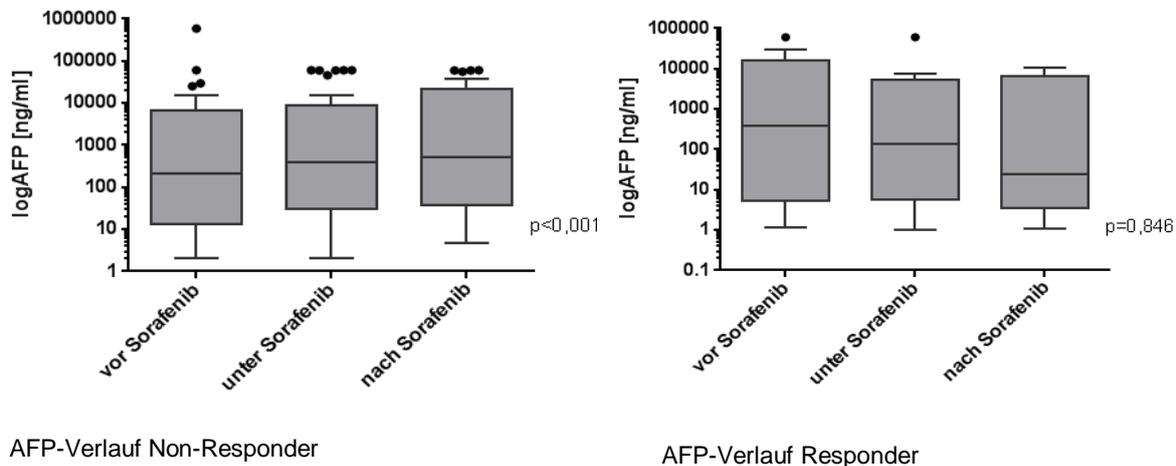


Abbildung 23: AFP-Verlauf vor, während und nach der Sorafenib-Therapie von Non-Respondern und Respondern. Es ist kein signifikanter AFP-Abfall bei den Respondern zu beobachten, jedoch ein signifikanter Anstieg des medianen AFP-Wertes bei den Non-Respondern ($p < 0,001$).

4.4 Overall survival und prognostische Faktoren bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen

Für die gesamte Kohorte der Patienten mit fernmetastasiertem HCC sowie für verschiedene Subgruppen wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. So wurden im Folgenden die verschiedenen Therapieregime (BSC, Sorafenib-Monotherapie, TACE-Monotherapie und TACE- plus Sorafenib-Therapie) in Bezug auf das OS untersucht und miteinander verglichen. Auch wurde nach möglichen prognostischen Faktoren gesucht.

4.4.1 Overall survival der gesamten Kohorte seit Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen

Wurden Fernmetastasen diagnostiziert, betrug das mediane Überleben nach Kaplan-Meier-Schätzer nur noch fünf (95% KI 4 – 6) Monate. Die Daten beziehen sich auf die gesamte

Kohorte und umfassen somit auch alle Therapieregime. Das 1-Jahres-Überleben betrug 23,3%, das 2-Jahres-Überleben 18,6%, das 5-Jahres-Überleben 10,6%.

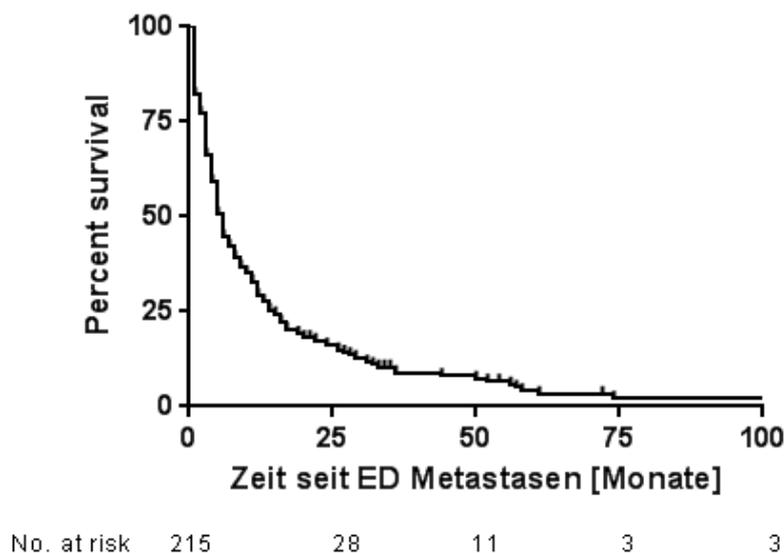


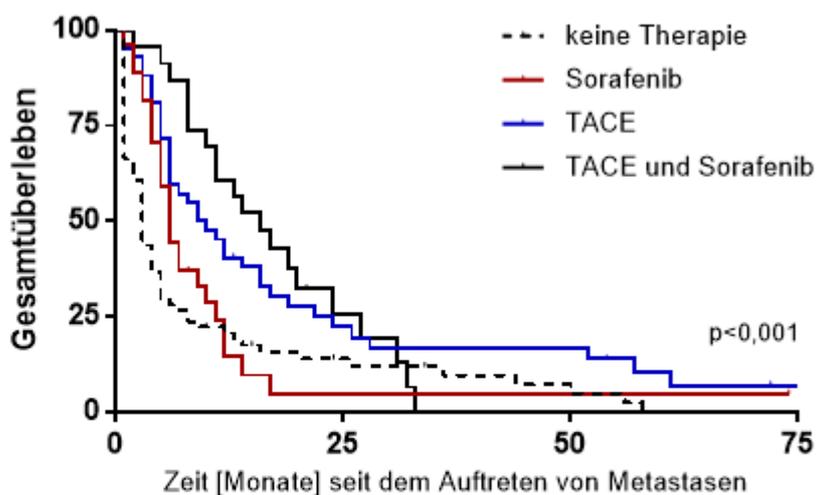
Abbildung 24: OS nach Erstdiagnose von Fernmetastasen: Das mediane Überleben betrug fünf (95% KI 4 – 6) Monate. Das 1-Jahres-Überleben betrug 23,3%, das 2-Jahres-Überleben, 18,6% und das 5-Jahres-Überleben 10,6%.

4.4.2 Einfluss der verschiedenen Therapieregime auf das Overall survival nach Auftreten von extrahepatischen Metastasen

Betrachtet man die einzelnen Therapien, die Patienten nach der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen erhielten, so lassen sich die folgenden Therapieregime differenzieren: BSC-Therapie (n=52, 31,5%), Sorafenib-Monotherapie (n=48, 29,1%), TACE-Monotherapie (n=42, 25,5%) und TACE- plus Sorafenib-Therapie (n=23, 13,9%).

Es wurde untersucht, welches der vier Therapieregime dasjenige ist, welches den größten Überlebensvorteil für den Patienten erbrachte. Ferner wurden diese Therapien miteinander verglichen. Es wurden nur Patienten ohne multiple Metastasen in die Vergleiche der Überlebenszeitanalyse mit aufgenommen (n=165), da diese Patientengruppe sehr häufig keiner weiteren Therapie zugeführt wurde.

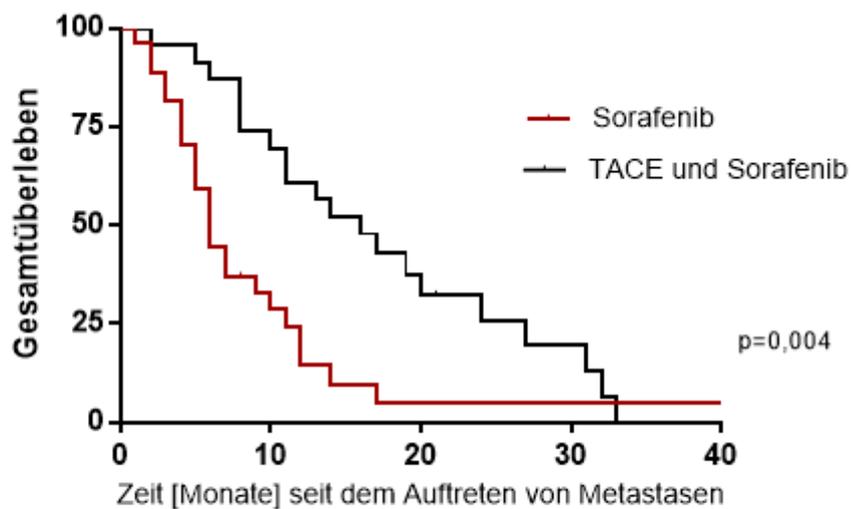
Betrachtet man die verschiedenen Therapieregime, so ergeben sich verschiedene mediane Überlebenszeiten (jeweils medianes KI 95%, $p < 0,001$). Das geringste mediane Überleben zeigte sich bei den 52 Patienten, die sich einer BSC-Therapie unterzogen. Es betrug im median 3 (1,4 – 4,1) Monate. Patienten, die sich einer alleinigen Sorafenib-Therapie ($n=48$) unterzogen, hatten ein medianes Überleben von 6 (4,7 – 13,9) Monaten. Für Patienten, die sich trotz einer extrahepatischen Metastasierung einer TACE unterzogen ($n=42$), betrug das mediane Überleben 9 (4,1 – 13,9) Monate. Das längste mediane Überleben wurde in derjenigen Kohorte beobachtet, die auch bei Vorliegen von extrahepatischen Metastasen eine TACE- und zusätzlich eine Sorafenib-Therapie erhalten hatte ($n=23$), hier betrug das mediane Überleben 14 (8,1 – 19,9) Monate.



No. at risk	keine Therapie	52	8	5	1
	Sorafenib	48	2	2	1
	TACE	42	9	7	2
	TACE+Sorafenib	23	5	-	-

Abbildung 25: Übersicht OS unter verschiedenen Therapieregimen nach Erstdiagnose extrahepatischer Metastasen: BSC-Therapie 3 (1,4 – 4,1) Monate, Sorafenib-Monotherapie 6 (4,7– 7,3) Monate, TACE-Monotherapie 9 (4,1 – 13,9) Monate, TACE plus Sorafenib 14 (8,1 – 19,9) Monate. Es wurden nur Patienten ohne multiple Metastasierung in die Berechnungen mit aufgenommen ($n=165$).

Vergleicht man nun die beiden Kohorten Sorafenib-Monotherapie und TACE- plus Sorafenib-Therapie miteinander, so wird deutlich, dass die Kombinationstherapie ein signifikant verlängertes medianes OS aufweist.



No. at risk	Sorafenib	48	8	2	2	1
	TACE+Sorafenib	23	20	6	4	-

Abbildung 26: Vergleich des OS der Sorafenib-Monotherapie vs. TACE- plus Sorafenib-Therapie. Es zeigte sich in der Gruppe TACE- plus Sorafenib-Therapie ein medianes OS von 14 (8,1 – 19,9) Monaten, in der Gruppe Sorafenib-Monotherapie hingegen nur ein medianes OS von 6 (4,7– 7,3) und somit ein um 8 Monate verringertes OS im Vergleich zur Kombinationstherapie ($p=0,004$).

Vergleicht man die Sorafenib-Monotherapie mit der TACE-Monotherapie, so zeigte sich, dass eine Sorafenib-Monotherapie, gegenüber einer TACE-Monotherapie, auch im extrahepatisch metastasierten Stadium, ein geringeres OS aufwies. So betrug das mediane OS in der Gruppe die eine TACE-Monotherapie erhielt 9 (4,1 – 13,9) Monate und das in der Gruppe die eine Sorafenib-Monotherapie erhielt 6 (4,7 – 7,3) Monate und war somit in der zweitgenannten Gruppe signifikant geringer ($p=0,04$).

