

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar Lohse
Klinikdirektor

Die Therapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms mittels Transarterieller Chemoembolisation in Ergänzung zu Sorafenib am UKE

DISSERTATION

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

vorgelegt von:

Philipp Breitfeld
aus Hamburg

Hamburg 2019

Für Hannah

Annahmevermerk

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.02.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Henning Wege

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Harald Ittrich

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Fragestellung	5
Bibliographische Beschreibung	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Epidemiologie des Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	9
1.2 Pathogenese und Ätiologie	10
1.2.1 Leberentzündung / Fibrose / Zirrhose	11
1.2.2 Virushepatitis B	11
1.2.3 Virushepatitis C	12
1.2.4 Alkohol, Alkoholische Steatohepatitis / Alcoholic steatohepatitis	12
1.2.5 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung / Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Nicht-alkoholische Steatohepatitis / Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	14
1.2.6 Hämochromatose, Morbus Wilson, α -1-Antitrypsinmangel (A1ATD)	15
1.2.7 Autoimmune Lebererkrankungen (Autoimmune Hepatitis (AIH), Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Primär biliäre Cholangitis (PBC))	16
1.3 Diagnosestellung	16
1.3.1 Screening	16
1.4 Klassifikationen und Scores	19
1.4.1 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	19
1.4.2 Child-Pugh	20
1.4.3 Barcelona Clinic Liver Cancer Score (BCLC)	20
1.4.4 Model for End-stage Liver Disease (MELD)	22
1.5 Therapieverfahren	22
1.5.1 Resektion und kurative Verfahren	22
1.5.2 Transarterielle Verfahren	24
1.5.3 Systemische Therapie	25

1.6	HCC-Therapieablauf bei BCLC-C Patienten am UKE	27
1.7	Arbeitshypothese und Fragestellung	27
2	Patienten und Methoden	28
2.1	Studiendesign und Datenerhebung	28
2.1.1	Studiendesign	28
2.1.2	Datenerhebung	29
2.1.3	Patientenkollektiv	29
2.2	Datenbank und Datenschutz	30
2.3	Endpunkte	30
2.3.1	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Gesamtkollektiv	32
3.2	Studiengruppe	33
3.2.1	Geschlecht	33
3.2.2	Alter	33
3.2.3	Ätiologie	34
3.2.4	Zirrhose	34
3.2.5	Zirrhosestadium	35
3.2.6	Diagnosestellung	36
3.2.7	Ursachen des BCLC-Status	37
3.3	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	39
3.3.1	TACE-Behandlungen: Ablauf am UKE	39
3.3.2	TACE-Behandlungen der Studiengruppe	40
3.4	Systemische Therapie mit Sorafenib	40
3.4.1	Sorafenibtherapie am UKE	40
3.4.2	Sorafenib-Behandlungen der Studiengruppe	40
3.5	Kombinationsbehandlungen mit Sorafenib und TACE bei BCLC C am UKE	41
3.6	Gesamtüberleben	42
4	Diskussion	45
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4.2	Diskussion der Methoden	46
4.2.1	Studiendesign	46
4.2.2	Statistik	47

4.3	Diskussion der Ergebnisse	48
4.3.1	Vergleich mit aktuellen Studien	48
5	Zusammenfassung	58
6	Summary	60
7	Literaturverzeichnis	63
8	Anhang	70
8.1	Danksagung	70
8.2	Lebenslauf	71
8.3	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	73

Fragestellung

Die Therapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms mittels Transarterieller Chemoembolisation in Ergänzung zu Sorafenib am UKE

Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC Stadium C) haben eine sehr geringe Lebenserwartung. Aufgrund der Tumorgroße und -ausdehnung sowie der Einschränkung der Leberfunktion stehen kurative Ansätze für diese Patienten zurzeit nicht zur Verfügung. Inzwischen ist eine lebensverlängernde, palliative, systemische Therapie mit Sorafenib verfügbar. Das Ziel dieser Arbeit ist, zu ermitteln, ob ausgewählte Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC (BCLC Stadium C) von einer Kombinationstherapie mit Sorafenib und fortgeführter TACE ohne Erhöhung der Nebenwirkungen profitieren. Diese retrospektive wissenschaftliche Auswertung untersucht die Hypothese, dass eine zusätzliche TACE bei Patienten im BCLC Stadium C, die bereits Sorafenib als Systemtherapie erhalten, die Prognose verbessert. Diese Hypothese ist die Basis für Einzelfallentscheidungen zur Durchführung dieser Kombinationstherapie.

Patienten mit einem HCC werden gemäß Leitlinie im intermediären Stadium (BCLC Stadium B) mit einer TACE behandelt. Dieses Verfahren wird im UKE bei ca. 50 Patienten pro Jahr mit wiederholten Behandlungen alle 2 - 3 Monate eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung war die Wirksamkeit der TACE bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium (BCLC Stadium C) zur lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitiger systemischer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib nicht ausreichend untersucht.