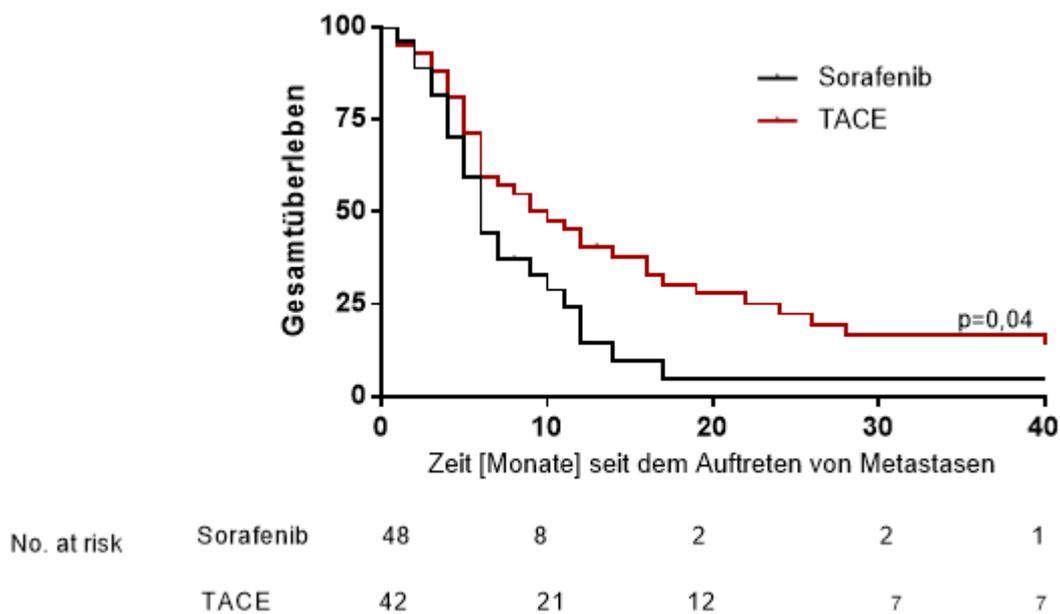


Abbildung 27: Vergleich des OS Sorafenib-Monotherapie vs. TACE-Monotherapie. Das mediane OS in der TACE-Monotherapie-Kohorte betrug 9 (4,1 – 13,9) Monate, dass in der Sorafenib-Monotherapie-Kohorte 6 (4,7 – 7,3) Monate und war somit 3 Monate geringer ($p=0,04$).

Vergleicht man allein die Kohorte, welche Sorafenib erhielt (n=71) mit derjenigen, die kein Sorafenib erhielt (n=144), ohne eine weitere Differenzierung der Therapieregime vorzunehmen, so ergeben sich folgende mediane Überlebensdaten (95% KI): Die Kohorte, welche eine Sorafenib-Therapie erhielt, hatte ein medianes Überleben von 9 (5,4 – 12,6) Monaten. Die Patienten, die kein Sorafenib erhielten, zeigten ein medianes Überleben von 4 (3 – 5) Monaten ($p=0,030$).

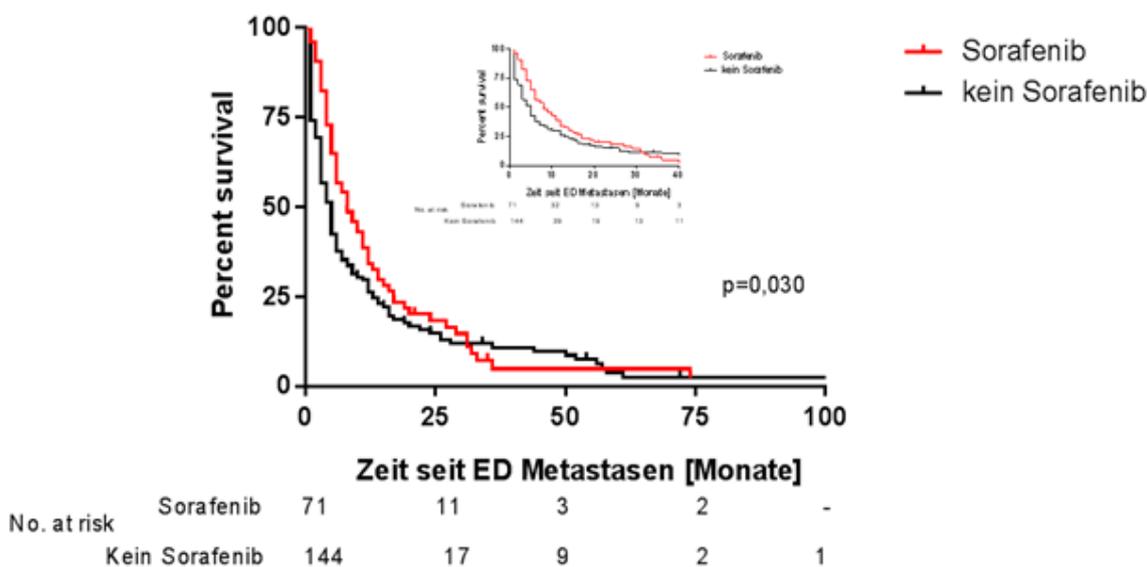


Abbildung 28: Vergleich OS Sorafenib-Therapie vs. keine Sorafenib-Therapie bei extrahepatisch metastasiertem HCC. Die Patienten, die sich einer Sorafenib-Therapie unterzogen, hatten ein medianes OS von 9 (5,4 – 12,6) Monaten, diejenigen, die sich keiner Sorafenib-Therapie unterzogen, wiesen hingegen ein OS von 4 (3 – 5) Monaten auf ($p=0,030$). Zu bedenken ist hier jedoch, dass eine weitere Differenzierung der beiden Gruppen vorgenommen wurde, d. h. es könnten sich auch Patienten in der Gruppe, die Sorafenib erhielt, befinden, die zusätzlich eine TACE erhielten und somit könnte der alleinige Effekt von Sorafenib überschätzt werden. Eine genauere Differenzierung der Therapiegruppen hat stattgefunden (s. o.).

4.4.1 Prognostische Faktoren bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen

Es wurden klinische, laborchemische und pathologische Faktoren auf ihre prognostische Aussagekraft hin untersucht. Hierbei wurde die Gruppe jener Patienten analysiert, die keine multiple Metastasierung aufwiesen (n=165). Es wurde für jede Variable ein Cox-Regressionsmodell aufgestellt sowie die dazu entsprechende Hazard Ratio (HR) berechnet. Es zeigte sich im multivariaten Cox-Regressionsmodell, dass die intrahepatische Tumorausbreitung (HR 1,65), eine Pfortaderthrombose (HR 1,55) und ein AFP >400ng/ml (HR 1,41) negativ prognostische Faktoren waren. Als positiv prognostische Faktoren zeigten sich im multivariaten Cox-Regressionsmodell die TACE-Monotherapie (0,46) und TACE- plus Sorafenib-Therapie (HR 0,39). Erwähnenswert ist hier, dass die Sorafenib-Monotherapie zwar univariat signifikant war, (p=0,013), multivariat jedoch nicht (p=0,237).

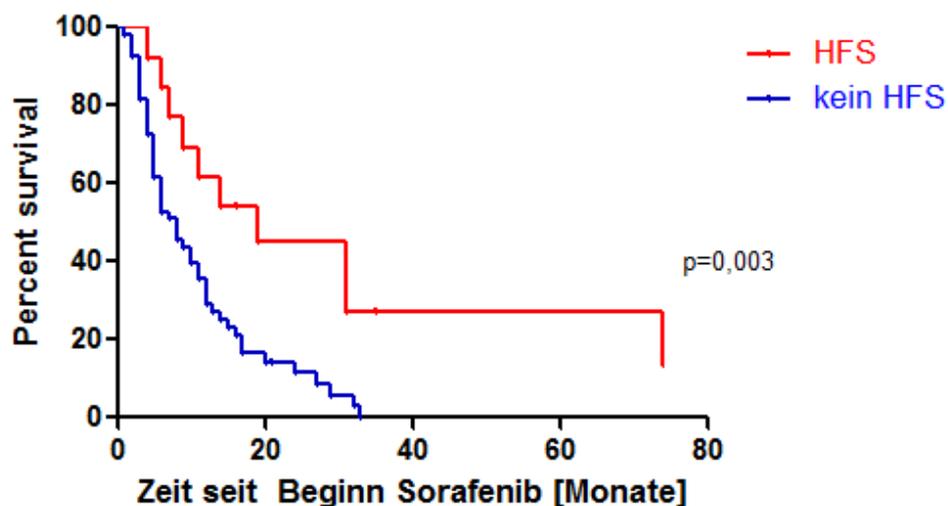
Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
Alter	0,99	0,98 – 1,01	0,745			
Geschlecht (m/w)	1,43	0,96 – 2,14	0,082			
Intrahepatische Tumorausbreitung (solitär/multifokal)	1,74	1,23 – 2,47	0,002	1,65	1,12 – 2,43	0,012
Tumorgröße	1,00	0,97 – 1,04	0,889			
Therapien			<0,001			<0,001
BSC-Therapie	1			1		
Sorafenib-Monotherapie	0,62	0,43 – 0,91	0,013	0,78	0,51 – 1,18	0,237
TACE-Monotherapie	0,45	0,30 – 0,66	<0,001	0,46	0,30 – 0,70	<0,001
TACE- plus Sorafenib-Therapie	0,41	0,25 – 0,68	<0,001	0,39	0,23 – 0,64	<0,001

Ätiologie (viral/nicht-viral)	0,89	0,65 – 1,20	0,432			
Pfortaderthrombose	1,57	1,08 – 2,28	0,019	1,55	1,04 – 2,32	0,031
AFP >400ng/ml	1,51	1,13 – 2,01	0,005	1,41	1,04 – 1,92	0,029

Tabelle 11: Cox-Regressionsmodell: In die Analyse eingeschlossen wurden nur diejenigen Patienten, die eine TACE-Monotherapie oder eine TACE- plus Sorafenib-Therapie erhielten.

4.4.2 Prognostische Faktoren unter der Sorafenib-Therapie bei extrahepatischen Metastasen

Teilweise sind UAW mit einem besseren Ansprechen der Sorafenib-Therapie vergesellschaftet. In unserer Analyse flossen alle 71 Patienten, die Sorafenib erhielten, mit ein. Es wurden alle UAW in Bezug auf einen eventuellen OS-Benefit und ihre Wertigkeit als prognostische Faktoren untersucht. Das mediane Überleben war in der Diarrhö- und in der HFS-Kohorte verlängert. So betrug es in der HFS-Kohorte 19 (5,7 – 32) Monate im Vergleich zum Nichtauftreten eines HFS nur 7 (4,5 – 9,5) Monate ($p=0,003$).



No. at risk	HFS	13	6	3	-	-
	kein HFS	58	7	1	-	-

Abbildung 29: Vergleich des OS der Gruppen „Auftreten eines HFS“ vs. „Nicht-Auftreten eines HFS“ unter Sorafenib-Therapie: Das mediane OS in der Gruppe in der ein HFS auftrat betrug 19 (5,7 – 32) Monate, das in derjenigen in der kein HFS auftrat nur 7 (4,5 – 9,5) Monate ($p=0,003$).

In der Diarrhö-Kohorte betrug das mediane Überleben 14 (9,2 – 18,8) Monate, im Vergleich dazu bei Nicht-Auftreten von Diarrhö nur 6 (4,9 – 7,1) Monate ($p=0,01$). Die anderen UAW waren nicht mit einem signifikant verlängerten OS assoziiert.

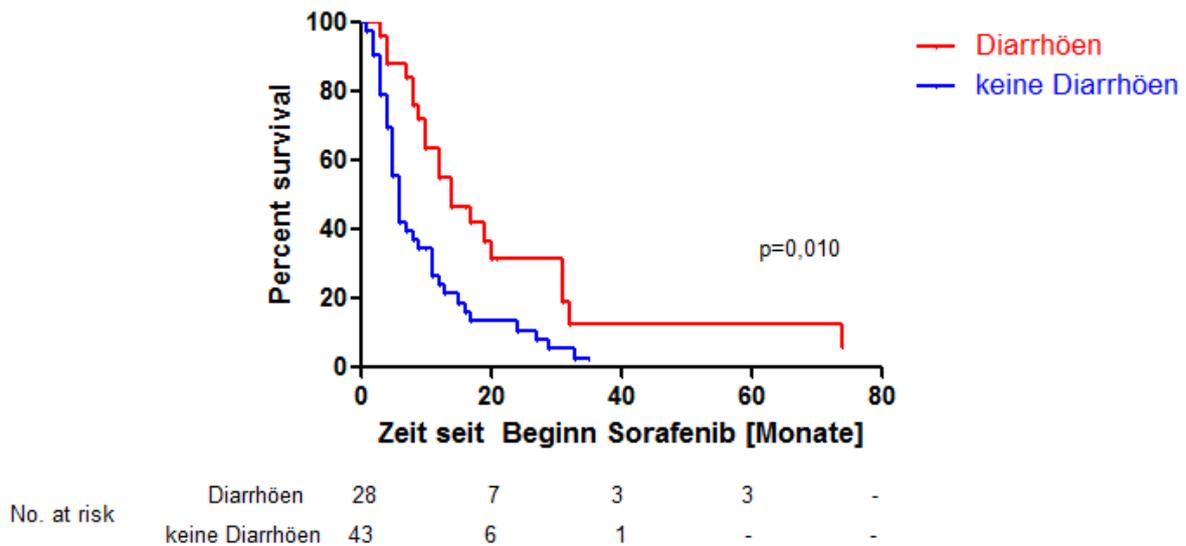


Abbildung 30: Vergleich des OS der Gruppen „Auftreten von Diarrhö“ vs. „Nicht-Auftreten von Diarrhö“ unter Sorafenib-Therapie: Das mediane Überleben in der Diarrhö-Kohorte betrug 14 (9,2 – 18,8) Monate, im Vergleich dazu bei Nicht-Auftreten von Diarrhö nur 6 (4,9 – 7,1) Monate ($p=0,01$).