Bibliographische Beschreibung

Philipp Breitfeld

Die Therapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms mittels Transarterieller Chemoembolisation in Ergänzung zu Sorafenib am UKE

Universität Hamburg, Dissertation

74 Seiten, 58 Literaturangaben, 15 Abbildungen, 18 Tabellen

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	α -1-Fetoprotein
A1ATD	α -1-Antitrypsinmangel
AIH	Autoimmune Hepatitis
AML	akute myeloische Leukämie
ASH	Alkoholische Steatohepatitis / Alcoholic steatohepatitis
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer Score
CE-US	Contrast enhanced Ultrasound / Kontrastverstärktes Ultraschall
CT	Computertomografie
DEBDOX	drug-eluting beads Doxorubicin
DCP	Des- γ -Carboxyprothrombin
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
KIS	Klinisches Informationssystem
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-stage Liver Disease

MRT	Magnetresonanztomografie
MWA	Mikrowellenablation
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung / Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis / Non-alcoholic steatohepatitis
PBC	Primär billiäre Cholangitis
PMT	Primäre multimodale Therapie
PR	Partial response
PS	Performance Status
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PST	Karnofsky Performance Status
RCC	Nierenzellkarzinom
RFA	Radiofrequenzablation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SMT	Sequenzielle multimodale Therapie
SOP	Standard Operating Procedure
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNF	Tumor necrosis factor
TTP	Time-to-tumor-progression
US	Ultraschall
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGFR-3	Vascular endothelial growth factor receptor-3
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor-beta

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das HCC ist mit 782.500 Neuerkrankungen im Jahr 2012 die weltweit fünfthäufigste Tumorerkrankung und mit rund 745.500 Todesfällen 2012 weltweit die zweithäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache. Bei Männern (554.400 Fälle/Jahr, 7,9% aller Karzinome) tritt das HCC mehr als doppelt so häufig auf wie bei Frauen (228.100 Fälle/Jahr, 6,5% aller Karzinome) (Ferlay et al., 2010; Torre et al., 2015).

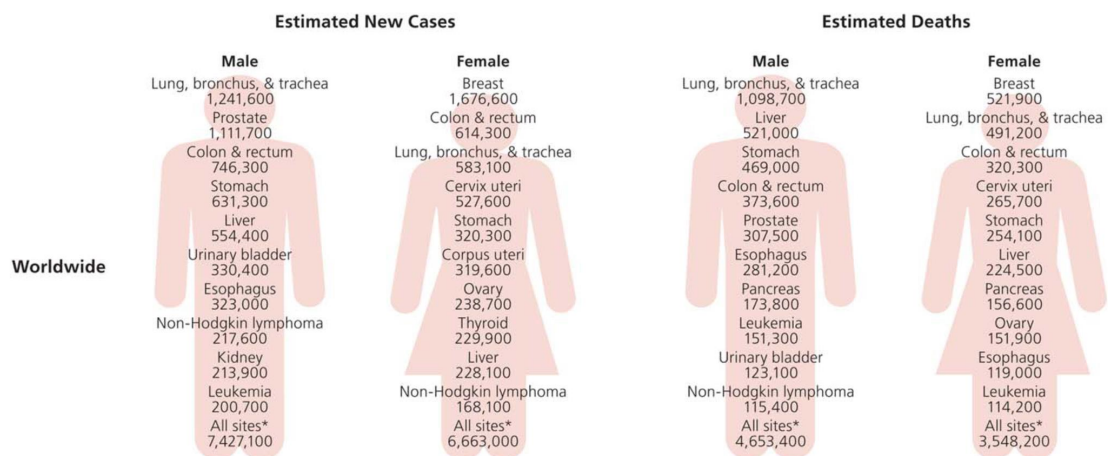


Abbildung 1: Fallzahlen und Todeszahlen (Torre et al., 2015)

Die Inzidenz des HCC ist in Europa und den USA zunehmend. 80 - 85% der neu aufgetretenen Fälle werden im südostasiatischen Raum sowie in afrikanischen Ländern südlich der Sahara gezählt. 50% aller Patienten mit HCC stammen aus China (EASL, 2012; Forner et al., 2012; Torre et al., 2015). Die Häufigkeitsgipfel in Lebensjahren unterscheiden sich je nach Region. So liegt das mittlere Alter bei Erstdiagnose in Europa und den USA etwa bei 50 - 65 Jahren, in Afrika und Asien jedoch deutlich darunter (30 - 40 Jahre). In den westlichen Industrienationen wird das HCC häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, dies erhöht zusätzlich die Mortalität. In den Entwicklungsländern kommen die limitierte medizinische

Versorgung sowie fehlende diagnostische Möglichkeiten hinzu.