Es wurde auch ein eigenes Cox-Regressionsmodell für Patienten, die eine Sorafenib-Therapie erhielten, aufgestellt. Hier zeigte sich das BCLC-Stadium als negativ prognostischer Faktor (HR 14,30). Im univariaten Cox-Modell erschien auch Diarrhö als positiv prognostischer Faktor (HR 0,35), war jedoch im multivariaten Cox-Modell nicht signifikant ($p=0,62$). Das Auftreten eines HFS zeigte sich jedoch als positiv prognostischer Faktor (HR 0,42). Keine spezielle Fernmetastasenlokalisation zeigte einen prognostischen Nutzen.

Ergebnisse

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	95%KI	p	HR	95%KI	p
Alter	0,99	0,98 – 1,00	0,226			
Geschlecht	1,35	0,57 – 3,19	0,482			
Tumorausbreitung (solitär/ multilokulär)	1,24	0,74 – 2,10	0,403			
Child-Pugh-Score						
A	1,07	0,57 – 2,01	0,836			
B	1,15	0,49 – 2,68	0,747			
C	0,69	0,19 – 2,42	0,568			
BCLC-Stadium	18,50	5,36 – 63,82	<0,001	14,30	4,13 – 49,45	<0,001
Fernmetastasen						
Pulmonal	1,37	0,82 – 2,29	0,220			
Ossär	0,90	0,53 – 1,54	0,725			
Lymphknoten	0,86	0,52 – 1,42	0,568			
Nebennieren	0,57	0,29 – 1,14	0,114			
Peritoneum	0,70	0,32 – 1,56	0,392			
andere	1,19	0,56 – 2,52	0,649			
MELD-Score	0,98	0,91 – 1,06	0,754			
Diarrhö	0,51	0,3 – 0,87	0,014	0,62	0,36 – 1,1	0,62
HFS	0,35	0,17 – 0,73	0,005	0,42	0,2 – 0,9	0,024
Fatigue	1,04	0,52 – 2,08	0,893			
Gewichtsverlust	0,98	0,46 – 2,08	0,957			
Übelkeit/Erbrechen	0,68	0,29 – 1,59	0,382			
Einnahmedauer Sorafenib (d)	1,00	0,99 – 1,00	0,853			
AFP >400ng/ml	1,00	1,00 – 1,00	0,877			

Tabelle 12: Cox-Regressionsmodell: Aufgenommen wurden alle Patienten, die einer Sorafenib-Therapie unterzogen wurden (n=71). Das HFS unter Sorafenib-Therapie zeigte sich als unabhängiger positiv prognostischer Faktor. Diarrhö unter Sorafenib-Therapie konnte im multivariaten Cox-Regressionsmodell das Signifikanzniveau nicht erreichen. Das BCLC-Stadium wurde als negativ prognostischer Faktor im uni- und multivariaten Cox-Regressionsmodell erkannt.

5 Diskussion

5.1 Einführung und Baselinecharakteristika

Im Zeitraum zwischen 01/2003 und 05/2013 wurden 1030 Patienten mit der Diagnose HCC in der Universitätsklinik Freiburg behandelt. Aus dieser Kohorte entwickelten 215 Patienten eine Fernmetastasierung. Diese wurden in unserer Arbeit speziell betrachtet. Die verschiedenen Therapieregime (BSC-Therapie, Sorafenib-Monotherapie, TACE-Monotherapie und TACE-plus Sorafenib-Therapie) wurden untersucht. Es wurden die Unterschiede im OS herausgearbeitet und die Überlebensdaten miteinander verglichen. Auch wurde nach prognostischen Faktoren gesucht. Ein weiterer Schwerpunkt lag in der Analyse derjenigen Patienten, die mit Sorafenib therapiert wurden. Hier wurden UAW, Gründe für ein Absetzen der Medikation und das radiologische Ansprechen untersucht. Es wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt und auch hier mögliche prognostische Faktoren evaluiert. Ferner wurde das Metastasierungsmuster analysiert.

In Bezug auf die Baselinecharakteristika zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die im Verlauf Sorafenib erhielten, sich nicht allzu stark von denen der SHARP- oder der Asia-Pacific-Studie unterschieden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass sich in unserem Patientenkollektiv ausschließlich Patienten mit extrahepatischen Metastasen befanden. In den Zulassungsstudien war dies nicht der Fall: Sowohl in die SHARP- als auch in die Asia-Pacific-Studie flossen auch Patienten ohne Metastasierung oder Pfortaderthrombose mit ein [25] [79]. So kann ein Vergleich nur mittels Subgruppenanalysen der o. g. Studienpopulationen erfolgen. In der Asia-Pacific-Studie wurde bereits eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die einen Vergleich mit der eigenen Studienpopulation erlaubte. Sie untersuchte Merkmale derjenigen Patienten, die eine extrahepatische Metastasierung oder eine Pfortaderthrombose aufwiesen [25]. Die SHARP-Studie wurde im Jahr 2012 von Bruix et al. ebenfalls einer mit unserem Patientenkollektiv vergleichbaren Subgruppenanalyse unterzogen [12] [79]. Auch hier wurden Patienten mit Fernmetastasierung bzw. Pfortaderthrombose untersucht.

Das mediane Alter der Patienten der SHARP-Studie ähnelte dem des von uns untersuchten Patientenkollektivs. Das mediane Alter der Patienten der Asia-Pacific-Studie lag hingegen 19 bzw. 17 Jahre unter dem unserer Patienten bzw. denen der SHARP-Studie. Eine frühe, häufig durch vertikale Transmission stattfindende HBV-Infektion im Vergleich zu einer späteren, meist im Erwachsenenalter stattfindenden HCV-Infektion und eine ungenügende Therapie der

HBV-Infektion können als Hauptursachen für die Altersdifferenz genannt werden. Ein weiterer Grund liegt in der höheren Anzahl der sich erst im fortgeschrittenen Lebensalter manifestierenden Leberzirrhosen durch Alkohol und/oder NAFLD und des sich daraus entwickelten HCC in unserer und in der SHARP-Studie.

In Bezug auf die BCLC-Klassifikation fanden sich ähnliche Ergebnisse in unserer Studienpopulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Subgruppenanalysen der SHARP-Studie. In selbiger wurden Patienten mit BCLC-Stadium D nicht mit eingeschlossen. In der eigenen Studienpopulation befanden sich zwar ein Großteil der Patienten ebenfalls im BCLC-Stadium C (n=66, 94,3%), jedoch befanden sich auch 4 Patienten (5,7%) im BCLC-Stadium D. Dies ist mit dem weniger stark selektierten Studienkollektiv unserer Studie zu erklären.

Bei der Leberfunktion lassen sich deutlichere Unterschiede im Vergleich mit den Zulassungsstudien erkennen: Sowohl in der SHARP- also auch in der Asia-Pacific-Studie finden sich deutlich mehr Patienten mit nur leichtgradig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score A) als im eigenen Patientenkollektiv. Dies erklärt sich durch die Einschlusskriterien der beiden Studien, welche Patienten mit höhergradigen Leberfunktionseinschränkungen (Child-Pugh-Score >A) aus den Studien ausschloss, was bei unserem, weniger stark selektierten Patientenkollektiv nicht der Fall war.

In der Subgruppenanalyse der Asia-Pacific-Studie ist die häufigste Ätiologie die HBV-Infektion. In der SHARP-Studie und in unserem Patientenkollektiv sind im Gegensatz dazu Alkohol und/oder NAFLD sowie die HCV-Infektion als Hauptursachen zu nennen. Dies lässt sich mit den weitaus höheren HBV-Infektionsraten in an der Asia-Pacific-Studie beteiligten Ländern (China, Taiwan und Südkorea) erklären, sowie den klassischerweise höheren Raten an HCV-Infektionen und Alkohol und/oder NAFLD als Ursache für eine HCC-Erkrankung in den westlichen Ländern [19] [35]. Hier sei noch darauf hingewiesen, dass sich im eigenen Patientenkollektiv ein höherer Anteil an ethyltoxischen Lebererkrankungen und/oder NAFLD als Ursachen für die Erkrankung zeigten als in der SHARP-Studie. Weitere Unterschiede innerhalb der verschiedenen Patientenkollektive zeigt die nachfolgende Tabelle auf.

Parameter	Eigenes Patientenkollektiv (n=71)	Subgruppenanalyse SHARP-Studie [75] [12] (n=209)	Subgruppenanalyse Asia-Pacific-Studie [25] (n=118)
Alter			
Median (min–max)	68 (33 – 87)	66	49
Mittelwert ± SD	63 (± 11)	¹	¹
Geschlecht (m)	64 (90,1%)	183 (87,6%)	97 (82,2%)
Ätiologie			
Alkohol	23 (32,4%)	55 (26,3%)	⁻¹
HBV	11 (15,5%)	24 (11,5%)	84 (71,2%)
HCV	12 (16,9%)	54 (25,8%)	⁻¹
Sonstige/fehlend	25 (35,2%)	76 (36,4%)	⁻¹
BCLC			
C	66 (94,3%)	209 (100%)	⁻¹
D	4 (5,7%)	0	⁻¹
Child-Pugh-Score			
keine Zirrhose	20 (36,4%)	0	0
A	24 (43,6%)	197 (94,3%)	146 (97,3%)
B/C	11 (20%)	12 (5,7%)	4 (2,7%)

Tabelle 13: Baselinecharakteristika: Vergleiche der Patienten mit Sorafenib-Therapie 1. Eigene Population zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von Fernmetastasen, 2. SHARP-Studie, Subgruppenanalyse: Patienten mit extrahepatischer Metastasierung oder Pfortaderthrombose 3. Asia-Pacific-Studie, Subgruppenanalyse: Patienten mit extrahepatischer Metastasierung oder Pfortaderthrombose, SD: Standardabweichung, ¹ keine Angabe in Subgruppenanalyse

5.2 Metastisierungsmuster des HCC

Alle Patienten wiesen eine Fernmetastasierung des HCC auf oder entwickelten eine selbige im Beobachtungszeitraum. Die häufigsten Lokalisationen waren: Lunge (n=65, 30,2%), Lymphknoten (n=42, 19,5%), Knochen (n=24, 11,2%), Peritoneum (n=12, 5,6%) und Nebenniere (n=4, 1,9%). Sonstige, seltene Fernmetastasen lagen in 8,4% der Fälle (n=18) vor. Bei 23,3% (n=50) lag eine multiple Metastasierung vor, wobei alle multipel metastasierten Patienten Lungenmetastasen aufwiesen. Vergleicht man unsere Daten mit anderen Studien, welche Metastisierungsmuster des HCC untersuchten, so kann man feststellen, dass sich die

Daten sehr stark ähneln. Auch die Studienkollektivgrößen waren ähnlich gewählt. Häufigste Lokalisation in unserer und in den Vergleichsstudien war die Lunge. Zweithäufigste Metastasenlokalisation waren entweder die Lymphknoten (unser Patientenkollektiv) oder die Knochen [51] [124] [55]. Hier fällt ein geringer Prozentsatz an Knochenmetastasen in unserem Studienkollektiv auf im Vergleich zu den u.g. Nicht-Autopsiestudien. Eine einfache Erklärung wäre ein durch die kleine Patientenzahl bedingter Bias. In unserem Kollektiv zeigten sich weniger Nebennierenmetastasen. Eine peritoneale Metastasierung war in allen Studien (prospektiv, retrospektiv, Autopsie) in etwa gleich häufig. Eine Fernmetastasierung trat bei ca. 20% der Patienten auf, die aufgrund eines HCC in unserer Leberambulanz vorstellig wurden. Die Häufigkeit des Auftretens von extrahepatischen Metastasen ist somit vergleichbar mit den Daten von Uka et al. (ca. 15%) und Katyal et al. (37%). Eine Übersicht der Lokalisationen findet sich in nachfolgender Tabelle.