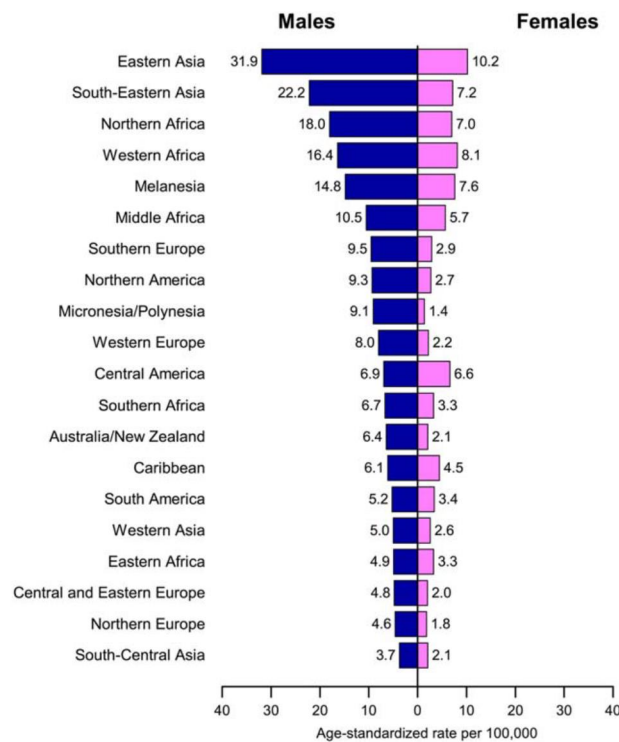


Abbildung 2: HCC-Häufigkeiten nach Ländern und Geschlecht (Torre et al., 2015)

Nur in frühen Stadien gibt es bisher eine kurative Behandlung mittels Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) oder Transplantation. In Europa wird das HCC zurzeit in 70% der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt und kann daher in vielen Fällen nur in palliativer Intention therapiert werden. Auch die Ätiologie unterscheidet sich regional. Während im Subsahara-Raum und in Südostasien die Fälle mit chronischer Hepatitis B und dem Kontakt mit Aflatoxin B1 korrelieren, sind in den Industrienationen der westliche Lebensstil mit Adipositas und Diabetes mellitus sowie eine Hepatitis C besonders in Kombination mit Alkohol Hauptrisikofaktor (Forner et al., 2012).

1.2 Pathogenese und Ätiologie

HCC entstehen in der Regel in einer chronisch vorgeschädigten Leber. Der Großteil, etwa 70 - 90%, entsteht auf Basis chronischer Hepatitiden (Sherman, 2010; Forner et al., 2012). Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C und alkoholtoxischer Leberzirrhose haben ein jährliches Krebsrisiko von 2 - 6% (Trinchet, 2014; Fattovich et al., 2004). Ein hohes Risiko für ein

HCC besteht ebenfalls bei einer Leberzirrhose auf Basis einer Hämochromatose. Auch die Autoimmune Hepatitis (AIH) kann durch die Leberschädigung und Entzündung zu einem HCC führen, allerdings mit deutlich geringerem Risiko (Yeoman et al., 2008).

In den Fokus aktueller Untersuchungen rücken inzwischen Lifestylefaktoren, die zu Leberschädigungen führen und damit ein HCC begünstigen. So wird der Einfluss von Übergewicht und Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Tabak-, Kaffee- und Alkoholkonsum untersucht (Hamed and Ali, 2013).

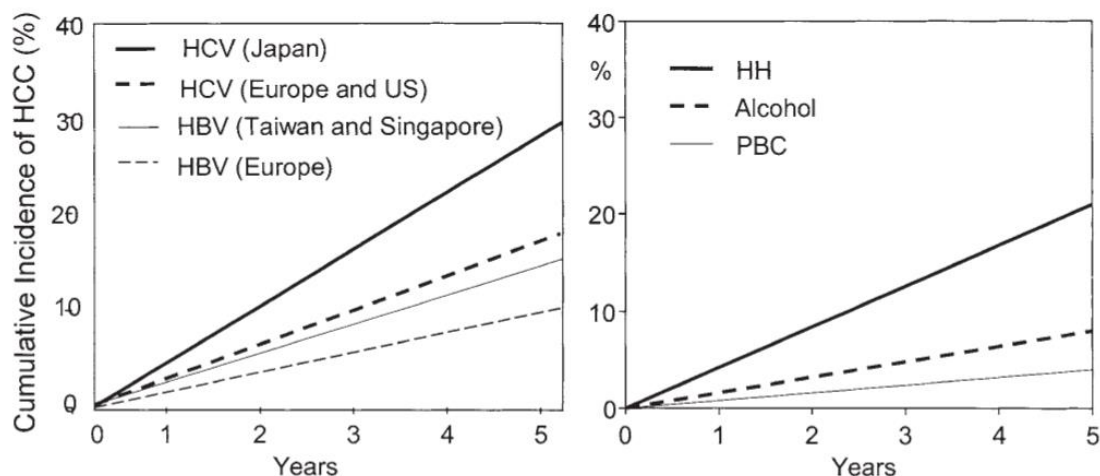


Abbildung 3: Inzidenz des HCC bei Virusinfektionen (Fattovich et al., 2004)

1.2.1 Leberentzündung / Fibrose / Zirrhose

Haupttrisikofaktor für ein HCC ist die zur Leberzirrhose führende Entzündung egal welcher Ätiologie mit einem jährlichen Risiko von 2 - 6%. Zusätzliche Faktoren wie z.B. chronische Virusinfektionen und Noxen wie z.B. Alkohol erhöhen das Risiko (Trinchet, 2014; Fattovich et al., 2004). Patienten mit Hepatitis C ohne Leberzirrhose, aber mit fortgeschrittener Fibrose haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines HCC (ca. 0,8% pro Jahr in der amerikanischen HALT-C-Studie) (Greten et al., 2013; Hoefs et al., 2011).