Extra-hepatische Metastasenlokalisation	Eigenes Patientenkollektiv (n=215)	Uka et al. 2007 [124] (n=151)	Katyal et al. 2000 [55] (n=148)	Ischii et al. 2004 [51] (n=201)	Yuki et al. 1990 [133] (n=240)
Studiendesign	retrospektiv	prospektiv	retrospektiv	retrospektiv	Autopsiestudie
Lunge	30,2%	47%	55%	40%	49,2%
Multipel	23,3% ²	28% ³	-	26%	-
Lymphknoten	19,5%	45%	53%	27,7%	32,9%
Knochen	11,2%	37%	41%	35,8%	16,3%
Peritoneum	5,6%	0,7%	16% ¹	5%	5,9% ¹
Nebenniere	1,9%	12%	16%	11,4%	15,4%
Sonstige	8,4%	5,3%	9,5%	12,4%	10%

Tabelle 14: Zusammenfassung ausgewählter Studien zur extrahepatischen Metastasierung des HCC, ¹ Peritoneum und Omentum, ² alle Patienten mit multiplen Metastasen hatten auch Lungenmetastasen, ³ mehrere Organe betroffen

Da das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen bei zunehmendem intrahepatischen Tumorstadium (T3/4) erhöht ist und mit einer schlechten Prognose einherzugehen scheint, ist bei einer Diagnose von Fernmetastasen eine geringe Lebenserwartung anzunehmen [124] [105] [92]. Die tatsächliche Ursache für die schlechte Prognose scheint jedoch meist nicht die Fernmetastase zu sein, sondern vielmehr die fortgeschrittene intrahepatische Tumorausdehnung oder die Leberzirrhose an sich. In der genannten Studie von Uka et al. starben nur etwa ein Zehntel der Patienten an den Folgen der Fernmetastasierung, die restlichen Patienten verstarben am Primarius oder an Leberversagen [124]. Dies zeigt die im Vergleich zum intrahepatischen Tumorprogress und der voranschreitenden Leberzirrhose untergeordnete Bedeutung der Fernmetastasierung für das Gesamtüberleben. Auch zeigt sich in unserer Studie eine multilokuläre Tumorausbreitung im multivariaten Cox-Regressionsmodell als negativer prognostischer Faktor.

Die Todesursache der Patienten wurde in unserer Studie nicht dokumentiert und es kann nur vermutet werden, dass auch hier der Großteil der Patienten mit extrahepatischen Metastasen am intrahepatischen HCC-Progress oder an den Folgen der Leberzirrhose verstarben, und nur eine Minderheit an den extrahepatischen Metastasen an sich. In der Studie von Ishii et al. wurde eine hohe Anzahl von Metastasen als negativ prognostischer Faktor identifiziert, bei der Studie von Natsuzaka et al. war die multiple Metastasierung kein unabhängiger prognostischer Faktor, Lungenmetastasen spielten in beiden Studien als prognostischer Faktor keine Rolle. Auch eine 2016 erschienene Studie von Ogasawara et al. konnte Fernmetastasierung nicht als prognostischen Faktor identifizieren [93]. Dies zeigte sich ebenfalls in unseren Daten.

Die Therapie des fernmetastasierten HCC ist laut BCLC-Klassifikation, europäischer und amerikanischer Leitlinie ausschließlich die systemische Therapie mit Sorafenib [105] [16]. Unsere erhobenen Daten, die Literaturrecherche und neue Studien lassen vermuten, dass auch im metastasierten Stadium die lokale, intrahepatische Tumorkontrolle von Nutzen sein kann, da die intrahepatische Tumorausbreitung meist der lebenszeitlimitierende Faktor (wie auch in unserer Studie gezeigt) zu sein scheint und nicht die Fernmetastasierung an sich.

5.3 Therapie des extrahepatisch metastasierten HCC im klinischen Alltag

In unserer retrospektiven Studie wurden die Effektivität, die Verträglichkeit und der klinische Nutzen von verschiedenen Therapien (BSC-Therapie, Sorafenib-Monotherapie, TACE-

Monotherapie und die TACE- plus Sorafenib-Therapie) untersucht und miteinander verglichen. Da die aktuelle Literatur (nicht jedoch die meisten Leitlinien) und die Daten unserer Studie die intrahepatische Tumorkontrolle in hohem Maße unterstreichen, lag ein besonderes Augenmerk auf denjenigen Patienten, die trotz extrahepatischer Metastasierung eine TACE mit oder ohne Sorafenib erhielten.

Es zeigte sich, dass in unserem Patientenkollektiv (n=165; nur Patienten ohne multiple Metastasierung) insgesamt 42 Patienten eine TACE-Monotherapie trotz extrahepatischer Metastasierung erhielten. Ferner wurden 23 Patienten mit einer TACE plus Sorafenib therapiert. Es blieben 48 Patienten, die ausschließlich, wie in der BCLC-Klassifikation eigentlich vorgeschlagen, eine Monotherapie mit Sorafenib erhielten und 52 Patienten, die sich einer BSC-Therapie unterzogen. Es zeigte sich, wie erwartet, das geringste mediane Überleben bei den Patienten, die sich einer BSC-Therapie unterzogen (3 (1,4 – 4,1) Monate). Patienten, die nur mit Sorafenib behandelt wurden (n=48), hatten ein medianes Überleben von 6 (4,7 – 13,9) Monaten. Bei Patienten, die mittels TACE-Monotherapie behandelt wurden (n=42), betrug das mediane Überleben 9 (4,1 – 7,3) Monate. Das längste mediane Überleben wurde in derjenigen Kohorte erreicht, die auch nach oder unmittelbar vor der Diagnose einer extrahepatischen Metastasierung eine TACE- und zusätzlich eine Sorafenib-Therapie erhalten hatte (n=23). Hier betrug das mediane Überleben 14 (8,1 – 19,9) Monate.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die intrahepatische Tumorkontrolle auch im fernmetastasierten Stadium effektiv sein kann und dass der Nutzen von Sorafenib als alleinige Therapie eingeschränkt ist. Es zeigte sich auch im multivariaten Cox-Regressionsmodell, dass eine multilokuläre intrahepatische Tumorausbreitung einen negativ prognostischen Faktor darstellte. Gleiches galt für ein vorhanden sein einer Pfortaderthrombose. Der intrahepatische Tumorbefall scheint, zumindest in fortgeschrittenen Tumorstadien, der entscheidendere lebenszeitverkürzende Faktor zu sein [124]. Es konnte beispielsweise Lee et al. in einer retrospektiven Studie feststellen, dass Patienten, die sich in einem metastasierten Tumorstadium befanden, von der systemischen Therapie mit Sorafenib in Kombination mit lokoregionalen Therapien (LRT), sowohl in Bezug auf das OS als auch in der Time to Progression (TTP), verglichen mit der Sorafenib-Monotherapie, profitieren konnten [64]. Auch eine Studie von Cosgrove et al. zeigt ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Kombinationstherapie, bezieht sich aber auf alle Patienten im BCLC-Stadium C, nicht nur auf solche mit extrahepatischer Metastasierung [30]. Eine 2012 veröffentlichte Studie von Qu et al. zeigte ähnliche Ergebnisse [103]. Eine Studie von Zhu et al. legt nahe, dass eine Kombination

aus TACE und Sorafenib der alleinigen TACE-Therapie in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Pfortaderinvasion und/oder extrahepatischer Metastasierung überlegen sein könnte.

In einer 2013 erschienenen Metaanalyse von Zhao et al. wurden mehrere Studien in Bezug auf Nutzen und Sicherheit der TACE-Therapie bei Patienten mit Pfortaderinvasion und/oder extrahepatischen Metastasen untersucht, mit dem Ergebnis, dass auch bei Fernmetastasierung eine LRT sicher durchführbar ist und möglicherweise einen OS-Benefit erzielen kann. Auch hier zeigte sich ein Vorteil der LRT, verglichen mit der systemischen Therapie mit Sorafenib, in Bezug auf das OS bei metastasiertem HCC. Unsere Daten lassen ähnliches vermuten. Einige Fachgesellschaften wie z. B. die Japan Society of Hepatology sehen eine Metastasierung bereits nicht mehr als Kontraindikation für LRT an [136].

Sehr interessante Ergebnisse konnte eine retrospektive Studie von Yoo et al. liefern. Sie analysierte unter anderem die Überlebensdaten von Patienten mit extrahepatischen Metastasen, welche u. a. TACE-Monotherapie oder TACE in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika erhielten. Einige Ergebnisse, das Studiendesign und die Patientenzahl ähneln denen unserer Subgruppenanalysen stark. So konnten bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh-Score A/B) und intrahepatischem Tumorstadium T1 – T2, welche mit einer TACE-Monotherapie behandelt wurden, mediane Überlebenszeiten von 12,5 Monaten erreicht werden. Bei schlechterer Leberfunktion oder höhergradigem intrahepatischem Tumorstadium war das OS geringer. Das mediane Überleben der in vielen Punkten vergleichbaren Kohorte in unserer Studie betrug 9 Monate bei einer TACE-Monotherapie. Die besten Überlebensdaten fanden sich jedoch bei Yoo et al. unter denjenigen Patienten, die trotz extrahepatischer Metastasierung eine TACE in Kombination mit Sorafenib erhielten. Hier zeigte sich ein medianes OS von 20,5 Monaten, in unserer Studie betrug das mediane OS 14 Monate. Der Grund für ein geringeres OS in unserer Studie war mit hoher Wahrscheinlichkeit das weniger selektierte Patientenkollektiv, welches u. a. alle intrahepatischen Tumor-, Leberzirrhose- und ECOG-Stadien einbezog.

In einer weiteren, aktuellen, retrospektiven Studie von Sarpel et al., wurden u. a. die Überlebensdaten von Patienten mit extrahepatischen Metastasen und/oder mit Pfortaderthrombose analysiert. Die Patienten, die eine alleinige Sorafenib-Therapie erhielten, wiesen ein medianes Überleben von ca. 4,1 Monaten auf, diejenigen, die zusätzlich eine LRT erhielten, hatten ein medianes Überleben von über 9 Monaten [108]. Auch hier ähnelten die Ergebnisse den unseren. Leider liegen derzeit keine randomisierten, Placebo-kontrollierten, prospektiven Studien vor, die die verschiedenen Behandlungsregime (also insbesondere LRT

vs. systemische Therapie mit Sorafenib) beim fernmetastasierten HCC vergleichen. Die vorliegenden Daten aus den o. g. Studien sind für eine generelle Therapieempfehlung zur lokalen Therapie beim metastasierten HCC nicht ausreichend, können wohl aber eine Tendenz aufzeigen.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die von der BCLC-Klassifikation empfohlene, ausschließliche systemische Therapie mit Sorafenib, bei alleinigem Vorliegen einer Pfortaderthrombose ohne extrahepatische Metastasierung. Patienten, die eine Pfortaderthrombose aufweisen, werden dem BCLC-Stadium C zugeordnet und würden somit, nach Vorgabe dieser Guidelines, nur systemisch mit Sorafenib therapiert. Eine Pfortaderthrombose galt klassischerweise als Kontraindikation für die Durchführung einer TACE. Auch hier besteht Diskussionsbedarf. So zeigten mehrere Studien ähnlich gute oder bessere Ergebnisse einer alleinigen TACE im Vergleich zu alleiniger Sorafenib-Therapie bei Pfortaderthrombose. Beispielsweise vergleicht Pinter et al. in einer Studie die Sorafenib-Monotherapie mit der TACE-Monotherapie bei vorhandener Pfortaderthrombose und kommt zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen in Bezug auf das OS [99]. Ähnliches zeigte eine retrospektive Studie von Koch et al. [59]. Auch eine 2016 erschienene Metaanalyse von Leng et al. fasste die vielversprechenden Ergebnisse zusammen, verglich jedoch die TACE nicht mit einer Sorafenib- sondern mit BSC-Therapie. Hier zeigten alle fünf analysierten Studien einen signifikanten OS-Benefit der TACE [67]. In zwei Review-Artikeln von 2015 wurde betont, dass eine TACE-Monotherapie, verglichen mit der Sorafenib-Monotherapie, bei Pfortaderthrombose mindestens gleichwertige Therapieerfolge erzielen kann [104] [128]. Inwieweit dies auch für vollständige Okklusionen gilt, bleibt Gegenstand aktueller Forschung. Studien, die TACE und Sorafenib als Kombinationstherapie mit einer Sorafenib-Monotherapie bei vollständiger Pfortaderokklusion vergleichen, liegen unseres Wissens noch nicht vor.

Gerade Patienten mit einer nicht den Hauptstamm betreffenden bzw. unvollständigen Okklusion der Pfortader und/oder suffizienter Kollateralenbildung könnten von einer selektiven oder superselektiven TACE profitieren. Ferner ist die hohe Rate an UAW und die damit verbundene hohe Rate an Therapieabbruchern unter den Patienten, die Sorafenib erhalten, ein weiterer Grund der für eine LRT spricht. Hier sei noch einmal auf die Rate der UAW in unserer Studie und in der Studie von Pinter et al. hingewiesen, die im nächsten Kapitel diskutiert werden soll [99]. Eine weitere Therapieoption für Patienten mit Pfortaderthrombose wäre die SBRT. Die Studienlage ist hier ungenügend, jedoch zeigt eine retrospektive Studie von Nakazawa et

al. aus dem Jahr 2014, dass die SBRT der alleinigen Sorafenib-Therapie bei HCC-Patienten mit Pfortaderthrombose überlegen sein könnte [91].