1.2.2 Virushepatitis B

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist der weltweit führende Risikofaktor für das HCC. Die Infektion ist für etwa 50% aller Fälle verantwortlich und betrifft als chronische Infektion alle Altersklassen. Meist erfolgt die Infektion vertikal per Übertragung bei der Geburt in Gebieten mit

endemischer HBV-Infektion. In den westlichen Industrienationen erfolgt die Infektion eher im Erwachsenenalter durch horizontale Ansteckung. So ist die Inzidenz von HBV-Infektionen in Europa und Nordamerika deutlich niedriger (< 5 von 100.000) als in Subsahara-Afrika und Ostasien (> 20 per 100.000 Einwohner, HBsAg Inzidenz $\geq 8\%$). Bei Co-Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem Hepatitis-D-Virus (HDV) kumuliert das Risiko für ein HCC (Mittal and El-Serag, 2013).

Im Rahmen einer chronischen HBV-Infektion ist das Risiko für ein HCC bereits ohne Vorliegen einer Leberzirrhose deutlich erhöht. Chen et al. zeigten 2006, dass eine hohe HBV-Viruslast mit einem hohen HCC Risiko ohne Vorliegen einer Leberzirrhose assoziiert ist (Chen et al., 2006). Yang et al. zeigten an 182 HCC-Patienten mit HBV- oder HCV-Infektion, dass die Mehrzahl der Fälle (80 - 90%) sowohl bei HCV als auch HBV auf Basis einer klinischen oder histologischen Zirrhose entsteht (Yang et al., 2011).

Das Risiko steigt, wenn Kofaktoren vorliegen. Männliches Geschlecht, höheres Alter, asiatische oder afrikanische Herkunft, familiäre Prädisposition, höhergradige HBV-Replikation, der HBV-Genotyp, Dauer der Infektion sowie Koinfektionen mit anderen Viren (HCV, HDV, HIV), Zirrhose, Exposition gegenüber Aflatoxin B1 oder Tabakrauch sowie starker Alkoholkonsum erhöhen das Risiko deutlich. Der in Asien häufige Genotyp C ist stärker mit der Entwicklung einer Zirrhose und einem HCC assoziiert als der Genotyp B. In Europa zeigt der Genotyp D ein höheres Risiko für ein HCC als der Genotyp A (Mittal and El-Serag, 2013). Die Gefahr durch HBV wird durch Impfungen deutlich reduziert (Torre et al., 2015; Trinchet, 2014).

1.2.3 Virushepatitis C

Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (ca. 25% aller HCC) kann das HCC schon im Stadium eines fibrotischen Umbaus der Leber entstehen. Die HCV-Infektion ist in den westlichen Industrienationen der Hauptrisikofaktor für ein HCC. In der zirrhotischen Leber entsteht ein HCC mit einem jährlichen Risiko zwischen 1 - 4%. In Japan geht man sogar von 8% pro Jahr aus. Kofaktoren wie andere chronische Virusinfektionen (HIV, HBV), männliches Geschlecht, Alkohol- und Tabakkonsum, Diabetes mellitus und höheres Lebensalter erhöhen das Risiko (Mittal and El-Serag, 2013; Goodgame et al., 2003).

1.2.4 Alkohol, Alkoholische Steatohepatitis / Alcoholic steatohepatitis

Der Konsum von Alkohol führt gerade in den Industrienationen zu einem Anstieg der HCC-Raten. Alkohol ist nicht direkt karzinogen, führt allerdings aufgrund einer alkoholtoxischen Schädigung zur Alkoholischen Steatohepatitis / Alcoholic steatohepatitis (ASH) und zur Leberzirrhose.

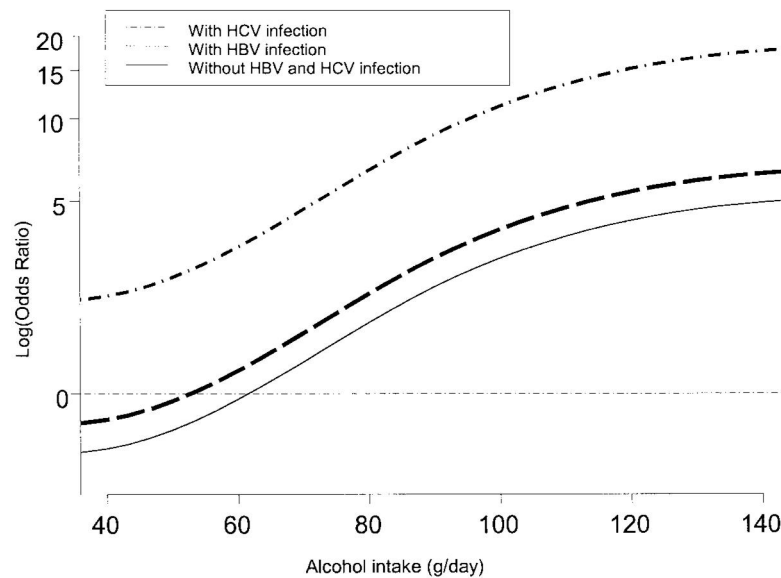


Abbildung 4: HCC-Risiko bei HCV- / HBV-Infektion und Alkohol (Donato et al., 2002)

So erhöht z.B. der Konsum von über 60 g Alkohol pro Tag für Männer das Risiko für ein HCC um das 5-fache (Hamed and Ali, 2013; Saran et al., 2016; Donato et al., 2002). Donato und Tagger et al. zeigen den Zusammenhang von Alkoholkonsum und der Entwicklung eines HCC. In der Studie werden 464 HCC-Patienten im Zeitraum 01/1995 bis 04/2000 mit einer lebergesunden Kontrollgruppe ($n = 824$) bezüglich Alkoholmenge, Geschlecht, Konsumdauer sowie Abstinenz verglichen. Ein täglicher Alkoholkonsum von über 41 g führt der Studie zufolge zu einem 1,6- (bei Männern) bis 1,9-fach (Frauen) erhöhtem Risiko, bei 81-100 g pro Tag zu einer Odds Ratio von 4,2 (bei Männern). Das Risiko steigt nahezu linear an. Die Autoren zeigen bei HBsAg- und HCV-RNA-positiven Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum einen additiven bis multiplikativen Effekt gegenüber Patienten ohne Virusinfektion (Donato et al., 2002).

In der deutschen Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des HCC wird festgehalten, dass Alkoholkonsum den Verlauf chronischer Lebererkrankungen verschlechtert und die Inzidenz von HCC drastisch erhöht. SSo sollte [...] "bei einer Leberschädigung jeglicher Ätiologie" [...] eine strikte Alkoholkarenz eingehalten werden" (Greten et al., 2013).

1.2.5 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung / Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Nicht-alkoholische Steatohepatitis / Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

In einer Übersichtsarbeit fassen Baffy et al. insgesamt 114 Fälle aus 17 Veröffentlichungen über die Entwicklung eines HCC auf Basis einer NAFLD zusammen. Sie kommen zu dem Schluss, dass das Risiko für ein HCC mit dem Grad der Fibrose von der niedriggradigen fibrotischen Steatose über die NASH bis zur Zirrhose steigt. Risikofaktoren des metabolischen Syndroms wie zum Beispiel die Insulinresistenz spielen als Co-Faktoren eine entscheidende Rolle. Die Entstehung des HCC aus der nicht fibrotischen Leber ist bisher nicht ausreichend geklärt, in den fortgeschrittenen Stadien der NAFLD spielt anscheinend eine verbesserte bioenergetische Versorgung der schnell proliferierenden Tumorzellen, eine gesteigerte Expression der die Lipogenese regulierenden Schlüsselgene, Lipotoxizität und eine gestörte Immunmodulation eine entscheidende Rolle (Baffy et al., 2012). Paradis et al. analysierten 2009 31 Fälle franzö-

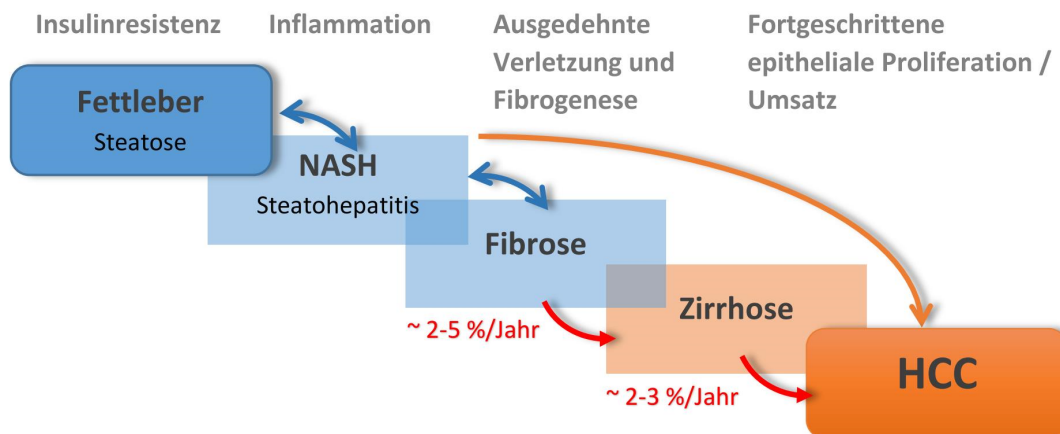


Abbildung 5: HCC-Entwicklung modifiziert nach Schuppan and Schattenberg (2013) (Breitfeld)