Die aktuelle BCLC-Klassifikation und fast alle Fachgesellschaften und Leitlinien empfehlen (bis zum Abschluss dieser Arbeit) eine TACE-Therapie nur im BCLC-Stadium B und die alleinige systemische Therapie mit Sorafenib im BCLC-Stadium C. Durch die SPACE-Studie konnte gezeigt werden, dass eine systemische Therapie zusätzlich zu LRT im BCLC-Stadium B keinen Überlebensvorteil erbringt [66]. Mehrere Studien gaben jedoch Hinweise darauf, dass eine LRT, alleinig oder in Kombination mit Sorafenib, auch im extrahepatisch metastasierten Stadium indiziert sein könnte. Ähnliches gilt, wenn auch mit weniger vielversprechenden Daten, für die TACE \pm Sorafenib-Therapie bei Pfortaderthrombose.

Welches Therapieregime für das extrahepatisch metastasierte HCC das tatsächlich erfolgversprechendste ist, kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt werden, es fehlen hierfür große RCT. Es scheint jedoch, dass viele Patienten, die getreu der BCLC-Klassifikation behandelt werden, zu „konservativ“ therapiert werden, wenn sie im metastasierten Tumorstadium lediglich eine systemische Therapie mit Sorafenib erhalten. Die Datenlage und unsere Studie erlauben einen Vorschlag zu einer modifizierten BCLC-Klassifikation, die eine lokale Therapie mittels TACE zusätzlich zu einer Sorafenib-Therapie im fernmetastasierten BCLC-Stadium C empfehlen könnte. Dazu haben wir den Algorithmus der BCLC-Klassifikation leicht modifiziert und schlagen, bei Einhaltung sonstiger Kontraindikationen, eine TACE auch bei Fernmetastasierung vor. Die technische Durchführung der TACE bei extrahepatischer Metastasierung unterscheidet sich nicht von derjenigen im nicht-metastasierten Stadium. Bei Vorhandensein einer Pfortaderthrombose muss im Einzelfall diskutiert werden, ob eine TACE zusätzlich zu einer Sorafenib-Therapie durchführbar ist. Dieses Patientenkollektiv wurde in unserer Studie jedoch nicht genauer betrachtet und soll hier nicht im Fokus stehen. Die SBRT könnte für diese Patienten eine gute Alternative darstellen.

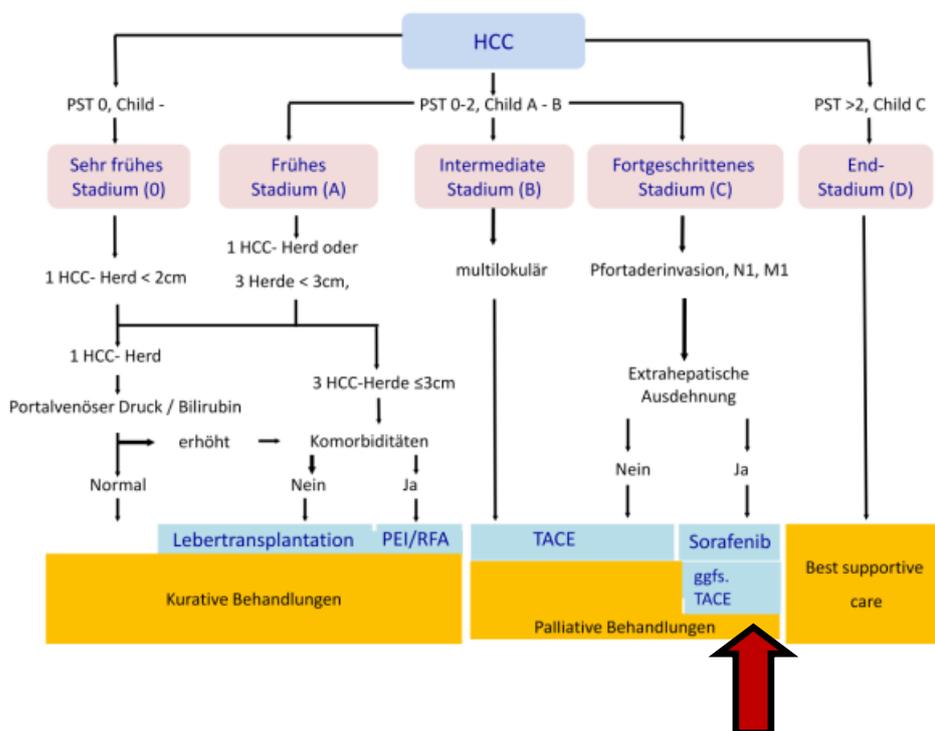


Abbildung 31: Modifizierte BCLC-Klassifikation; Markierung mit rotem Pfeil: TACE bei klinischen Voraussetzungen und genügender Leberfunktion unter Beachtung der Kontraindikationen auch bei Fernmetastasierung möglich und sicher. OS-Benefit wahrscheinlich. TACE bei Pfortaderthrombose: individuelle Entscheidung des Kliniklers

In unserer Studie erhielten 71 Patienten Sorafenib. Davon wurden 48 allein mit Sorafenib therapiert und 23 mit Sorafenib in Kombination mit einer TACE. 52 Patienten erhielten eine BSC-Therapie. Betrachtete man die Patienten, die eine alleinige Sorafenib-Therapie erhielten, ergab sich ein OS von im median 6 (4,7 – 13,9) Monaten im Vergleich zur 3 (1,4 – 4,1) Monaten bei denjenigen Patienten, die sich einer BSC-Therapie unterzogen. In der Subgruppenanalyse der SHARP-Studie, die ausschließlich diejenigen Patienten analysierte, welche eine alleinige extrahepatische Metastasierung aufwiesen (ohne Pfortaderthrombose), erbrachte Sorafenib im Vergleich zum Placebo einen marginalen, nicht signifikanten OS-Benefit von 0,6 Monaten (HR 0,85 KI95% 0,64 – 1,15). Waren eine extrahepatische Metastasierung und eine Pfortaderthrombose vorhanden, betrug der OS-Benefit im median 2,2 Monate (HR 0,77 KI95% 0,60 – 0,99). Die Asia-Pacific-Studie konnte in der durchgeführten Subgruppenanalyse (Patienten mit extrahepatischen Metastasen und/oder Pfortaderthrombose) nur einen nicht signifikanten OS-Benefit von 1,5 (HR 0,75 KI95% 0,54 – 1,05) Monaten feststellen. Der Nutzen von Sorafenib bei extrahepatischer Metastasierung scheint somit sehr gering und, zumindest in diesen Studien, statistisch nicht signifikant zu sein.

Insgesamt treten UAW unter der Therapie mit Sorafenib häufig auf und führen zu einer teilweise eingeschränkten Akzeptanz des Präparats seitens der Patienten. In unserer Studie traten 101 UAW bei den 71 Patienten auf, die Sorafenib erhielten, nur bei 18 von 71 Patienten (25,3%) traten keine UAW auf. Die häufigsten UAW waren: Diarrhö (39,4%), Hand-Fuß-Syndrom (18,3%), Fatigue-Syndrom (18,3%), Übelkeit/Erbrechen (12,7%), Allgemeinzustandsverschlechterung (14,1%) und Gewichtsverlust (12,7%). Andere, seltenere, hier nicht weiter differenzierte UAW traten bei 26,8% der Patienten auf. In der SHARP- und in der Asia-Pacific-Studie waren die drei am häufigsten auftretenden UAW ebenfalls Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom und Fatigue-Syndrom. Auch Übelkeit und Erbrechen traten in der SHARP-Studie, wie auch in unserer Studie vermehrt auf. [79] [25]. Trotzdem muss hier darauf hingewiesen werden, dass in unserer Studie insgesamt sehr viel häufiger UAW auftraten als in den Zulassungsstudien, nämlich ca. 1,4 UAW pro Patient. In der SHARP-Studie traten nur etwa bei einem Viertel (27%) der Patienten UAW auf. Der retrospektive Charakter unserer Studie erlaubte meist keine Einteilung der Schweregrade der UAW, weshalb wir uns auf die Dokumentation eines Auftretens von UAW beschränkten. Einen Hinweis darauf, wie schwer die UAW tatsächlich in unserer Studie waren, gibt die von uns untersuchte Ursache eines Abbruchs der Sorafenib-Therapie. In 46,5% der Fälle wurde eine Sorafenib-Therapie wegen des Auftretens von UAW abgebrochen. In 7% der Fälle war es eine Kombination aus PD und der UAW. Das heißt, dass bei über der Hälfte der Patienten die UAW subjektiv einschränkend genug waren, um sich gegen eine weitere Therapie zu entscheiden. Weitere 19,7% erfuhren ein PD und brachen aufgrund dessen eine Therapie ab. 2,8% der Patienten verstarben während der Sorafenib-Therapie. Über die Ursachen, welche die ca. fünffach häufiger auftretenden UAW in unserer Studienpopulation im Vergleich zur SHARP-Studie bedingen, muss diskutiert werden. Zunächst ist unsere Studie natürlich nicht darauf ausgelegt, UAW zu detektieren bzw. hat aufgrund der geringen Fallzahl nur eine geringe Trennschärfe. Warum so viel häufiger UAW in unserer Studie auftraten, lässt sich nicht abschließend beantworten. Es könnten UAW als solche verkannt worden sein und tatsächlich jedoch mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung, der Leberirrhose oder anderer Grunderkrankungen zusammenhängen. Vor allem die in unserer Studie häufig auftretenden UAW Fatigue, Gewichtsverlust und Allgemeinzustandsverschlechterung könnten auch als Tumorkachexie oder fortschreitende Grunderkrankung interpretiert werden und die tatsächliche Summe der UAW relativieren. Eine solche Interpretation der Daten scheint jedoch problematisch, da auch in der SHARP-Studie Fatigue und Gewichtsverlust aufgeführt wurden und unter den UAW häufig auftraten.

Trotzdem bleibt die Summe der UAW weit über denen der SHARP-Studie, bei der, wie schon erwähnt, nur etwa ein Viertel der Patienten in der Therapiekohorte UAW entwickelte. Studien, die sich nach der Einführung von Sorafenib mit den UAW des Medikaments beschäftigt haben, kommen zu weit höheren Zahlen bezüglich des Auftretens von UAW als in der SHARP-Studie und decken sich somit eher mit unseren Daten. So konnte Lee et al. zeigen, dass bei 67,2% der 116 retrospektiv untersuchten Patienten UAW auftraten [65]. Ivaraone et al. zeigte in einer prospektiven Multicenterstudie von 2011, dass 91% der 296 Patienten UAW aufwiesen [50]. Auch eine aktuelle Studie von Doyle et al. 2016 zeigte, dass 79% der Patienten UAW entwickelten [129]. Wörns et al. zeigte 2009 in einer kleinen prospektiven Studie sogar, dass alle 34 Patienten, die einer Sorafenib-Therapie zugeführt wurden, unter UAW litten, wenn auch nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) meist geringgradige [129]. In unserer Studie traten, wie oben schon erwähnt, bei 74,7% mindestens eine UAW auf. Somit entsprechen unsere hohen Zahlen bezüglich eines Auftretens von UAW eher denjenigen Studien, die nach der SHARP-Studie und somit nach der Einführung von Sorafenib dessen Sicherheit und UAW untersuchten.

Das radiologische Ansprechen der Sorafenib-Therapie wurde anhand der modifizierten RECIST-Kriterien beurteilt. In unserer Studie zeigte sich, dass von den 71 untersuchten Patienten keiner eine CR aufwies. Ein Patient (1,4%) wies eine PR auf, 9 Patienten (12,7%) ein SD und 42 Patienten (59,2%) ein PD. Von 19 Patienten (26,8%) fehlten Daten oder es wurde keine radiologische Nachuntersuchung durchgeführt. So zeigte sich neben dem geringen Überlebenszeitvorteil von Sorafenib auch nur ein geringer radiologisch verifizierbarer Erfolg. In nachfolgender Tabelle werden einige Studien aufgeführt, die das radiologische Ansprechen von Sorafenib auf das HCC untersucht haben. Sie haben alle gemeinsam, dass bei keinem Patienten eine CR erreicht werden konnte, sowie, dass die meisten Patienten bei radiologischer Nachkontrolle ein PD aufwiesen. Sohn et al. hat erstaunlich häufig eine PR beobachten können, die anderen drei Studien wiesen nur in Ausnahmefällen (ein bis zwei Patienten pro Studie) eine PR auf [129] [116] [65]. Unsere retrospektive Studie konnte sehr ähnliche Ergebnisse liefern. Somit scheinen die radiologisch verifizierbare Ansprechraten gering und Berichte über CR, wie sie Liu et al. 2015 zusammenfassend präsentierte, eine absolute Rarität zu sein, welche einem glücklichen Dutzend weltweit zuteilwurde. Bei alleiniger Sorafenib-Therapie, ohne vorrangegangene tumorspezifische Therapie, reduziert sich die Zahl auf sechs dokumentierte Fälle weltweit [70].