sischer Patienten mit HCC und dem metabolischem Syndrom als einzigem Risikofaktor und detektierten nur eine milde oder keine Fibrose (Paradis et al., 2009). Auch eine japanische Studie von Kawada et al. empfiehlt ein Screening bei NASH mit und ohne Zirrhose auf ein HCC (Kawada et al., 2009; Fujii and Kawada, 2012). Yasui et al. postulierten in einer größeren asiatischen Multizenterstudie mit 87 Patienten, die eine histologisch gesicherte NASH hatten und ein HCC entwickelten, dass Männer, die zum einen übergewichtig sind, einen arteriellen Hypertonus und einen Diabetes mellitus haben, ein erhöhtes Risiko für ein HCC zeigten und das schon bei geringen Leberfibrosegraden (Yasui et al., 2011). Eine Therapie mit Antidiabetika wie Metformin und Glitazonen (PPAR- γ -Agonisten) war mit einer Risikoreduktion

assoziiert (Baffy et al., 2012).

"Nach aktuellen Schätzungen ist eine NAFLD mit einer Prävalenz bis zu 30% auch in Europa die häufigste Lebererkrankung mit einer zweifach höheren Inzidenz bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms" (Greten et al., 2013). Für die Entwicklung eines HCC auf Basis einer NASH sind mehrere Faktoren verantwortlich. Fettleibigkeit und die daraus resultierende chronische Entzündungsreaktion erhöhen allgemein das Tumorrisiko. Das Fettgewebe erhöht die Aktivität von Cytokin-Pathways, wie den Tumor necrosis factor (TNF) und Interleukin-6 (IL-6) in der Leber, was im Mausmodell gezeigt werden konnte (Park et al., 2010).

1.2.6 Hämochromatose, Morbus Wilson, α -1-Antitrypsinmangel (A1ATD)

Die Hämochromatose ist eine durch eine Störung des Eisenstoffwechsels ausgelöste, verschiedene Organsysteme betreffende Stoffwechselerkrankung. Eisen wird dabei, vorwiegend genetisch determiniert, vermehrt über den Dünndarm aufgenommen und in Leber, Pankreas, Herz, Milz sowie den Gelenken und der Haut gespeichert. Viele Patienten weisen bei der Diagnosestellung eine Leberschädigung in Form einer Fibrose oder Zirrhose auf. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die hereditäre Hämochromatose das Risiko für ein HCC aufgrund einer fortgeschrittenen Leberschädigung um das 20- bis 200-fache erhöht. In 8 - 10% der Patienten mit einer hereditären Hämochromatose entwickelt sich ein HCC. Bis zu 45% der Todesfälle sind bei Hämochromatose auf ein HCC zurückzuführen (Kew, 2014a). Außerdem stellt sich zunehmend eine Koinzidenz zwischen dem metabolischen Syndrom und einer erhöhten Eisenspeicherung und eine dadurch geförderte Karzinogenese in den Blickpunkt der aktuellen Forschung (Kew, 2014b).

Der Morbus Wilson ist eine seltene (1:40.000) systemische Kupferspeicherkrankheit, die häufig mit einer Leberzellschädigung und einer Leberzirrhose einhergeht. Es gibt Fallberichte, in denen von einer erhöhten Zahl von HCC bei Patienten mit Morbus Wilson unterschiedlichen Alters ausgegangen wird (Iwadate et al., 2004; Xu and Hajdu, 2008). Eine aktuelle Studie von van Meer et al. aus den Niederlanden sieht jedoch kein erhöhtes Risiko in 130 untersuchten Fällen (van Meer et al., 2015).

Auch beim A1ATD ist die chronische Inflammation und die Leberzirrhose entscheidend für die Entwicklung eines HCC. Es herrschen jedoch unterschiedliche Meinungen zum Risiko. Eine Forschergruppe aus Belgrad um Topic et al. (2012) sieht im A1ATD „eine signifikante Risikoerhöhung für Leberzirrhose und HCC, unabhängig von Koinfektionen mit HBV oder HCV“. Sie vermuten, dass eine „Akkumulation von Polymeren im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen zur Schädigung der Leberzellen führt“ (Topic et al., 2012).

1.2.7 Autoimmune Lebererkrankungen (AIH, Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Primär billiäre Cholangitis (PBC))

Auch bei den autoimmunen Lebererkrankungen ist die Rate an HCC bei den Patienten erhöht, die eine Leberzirrhose entwickelt haben. Die PSC und die PBC sind selten mit einem HCC assoziiert, Fallberichte zeigen vor allem einen Zusammenhang zwischen einer erkrankungsbedingten Leberzirrhose und einer erhöhten Rate an HCC.

Wong et al. werteten 322 Patienten mit gesicherter AIH in einer retrospektiven Analyse aus. Sechs Patienten entwickelten ein HCC (459 Fälle pro 100.000 Patientenjahre). In einer Subgruppe betrachteten die Autoren die Patienten mit einer Leberzirrhose. Von diesen 50 Patienten entwickelten sechs ein HCC (1.920 Fälle pro 100.000 Patientenjahre). Alle sechs Patienten waren Frauen. Wong et al. kommen zu dem Schluss, dass HCC bei Patienten mit AIH selten sind. Entwickeln die Patienten eine Leberzirrhose, dann ist das Risiko jedoch vergleichbar mit dem von Patienten mit Zirrhose bei HBV, HCV oder alkoholtoxischer Genese (Wong et al., 2011). Auch Yeoman et al. kommen zu dem Schluss, dass eine Leberzirrhose bei einer AIH das Risiko für ein HCC erhöht. Bei der Untersuchung von 243 Patienten mit einer AIH fanden sie 15 Patienten mit einem HCC. Alle 15 Patienten hatten eine Typ-1-AIH. Die Autoren gehen hochgerechnet von 1.090 Patienten pro 100.000 Beobachtungsjahren aus, Männer und Frauen waren gleich häufig betroffen (6,1% zu 6,4%). Die Auftrittswahrscheinlichkeit eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose war mit 9,3% gegenüber 3,4% signifikant erhöht (Yeoman et al., 2008).

1.3 Diagnosestellung

1.3.1 Screening

Bei der Diagnose eines HCC nach Auftreten von Symptomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 0 - 10% (Greten et al., 2013). Eine kurative Behandlung ist nur in frühen Stadien des HCC erfolgversprechend. Patienten mit einem Risiko für ein HCC, also Patienten mit einer chronischen Virushepatitis oder einer Leberzirrhose, sollte dementsprechend eine Früherkennungsuntersuchung angeboten bzw. ermöglicht werden. Ökonomisch sinnvoll ist dies jedoch nur, sofern für den Patienten Therapieoptionen aufgrund der Leberfunktion (Child-Pugh <C) bestehen oder eine Aufnahme in ein Lebertransplantationsprogramm möglich ist.

Das am besten geeignete Verfahren zum Screening ist ein Ultraschall (US) des Abdomens, gegebenenfalls mit Kontrastmittel (Contrast enhanced Ultrasound / Kontrastverstärktes Ultraschall (CE-US)). Bei allen Risikopatienten (ASH oder NASH / NAFLD mit Zirrhose, Hepatitis C mit Leberparenchymschaden oder chronische Hepatitis B) ist die 6-monatige US-

Kontrolle empfohlen, um einen Tumor in möglichst frühem Stadium zu entdecken.

Bildgebungen wie Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) dienen vor allem der Sicherung der Diagnose, dem Staging und der Therapiekontrolle im Verlauf der Erkrankung.

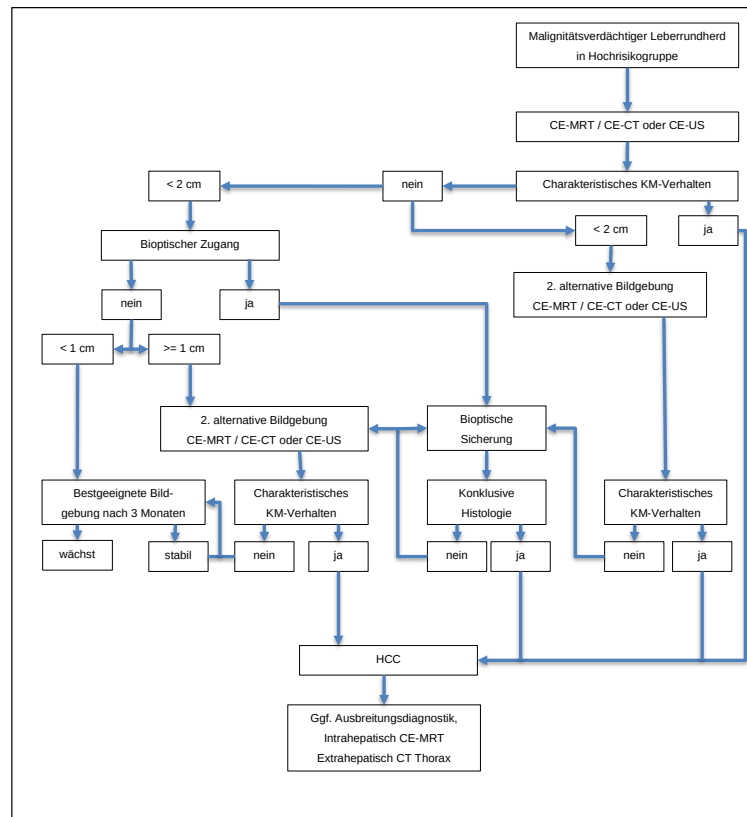


Abbildung 6: Nach Greten et al. (2013) - Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Lebertumören (Greten et al., 2013)

Die Bestimmung von Tumormarkern im Serum, z.B. von α -1-Fetoprotein (AFP), wird in den aktuellen Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) sowie der deutschen S3-Leitlinie nicht als Screening-Methode empfohlen, „Tumormarker im Serum sollen beim HCC aufgrund der geringen Spezifität nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden“ (Greten et al., 2013). Im klinischen Alltag werden sie als Ergänzung zur Bildgebung in der Überwachung von Risikopatienten eingesetzt. „Tumormarker können im Rahmen der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein“ (Greten et al., 2013). So sind hohe AFP-Werte $>300 - 400$ ng/ml sehr verdächtig. Die Höhe der Werte korreliert zwar nicht mit der Tumorausdehnung, hohe Werte bedeuten allerdings eine schlechte Prognose. Die Sensitivität beträgt 40 - 60%,

die Spezifität 70 - 90% (Flecken et al., 2012).