Parameter	Eigenes Patientenkollektiv n=71	Wörns et al. 2009 [129] n=34	Sohn et al. 2015 [116] n=254	Lee et al. 2015 [65] n=116
Studiendesign	retrospektiv	prospektiv	retrospektiv	retrospektiv
CR	0	0	0	0
PR	1 (1,4%)	1 (2,9%)	12 (4,7%)	2 (1,7%)
SD	9 (12,7%)	8 (23,5%)	64 (25,2%)	28 (24,1%)
PD	42 (59,2%)	9 (26,5%)	178 (70,1%)	64 (55,2%)
fehlend	19 (26,7%)	16 (47,1%)	0	22 (19%)

Tabelle 15: Zusammenfassung: Studien, die das radiologische Ansprechen der Sorafenib-Therapie untersuchten

Zusammenfassend ist ein Voranschreiten der Erkrankung (PD) unter Sorafenib-Therapie häufiger als ein Erreichen eines stabilen Zustandes oder Tumorremission (PR, CR, SD). Die weitere Untersuchung von zusätzlichen, alternativen und/oder kombinierten Therapien in großen, prospektiven Studien ist erforderlich.

Die Gründe für einen Abbruch der Sorafenib-Therapie sind meist das Voranschreiten der Erkrankung oder das Auftreten von UAW. Nachfolgende Tabelle stellt eine Zusammenfassung der Therapieabbruchgründe in verschiedenen Studien dar. Auffällig ist hier, dass sich die häufigsten Gründe für das Beenden der Sorafenib-Therapie unterscheiden.

Parameter	Eigenes Patientenkollektiv n=71	Kim et al. 2011 [58] n= 267	Iavarone et al. [50] n=233
UAW	33 (46,5%)	37 (13,9%)	94 (31,8%)
PD	14 (19,7%)	172 (64,4%)	101 (34,1%)
Fehlend/sonstige	24 (33,8%)	58 (21,7%)	38 (12,8%)

Tabelle 16: Zusammenfassung: Gründe für ein Absetzen von Sorafenib in ausgewählten Studien, unerwünschte Arzneimittelreaktion (UAW), Progressive disease (PD)

Bei Kim et al. und Iavarone et al. war der häufigste Grund für ein Absetzen der Medikation das Voranschreiten der Erkrankung, in unserer Studie war es das Auftreten von UAW. Die Gründe könnten auch hier ein nicht selektiertes Studienkollektiv oder der retrospektive Charakter der Studie sein. Ferner könnte es Unterschiede bei der Interpretation der UAW geben. So wurde sowohl bei Kim et al. Als auch bei Iavarone et al. das Voranschreiten der Leberzirrhose und der damit verbundene Abbruch einer Therapie als eigener Grund für einen Abbruch gewertet, in unserem Studienkollektiv wurde dies nicht beobachtet oder zumindest nicht so dokumentiert. Eine weitere mögliche Ursache für die Diskrepanz zwischen den Kollektiven könnte die geringe Patientenzahl in unserem Studienkollektiv und die damit verbundenen Anfälligkeit für Verzerrungen sein. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass es häufig zu Therapieabbrüchen unter einer Sorafenib-Therapie kommt, sei es wegen des Auftretens von UAW oder wegen eines Voranschreitens der Erkrankung.

Im multivariaten Cox-Modell wurde untersucht, ob es prognostische Faktoren in der Gruppe, die mit Sorafenib behandelt wurde, gab. Teilweise sind UAW unter einer Sorafenib-Therapie mit einem besseren Outcome vergesellschaftet. In unserer Analyse wurden die häufig auftretenden UAW in Bezug auf einen eventuellen Überlebensvorteil und ihre Wertigkeit als prognostische Faktoren untersucht. Es zeigte sich, dass sich das mediane Überleben sowohl in der Diarrhö- als auch in der HFS-Kohorte verlängert hatte. Es betrug bei Patienten mit HFS 19 (5,7 – 32), bei Patienten ohne HFS 7 (4,5 – 9,5) Monate ($p=0,003$). Patienten, die eine Diarrhö unter der Sorafenib-Therapie entwickelten, hatten ein medianes Überleben von 14 (9,2 – 18,8) Monaten, im Gegensatz zu denjenigen, die keine Diarrhö entwickelten. In deren Gruppe betrug das mediane Überleben nur 6 (4,9 – 7,1) Monate ($p=0,01$). Als prognostischer Faktor konnte

im uni- und multivariaten Cox-Modell nur das HFS identifiziert werden ($p=0,024$). Im univariaten Cox-Modell erschien auch die Diarrhö als positiv prognostischer Faktor ($p=0,014$), blieb jedoch im multivariaten Cox-Modell unter dem Signifikanzniveau ($p=0,64$). Ein Auftreten von UAW könnte auf ein gutes Ansprechen der Therapie hindeuten, wie es z.B. bei einer Hautreaktion unter Erlotinib beim Pankreaskarzinom beobachtet werden konnte [89]. Mehrere Studien konnten das Auftreten verschiedener UAW als positiv prognostischen Faktor identifizieren. So zeigte Song et al. in einer Studie, dass das Auftreten von UAW im Allgemeinen unter der Sorafenibtherapie ein positiv prognostischer Faktor ist. Die UAW waren in dieser Studie zusammengefasst und beinhalteten u. a. Diarrhö und HFS [119]. Auch Bettinger et al. konnte die Diarrhö als positiv prognostischen Faktor identifizieren [5]. Estfan et al. zeigte einen ähnlichen Effekt für das Auftreten von arterieller Hypertension [38]. Hautreaktion unter Sorafenib-Therapie wurden u. a. von Shomuran et al. [113], Vicenzi et al. [126] und Otsuka et al. [95] als positiv prognostische Faktoren erkannt, wie es in unserer Studie auch gezeigt werden konnte.



Abbildung 32: Hand-Fuß-Syndrom unter Sorafenib-Therapie [46]

So könnte das Auftreten von UAW unter einer Sorafenib-Therapie (aufgrund des Fehlens anderer Marker für ein Überprüfen einer akzeptablen Wirksamkeit) als ein probater Surrogatmarker dienen. Die Weiterführung einer Therapie muss bei Auftreten von UAW sorgfältig abgewogen werden, da es sich im Falle einer Therapieeinleitung mit Sorafenib um

ein palliatives Setting handelt und eine alleinige Lebenszeitverlängerung meist nicht das vorrangige Ziel einer solchen Therapie sein sollte. Vielmehr sollten auch die Schwere der UAW und die daraus resultierende individuelle Einschränkung für den Patienten über ein Absetzen oder Weiterführen der Therapie entscheiden. In jedem Fall bedarf es aber einer stetigen Beobachtung der möglichen UAW. So sollte eine suffiziente Prävention und/oder Therapie eines HFS eingeleitet werden, um den möglichen positiven Effekt auf das OS nicht mit einer stark lebensqualitätseinschränkenden UAW zu überschatten. Hier sind keine offiziellen Leitlinien vorhanden, der Standard der eigenen Klinik sollte angewendet werden [1]. Im Allgemeinen ist eine pflegende topische Behandlung, rückfettende Cremes, bequemes Schuhwerk etc. zu empfehlen, sowie bei stärkeren Hautreaktionen eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie [18].

6 Zusammenfassung

In unserer Studie wurden die Daten von 215 Patienten, die sich in der Zeit von 01/2003 bis 05/2013 mit einem metastasierten HCC im Leberzentrum des Universitätsklinikums Freiburg in Behandlung befanden, retrospektiv analysiert. Besonderes Augenmerk lag auf folgenden vier Therapieregimen: BSC-Therapie, Sorafenib-Monotherapie, TACE-Monotherapie und TACE-plus Sorafenib-Therapie. Die Wirksamkeit von Sorafenib kann in dieser Studie bestätigt werden. Die Überlebenszeitanalysen ergaben einen OS-Benefit der Sorafenib-Monotherapiegruppe gegenüber der Gruppe, die einer BSC-Therapie zugeführt wurde. Dieser OS-Benefit ist jedoch als gering einzustufen. Die Kombinationstherapie aus TACE plus Sorafenib konnte mit Abstand das größte OS in den vier verschiedenen Therapiearmen erreichen. Auch eine TACE-Monotherapie konnte im metastasierten Stadium einen OS-Benefit erzielen. In unserer Studie war die TACE-Monotherapie sogar wirksamer als die Sorafenib-Monotherapie. Dies sind u. a. auch interessante Ergebnisse für Länder, in denen zwar die TACE, nicht jedoch Sorafenib verfügbar ist. Die BCLC-Klassifikation könnte somit, gerade in Bezug auf das fernmetastasierte Stadium, eine zu konservative Therapieempfehlung abgeben. In unserem Leberzentrum wurde die BCLC-Klassifikation dahingehend erweitert, dass bei Ausschluss anderer Kontraindikationen auch eine TACE bei Patienten mit extrahepatisch metastasiertem HCC durchgeführt werden kann. Die individuelle Entscheidung über den Einsatz einer TACE-Therapie bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose obliegt weiterhin dem behandelnden Arzt und bleibt eine Einzelfallentscheidung. Klinisch relevant sind die in unserer Studie unter Sorafenib-Therapie häufig auftretenden UAW und die damit verbundenen Therapieabbrüche. Jedoch scheint das Auftreten von UAW mit einem verlängerten OS einherzugehen. In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter OS-Benefit in den Gruppen, in denen ein HFS oder Diarrhö auftraten. Das HFS konnte als positiv prognostischer Faktor erkannt werden. Somit kann überlegt werden, ob ein Abbruch der Sorafenib-Therapie zum Zeitpunkt des Auftretens schwerer UAW trotz des stattgefundenen Abbruchs durchaus effektiv sein kann. Auch könnte das Auftreten von UAW im Allgemeinen und von Diarrhö und HFS im Speziellen als Surrogatmarker dienen und ein potentiell gutes Therapieansprechen aufzeigen. Auch könnte überlegt werden, bei Ausbleiben von UAW, Sorafenib abzusetzen.

7 Literaturverzeichnis

1. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME (2009) Search for Evidence-Based Approaches for the Prevention and Palliation of Hand-Foot Skin Reaction (HFSR) Caused by the Multikinase Inhibitors (MKIs). *The Oncologist* 14:291–302.
2. Azzam A (2012) History and Evolution of Liver Transplantation. INTECH Open Access Publisher
3. Bai W, Wang YJ, Zhao Y, Qi XS, Yin ZX, He CY, Li RJ, Wu KC, Xia JL, Fan DM, Han GH (2013) Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. *Journal of Digestive Diseases* 14:181–190.
4. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O (2000) Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons* 191:38–46.
5. Bettinger D, Schultheiß M, Knüppel E, Thimme R, Blum HE, Spangenberg HC (2012) Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 56:789–790.
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM (2005) Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology* 17:485–489.
7. Bolondi L, Burroughs A, Dufour J-F, Galle P, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J, Sangro B (2013) Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Seminars in Liver Disease* 32:348–359.
8. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C (2014) Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28:753–770.
9. Boucher E, Corbinais S, Brissot P, Boudjema K, Raoul J-L (2002) Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with systemic chemotherapy combining epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (ECF regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 50:305–308.
10. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2007) Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology* 46:430–435.
11. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki J-P, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng A-L, Llovet JM, Finn RS, LeBerre M-A, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G (2016) Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*.

12. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM (2012) Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology* 57:821–829.
13. Bruix J, Reig M, Sherman M Evidence-based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*.
14. Bruix J, Sala M, Llovet JM (2004) Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S179–S188.
15. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42:1208–1236.
16. Bruix J, Sherman M (2011) Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 53:1020–1022.
17. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, Dinniwell RE, Kassam Z, Ringash J, Cummings B, Sykes J, Sherman M, Knox JJ, Dawson LA (2013) Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *JCO* 31:1631–1639.
18. Burbach GJ, Zuberbier T (2013) Hand-Fuß-Syndrom bei Tyrosinkinaseinhibitortherapie: Empfehlungen für die Praxis. *Der Urologe* 52:1574–1578.
19. But DY-K, Lai C-L, Yuen M-F (2008) Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 14:1652–1656.
20. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C (2010) A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 51:1274–1283.
21. Camma C, Cabibbo G (2009) Prognostic scores for hepatocellular carcinoma: none is the winner. *Liver Int* 29:478–480.
22. Castells A, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Roca M, Boix L, Vilana R, Rodés J (1995) Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: A double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 109:917–922.
23. Chen HW, Lai ECH, Zhen ZJ, Cui WZ, Liao S, Yee Lau W (2011) Ultrasound-guided percutaneous cryotherapy of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Surgery* 9:188–191.
24. Chen X, Chen Y, Li Q, Ma D, Shen B, Peng C (2015) Radiofrequency ablation versus surgical resection for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence: a meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 195:166–174.
25. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang T-S, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with

- advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 10:25–34.
26. Chevret S, Trinchet J-C, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C, Hépatocellulaire G d'Etude et de T du C, others (1999) A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 31:133–141.
 27. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK (2009) Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 49:453–459.
 28. Chow PKH, Tai B-C, Tan C-K, Machin D, Win KM, Johnson PJ, Soo K-C (2002) High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36:1221–1226.
 29. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Faggioli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, D'Amico DF (2004) The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *Journal of Hepatology* 40:124–131.
 30. Cosgrove DP, Reyes DK, Pawlik TM, Feng AL, Kamel IR, Geschwind J-FH (2015) Open-Label Single-Arm Phase II Trial of Sorafenib Therapy with Drug-eluting Bead Transarterial Chemoembolization in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Clinical Results. *Radiology* 277:594–603.
 31. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD (2013) Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 59:300–307.
 32. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V (2004) α -fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127:S108–S112.
 33. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB (2004) Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Gastroenterology* 127:1372–1380.
 34. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH (1989) Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 64:2117–2120.
 35. El-Serag HB (2011) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 365:1118–1127.
 36. El-Serag HB, Mason AC (1999) Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *New England Journal of Medicine* 340:745–750.
 37. El-Serag HB, Rudolph KL (2007) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 132:2557–2576.

38. Estfan B, Byrne M, Kim R (2013) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *American Journal of Clinical Oncology* 36:319–324.
39. Farazi PA, DePinho RA (2006) Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 6:674–687.
40. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnu L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M, Trevisani F, Italian Liver Cancer (ITALICA) group (2006) Diagnostic and Prognostic Role of alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *The American Journal of Gastroenterology* 101:524–532.
41. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127:S35–S50.
42. Fouad SA, Mohamed NAG, Fawzy MW, Moustafa DA (2015) Plasma Osteopontin Level in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatitis Monthly*.
43. Gao J, Xie L, Yang W-S, Zhang W, Gao S, Wang J, Xiang Y-B (2012) Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma - Current Status and Perspectives. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13:743–752.
44. Gerrard J (1984) MATERNAL SERUM-AFP AS SCREENING TEST FOR DOWN SYNDROME. *The Lancet* 324:413.
45. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, Gasbarrini G (2005) Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 54:411–418.
46. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A (2012) Kutane Nebenwirkungen von neuen medikamentösen Tumorthérapien. *Dtsch Arztebl* 109:133–140.
47. Hayes CN, Chayama K (2016) MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* 17:280.
48. Ho C-M, Lee P-H, Chen C-L, Ho M-C, Wu Y-M, Hu R-H (2012) Long-Term Outcomes After Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Within UCSF Criteria. *Ann Surg Oncol* 19:826–833.
49. Hu H, Duan Z, Long X, Hertzanu Y, Shi H, Liu S, Yang Z (2014) Sorafenib Combined with Transarterial Chemoembolization versus Transarterial Chemoembolization Alone for Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0096620
50. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Cammà C, Colombo M, on behalf of the SOFIA (SOraFenib Italian Assessment) study group (2011) Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 54:2055–2063.

51. Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Gotohda N, Nakachi K, Yoshino M (2004) Extrahepatic Spread from Hepatocellular Carcinoma: Who are Candidates for Aggressive Anti-cancer Treatment? *Jpn J Clin Oncol* 34:733–739.
52. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 61:69–90.
53. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Imamura J, Goto T, Yoshida H, Hamamura K, Obi S, Kanai F, Shiina S, Omata M (2008) Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver International* 28:1256–1263.
54. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O’Neil M, Freeman M, Relevo R, Quiñones A, Motu’apuaka M, Jou JH (2014) Screening for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* 161:261.
55. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL (2000) Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* 216:698–703.
56. Kew MC (2003) Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver International* 23:405–409.
57. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S (1971) Diagnosis of Primary Cancer of the Liver. *Br Med J* 4:408–411.
58. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chang H-M, Suh DJ, Lee HC, Lim Y-S, Kim KM, Kang Y-K (2011) Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 68:1285–1290.
59. Koch S, Wörns M, Niederle I, Düber C, Otto G, Schuchmann M, Galle P, Weinmann A (2013) Vergleich von Transarterieller Chemoembolisation (TACE) und Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC im Stadium BCLC C. *Zeitschrift für Gastroenterologie*.
60. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T (2004) Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 40:1396–1405.
61. Lai C-L, Lok AS-F, Wu P-C, Chan GC-B, Lin H-J (1988) Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 62:479–483.
62. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R, Investigators OB of the PV (2010) Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52.
63. Larsson SC, Wolk A (2007) Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* 132:1740–1745.

-
64. Lee S, Kim BK, Kim SU, Park Y, Chang S, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han K-H (2013) Efficacy of Sorafenib Monotherapy versus Sorafenib-Based Loco-Regional Treatments in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE* 8:e77240.
 65. Lee SH, Song IH, Noh R, Kang HY, Kim SB, Ko SY, Lee ES, Kim SH, Lee BS, Kim AN, Chae HB, Kim HS, Lee TH, Kang YW, Lee JD, Lee HY (2015) Clinical outcomes of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective study of routine clinical practice in multi-institutions. *BMC Cancer*.
 66. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, Paik SW, Reig M, Kim DY, Chau G-Y, Luca A, del Arbol LR, Leberre M-A, Niu W, Nicholson K, Meinhardt G, Bruix J Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology*.
 67. Leng J-J, Xu Y-Z, Dong J-H (2016) Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 86:816–820.
 68. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, Lau JTF, Yu SCH, Johnson PJ (2002) Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer* 94:1760–1769.
 69. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C (2005) Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 54:1151–1156.
 70. Liu D, Liu A, Peng J, Hu Y, Feng X (2015) Case analysis of complete remission of advanced hepatocellular carcinoma achieved with sorafenib. *European Journal of Medical Research* 20:12.
 71. Llovet J, Brú C, Bruix J (1999) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Seminars in Liver Disease* 19:329–338.
 72. Llovet JM, Bisceglie AMD, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ, Trials for the P of E in H-DC (2008) Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 100:698–711.
 73. Llovet JM, Bruix J (2000) Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 32:679–680.
 74. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429–442.
 75. Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology* 48:S20–S37.

76. Llovet JM, Bruix J (2008) Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 48:1312–1327.
77. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J (1999) Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 29:62–67.
78. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 359:1734–1739.
79. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul J-L, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz J-F, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 359:378–390.
80. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V (2005) Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Liver Disease* 25:181–200.
81. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, Fan S-T, Wong J (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171.
82. Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, ElTawil R, Kwon D, Venkat S, Portelance L, Yechieli R (2016) Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology* 39:1580–1588.
83. Makuuchi M, Sano K (2004) The surgical approach to HCC: Our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 10:S46–S52.
84. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK (2007) Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *CardioVascular and Interventional Radiology* 30:6–25.
85. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS (2005) Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 41:707–715.
86. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L (2011) Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 17:S44–S57.
87. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L (1996) Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 334:693–700.

88. Mittal S, El-Serag HB (2013) Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *Journal of Clinical Gastroenterology* 47:S2–S6.
89. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W (2007) Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *JCO* 25:1960–1966.
90. Nabih MI, Aref WM, Fathy MM (2014) Significance of plasma osteopontin in diagnosis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Arab Journal of Gastroenterology* 15:103–107.
91. Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, Okuwaki Y, Tanaka Y, Takada J, Minamino T, Watanabe M, Kokubu S, Koizumi W (2014) Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis. *BMC Gastroenterology* 14:84.
92. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, Karino Y, Toyota J, Suga T, Asaka M (2005) Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20:1781–1787.
93. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Kanogawa N, Saito T, Motoyama T, Tawada A, Kanai F, Yokosuka O (2016) Post-progression survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma resistant to sorafenib. *Invest New Drugs* 1–6.
94. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K (1985) Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer* 56:918–928.
95. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S, Yanagita K, Ario K, Kitahara K, Kawasoe H, Kato H, Mizuta T, the Saga Liver Cancer Study Group (2012) Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatology Research* 42:879–886.
96. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V, Bianchini A, Valle D, Pacella S, Manenti G, Rossi Z (2001) Laser Thermal Ablation in the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma: Results in 74 Patients. *Radiology* 221:712–720.
97. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *European Journal of Cancer* 37:4–66.
98. Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Izzo F, Capuano G, Adinolfi LE, Mazzanti R, Farinati F, Elba S, Piai G, Calandra M, Stanzone M, Mattera D, Aiello A, de Sio I, Castiglione F, Russo M, Persico M, Felder M, Manghisi OG, de Maio E, Di Maio M, Pignata S (2002) Tamoxifen in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: 5-Year Results of the CLIP-1 Multicentre Randomised Controlled Trial. *Current Pharmaceutical Design* 8:1013–1019.
99. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, Stauber R, Grünberger B, Müller C, Kölblinger C, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W (2012)

- Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization versus Sorafenib. *Radiology* 263:590–599.
100. Plentz RR, Lankisch TO, Bastürk M, Müller CC, Kirchhoff T, Gebel M, Bleck JS, Kubicka S, Manns MP, Meier PN, Rudolph KL (2005) Prospective Analysis of German Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization with or Without Prophylactic Antibiotic Therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20:1134–1136.
 101. Qin L-X, Tang Z-Y (2002) The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology* 8:193–199.
 102. Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, Thongprasert S, Chao Y, Rau K, Sun Y (2010) Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *ASCO Meeting Abstracts* 28:4008.
 103. Qu X-D, Chen C-S, Wang J-H, Yan Z, Chen J, Gong G, Liu Q, Luo J, Liu L, Liu R, Qian S (2012) The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 12:263.
 104. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW (2015) Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol* 21:3462–3471.
 105. for Research EO, Liver EA for the S of the, others (2012) EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 56:908–943.
 106. Ruoslahti E, Pekkala A, Comings DE, Seppälä M (1979) Determination of subfractions of amniotic fluid alpha-fetoprotein in diagnosing spina bifida and congenital nephrosis. *Br Med J* 2:768–769.
 107. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C (2013) Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet Oncology* 14:55–63.
 108. Sarpel U, Spivack JH, Berger Y, Heskell M, Aycart SN, Sweeney R, Edwards MP, Labow DM, Kim E (2016) The effect of locoregional therapies in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *HPB* 18:411–418.
 109. Schraml C, Kaufmann S, Rempp H, Syha R, Ketelsen D, Notohamiprodjo M, Nikolaou K (2015) Imaging of HCC—Current State of the Art. *Diagnostics (Basel)* 5:513–545.
 110. Schultheiß M, Bettinger D, Neeff H, Brunner T, Thimme R (2015) Das hepatozelluläre Karzinom – Therapieoptionen 2015. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 140:1063–1068.

111. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, Miller FH, Yaghamai V, Nikolaidis P, Wang E, Baker T, Abecassis M, Benson AB, Omary RA, Salem R (2012) Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: Analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology* 55:1432–1442.
112. Shim JH, Park J-W, Choi J-I, Kim H-B, Lee WJ, Kim C-M (2009) Does Postembolization Fever after Chemoembolization Have Prognostic Significance for Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma? *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 20:209–216.
113. Shomura M (2014) Skin toxicity predicts efficacy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology* 6:670.
114. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L (1997) Treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 8:117–136.
115. Sinn DH, Cho J-Y, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC (2015) Different Survival of Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C Hepatocellular Carcinoma Patients by the Extent of Portal Vein Invasion and the Type of Extrahepatic Spread. *PLoS One*.
116. Sohn W, Paik Y-H, Cho J-Y, Lim HY, Ahn JM, Sinn DH, Gwak G-Y, Choi MS, Lee JH, Koh KC, others (2015) Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma with extrahepatic spread: treatment outcome and prognostic factors. *Journal of hepatology* 62:1112–1121.
117. Song J, Wang Y, Ma K, Zheng S, Bie P, Xia F, Li X, Li J, Wang X, Chen J (2015) Laparoscopic hepatectomy versus radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of single, small hepatocellular carcinomas. *Surg Endosc* 1–9.
118. Song P-P, Xia J-F, Inagaki Y, Hasegawa K, Sakamoto Y, Kokudo N, Tang W (2016) Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 22:262–274.
119. Song T, Zhang W, Wu Q, Kong D, Ma W (2011) A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23:1233–1238.
120. STARZL TE, MARCHIORO TL, KAULLA KNV, HERMANN G, BRITTAIN RS, WADDELL WR (1963) HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet* 117:659–676.
121. Tandon P, Garcia-Tsao G (2009) Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int* 29:502–510.
122. Tangkijvanich P, Anukulnarkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y (2000) Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *Journal of clinical gastroenterology* 31:302–308.

123. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Glabbeke MV, Oosterom AT van, Christian MC, Gwyther SG (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI J Natl Cancer Inst* 92:205–216.
124. Uka K (2007) Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 13:414.
125. Ulrich-Pur H, Kornek GV, Fiebiger W, Schödl B, Raderer M, Scheithauer W (2001) Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma with Biweekly High-Dose Gemcitabine. *Oncology* 60:313–315.
126. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, Rizzo S, Venditti O, Frezza AM, Caraglia M, Colucci G, Del Prete S, Tonini G (2010) Early Skin Toxicity as a Predictive Factor for Tumor Control in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib. *The Oncologist* 15:85–92.
127. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M (2008) Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular Cancer Therapeutics* 7:3129–3140.
128. Woo HY, Heo J (2015) New perspectives on the management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Clin Mol Hepatol* 21:115–121.
129. Wörns MA, Weinmann A, Pfungst K, Schulte-Sasse C, Messow C-M, Schulze-Bergkamen H, Teufel A, Schuchmann M, Kanzler S, Düber C, others (2009) Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology* 43:489–495.
130. Xie Z-B, Ma L, Wang X-B, Bai T, Ye J-Z, Zhong J-H, Li L-Q (2014) Transarterial embolization with or without chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Tumor Biol* 35:8451–8459.
131. Yang JD, Roberts LR (2010) Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 7:448–458.
132. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TWT, Lai PBS, Lau WY, Koh J, Mo FKF, Yu SCH, Chan AT, Hui P, Ma B, Lam KC, Ho WM, Wong HT, Tang A, Johnson PJ (2005) A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon α -2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 97:1532–1538.
133. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimosato Y (1990) Growth and spread of hepatocellular carcinoma: A review of 240 consecutive autopsies cases. *Cancer* 66:2174–2179.
134. Zhang C-H, Xu G-L, Jia W-D, Ge Y-S, Li J-S, Ma J-L, Ren W-H (2012) Prognostic significance of osteopontin in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Int J Cancer* 130:2685–2692.

135. Zhang Y-C, Xu Z, Zhang T-F, Wang Y-L (2015) Circulating microRNAs as diagnostic and prognostic tools for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 21:9853–9862.
136. Zhao Y, Cai G, Zhou L, Liu L, Qi X, Bai M, Li Y, Fan D, Han G (2013) Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with vascular invasion or extrahepatic metastasis: A systematic review. *Asia-Pac J Clin Oncol* 9:357–364.
137. Zhu K, Chen J, Lai L, Meng X, Zhou B, Huang W, Cai M, Shan H (2014) Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: Treatment with Transarterial Chemoembolization Combined with Sorafenib—A Retrospective Controlled Study. *Radiology* 272:284–293.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersadaptierte HCC-Inzidenz weltweit unter Männern.....	2
Abbildung 2: BCLC-Klassifikation.....	5
Abbildung 3: Mögliches Vorgehen bei unklarer Raumforderung in der Leber.....	7
Abbildung 4: Akkumulation des Gemisches aus Lipiodol und Chemotherapeutikum im Gefäßbett des HCC unter Durchleuchtung	14
Abbildung 5: Computertomografien vor und nach SBRT.....	16
Abbildung 6: Wirkmechanismus von Sorafenib auf die Angiogenese und Tumorzellproliferation.....	17
Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung der Patientensuche	21
Abbildung 8: INR zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen.	32
Abbildung 9: Bilirubin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen	32
Abbildung 10: Hb zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen	33
Abbildung 11: AST zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen.	33
Abbildung 12: AFP zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC verglichen mit dem Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen	34
Abbildung 13: extrahepatisches Metastasierungsmuster des HCC.....	35
Abbildung 14: Hb zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“.....	43
Abbildung 15: Bilirubin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“.....	43
Abbildung 16: Albumin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“.....	44

Abbildung 17: MELD-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“.....	45
Abbildung 18: Verlauf des Hb vor, während und nach der Sorafenib-Therapie.	47
Abbildung 19: Verlauf des Kreatinins vor, während und nach der Sorafenib-Therapie.....	47
Abbildung 20: Verlauf des AFP vor, während und nach der Sorafenib-Therapie.....	48
Abbildung 21: UAW unter Sorafenib-Therapie.....	49
Abbildung 22: Radiologische Responder und Non-Responder nach Sorafenib-Therapie.....	50
Abbildung 23: AFP-Verlauf vor, während und nach der Sorafenib-Therapie von Non-Respondern und Respondern.	51
Abbildung 24: OS nach Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen.....	52
Abbildung 25: Übersicht des OS unter verschiedenen Therapieregimen nach Erstdiagnose extrahepatischer Metastasen.....	53
Abbildung 26: Vergleich des OS der Sorafenib-Monotherapie vs. TACE- plus Sorafenib-Therapie.	54
Abbildung 27: Vergleich des OS Sorafenib-Monotherapie vs. TACE-Monotherapie.....	55
Abbildung 28: Vergleich des OS Sorafenib-Therapie vs. keine Sorafenib-Therapie.....	56
Abbildung 29: Vergleich des OS der Gruppen „Auftreten eines HFS“ vs. „Nicht-Auftreten eines HFS“ unter Sorafenib-Therapie.....	58
Abbildung 30: Vergleich des OS der Gruppen „Auftreten von Diarrhö“ vs. „Nicht-Auftreten von Diarrhö“ unter Sorafenib-Therapie.....	59
Abbildung 31: Modifizierte BCLC-Klassifikation.....	70
Abbildung 32: Hand-Fuß-Syndrom unter Sorafenib-Therapie.....	75

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht gängiger Stagingsysteme des HCC	4
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Therapieoptionen des HCC, unterteilt in kurative und palliative Therapien	9
Tabelle 3: Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Sorafenib-Therapie	18
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
Tabelle 5: Aufgenommene Parameter: Klinische Daten, Untersuchungsbefunde/Diagnostik, Laborparameter, Scores und Sorafenib-spezifische Parameter.....	24
Tabelle 6: Vergleich der Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der Fernmetastasen	31
Tabelle 7: Vergleich Laborparameter bei der Erstdiagnose des HCC vs. Erstdiagnose der Fernmetastasierung.....	31
Tabelle 8: Vergleich der klinischen, pathologischen und laborchemischen Baselinecharakteristika der verschiedenen Therapieregime	37
Tabelle 9: Baselinecharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von extrahepatischen Metastasen, Unterschiede in den Subgruppen „Sorafenib-Therapie im Verlauf“ vs. „keine Sorafenib-Therapie im Verlauf“.....	39
Tabelle 10: Laborparameter vor, während und nach der Sorafenib-Therapie.....	46
Tabelle 11: Cox-Regressionsmodell für Patienten, die eine TACE-Monotherapie oder eine TACE- plus Sorafenib-Therapie erhielten.....	58
Tabelle 12: Cox-Regressionsmodell für Patienten, die einer Sorafenib-Therapie unterzogen wurden	60
Tabelle 13: Vergleich der Baselinecharakteristika der eigenen Population und Subgruppen der SHARP-Studie und der Asia-Pacific-Studie.....	63
Tabelle 14: Zusammenfassung ausgewählter Studien zur extrahepatischen Metastasierung des HCC.....	64
Tabelle 15: Zusammenfassung ausgewählter Studien, die das radiologische Ansprechen der Sorafenib-Therapie untersuchten	73
Tabelle 16: Gründe für ein Absetzen von Sorafenib in ausgewählten Studien	74

10 Abkürzungsverzeichnis

AASLD – American Association of Study of Liver Diseases

CT – Computertomographie

DEB-TACE – Drug-eluting Bead TACE

EASL – European Association for the Study of the Liver

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

HBV – Hepatitis B Virus

HCC – Hepatocellular carcinoma (übers.: hepatozelluläres Karzinom)

HCV – Hepatitis C Virus

HE – Hepatische Enzephalopathie

HR – Hazard Ratio

INR – International Normalized Ratio

KI – Konfidenzintervall

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

MRT – Magnetresonanztomographie

NAFLD – Non-alcoholic-fatty-liver-disease

OR – Odds Ratio

OS – Overall survival (übers.: Gesamt-Überleben)

PBC – Primary biliary cirrhosis (übers.: primäre biliäre Zirrhose)

PEI – perkutane Ethanol-Injektion

PSC – Primary sclerosing cholangitis (übers.: primäre sklerosierende Cholangitis)

RFTA – Radiofrequenzthermoablation

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TACE – transarterielle Chemoembosisation

TIPS – Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt

TTP – time to progression

UAW – unerwünschter Arzneimittelwirkung(en)

11 Veröffentlichungen

Dominik Bettinger, Tobias Böttler, **Renan Spode**, Robert Thimme und Michael Schultheiß. Transarterielle Chemoembolisation bei Patienten mit einem metastasierten Hepatozellulären Karzinom, Posterbeitrag, Südwestdeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie 2015

Dominik Bettinger, Tobias Böttler, **Renan Spode**, Robert Thimme and Michael Schultheiß. Transarterial chemoembolisation in patients with metastatic hepatocellular carcinoma, Posterbeitrag, European Association for the Study of the Liver (EASL) 2015

Dominik Bettinger, **Renan Spode**, Nico Büttner, Tobias Böttler, Nicolas Glaser, Lars Maruschke, Robert Thimme and Michael Schultheiß. Prognostic significance of intrahepatic tumor control in patients with metastatic HCC. *Manuskript in Vorbereitung.*

12 Danksagungen

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Robert Thimme für die Überlassung des Themas bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Dr. med. Dominik Bettinger und Dr. med. Michael Schultheiß. Ihre sehr geduldige, fachkundige und zeitintensive Hilfe hat diese Arbeit erst möglich gemacht, stets konnte ich mich auf ihre professionelle und zeitnahe Unterstützung verlassen.

Ebenso danke ich vielmals Herrn Prof. Dr. med. Brunner für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Danken möchte ich auch Frau Anna Volz, die mich in der gemeinsamen Arbeitsgruppe stets motiviert und zum Lachen gebracht hat. Für das Korrekturlesen, die konstruktive Kritik und die fachkundige Hilfe danke ich meinen Eltern Emine und Hasso Spode, Pauline von Au und Benjamin Mildner.

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf diesem Weg großartig unterstützt haben.

13 Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist daher nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

14 Eidesstattliche Versicherung

gemäß § 8 Absatz 1 Nr. 3 der Promotionsordnung der Universität Freiburg für die Medizinische Fakultät.

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Analyse der Therapieoptionen des extrahepatisch metastasierten HCC, eine retrospektive Beobachtungsstudie“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
3. Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Renan Spode, Berlin, den 10.06.2017

15 Erklärung zum Eigenanteil

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertation „Analyse der Therapieoptionen des extrahepatisch metastasierten HCC, eine retrospektive Beobachtungsstudie“ von Renan Spode, geboren in Berlin

Die Arbeit entstand innerhalb der „AG Schultheiß/Bettinger“ in der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie) des Universitätsklinikums Freiburg. Die konzeptionelle Ausarbeitung und das Studiendesign wurde von Herrn Dr. Michael Schultheiß und Dr. Dominik Bettinger und mit meiner Unterstützung erstellt. Die Datenerhebung erfolgte durch mich in der Klinik für Innere Medizin II. Die darauf basierende statistische Auswertung erfolgte primär durch Dr. Dominik Bettinger unter meiner Mithilfe. Die Zusammenstellung der Ergebnisse, sowie die Datenrecherche erfolgten durch mich. Die Betreuung der Promotionsarbeit erfolgte durch Dr. Dominik Bettinger und Dr. M. Schultheiß sowie Prof. Dr. Robert Thimme. Die aus Teilen dieser Promotionsarbeit hervorgegangene Publikation „Prognostic significance of intrahepatic tumor control in patients with metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) treated with transarterial chemoembolisation“ wurde von Dr. Dominik Bettinger (Studiendesign, Verfassen des Manuskriptes, statistische Analysen, Erstellung der Abbildungen) und Dr. Michael Schultheiß (kritische Evaluation des Manuskriptes, Studiendesign) erstellt.

Renan Spode, Berlin, den 10.06.2017