Sonografie

Die Sonografie ist ein kostengünstiges Verfahren zur Detektion eines HCC. Es eignet sich durch seine schnelle Verfügbarkeit, die fehlende Invasivität und Nebenwirkungsfreiheit als Screening-Verfahren und zur Langzeitkontrolle von chronischen Lebererkrankungen und Erkrankungen mit hohem Risiko für ein HCC. Moderne, hochauflösende Ultraschallgeräte sind in der Lage, Tumore ab einer Größe von 3 cm sicher zu detektieren. Als Nachteil kann die Geräte- und Untersucherabhängigkeit sowie physiologische Einschränkungen wie z.B. Adipositas und Anatomie und damit eine schlechte Darstellbarkeit genannt werden. Trotz technischer Innovationen hat sich die Sensitivität gerade in der zirrhotischen Leber in den letzten Jahren nicht deutlich verbessert (Lencioni et al., 2005).

CE-US genügt bei einem ausreichend geschulten Untersucher (DEGUM Stufe II) in Deutschland laut S3 Leitlinie auch zur Diagnose eines HCC. Sie ist gleichwertig zu anderen bildgebenden und kontrastmittelverstärkten Verfahren. Dafür wird das Kontrastmittelverhalten in der arteriellen Phase und das Auswaschen in einer detektierten Leberläsion sonographisch bewertet. Des Weiteren gibt auch die Darstellung einer Pfortaderthrombose, die mit US mit 100%-iger Spezifität durchführbar ist, einen HCC-Verdacht (Gretten et al., 2013).

Computertomografie

Die Auflösung des CT sowie die Technik haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert. Die Strahlendosis ist gesunken und die Auflösung in der Mehrzeilentechnik stark gestiegen. Durch die Zunahme der Geschwindigkeit der Schnittbilderzeugung sind hochauflösende Kontrastmittelsequenzen möglich, die eine Detektion auch von kleinen Herden (< 1 cm) und eine Diagnostik eines Karzinoms anhand des typischen Kontrastverhaltens eines HCC im mehrphasigen Scan (3 - 4 Phasen-Scan) möglich macht. Zur sicheren Detektion von Karzinomen wird einheitlich das kontrastmittelverstärkte CT empfohlen. Das typische Kontrastmittelverhalten in den Perfusionsphasen kann ab einer Tumorgöße von > 1 cm sicher detektiert werden (Gretten et al., 2013).

Magnetresonanztomografie

Wie die anderen bildgebenden Verfahren konnte auch das MRT in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt werden. Kontrastmittel auf Basis von Gadoliniumchelate können ohne die Strahlenbelastung oder die Gefahr einer Jodallergie bzw. thyreotoxischen Krise genau

wie im CT oder der Sonografie zum Einsatz kommen, um das spezifische Verhalten der Kontrastmittelaufnahme und das folgende wash out bei HCC-Tumoren als diagnostisches Mittel zu nutzen (Greten et al., 2013).

Labordiagnostik

In der Vergangenheit waren mehrere labordiagnostische Marker für das HCC in der Diskussion. Glypikan 3, α -Fukosidase, AFP, Des- γ -Carboxyprothrombin (DCP) sowie das Verhältnis zwischen glykosyliertem AFP und Gesamt-AFP. Bis auf die AFP-Diagnostik, die in den deutschen Leitlinien als Verlaufsparemeter sowie als zusätzlichem prognostischen Faktor als Ergänzung zum US genannt wird, hat sich keiner der Marker in der Diagnose eines HCC durchsetzen können (Greten et al., 2013).

1.4 Klassifikationen und Scores

Klassifikations- und Stagingssysteme dienen der Prognoseabschätzung und Therapieplanung der Lebererkrankungen. Dabei greifen bei der Therapie des HCC verschiedene Systeme ineinander. Das aktuell gebräuchlichste Klassifikationssystem ist der Barcelona Clinic Liver Cancer Score (BCLC). Es basiert auf zwei weiteren Scores, dem Performance Status (PS) der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) sowie dem Child-Pugh-Score, die im Folgenden erläutert werden.

1.4.1 ECOG

Tabelle 1: ECOG-Score modifiziert nach Oken et al. (1982)

ECOG	Beschreibung
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Der PS-ECOG ist ein Index zur Operationalisierung und Standardisierung der Einschätzung der Lebensqualität, der parallel zum Karnofsky Performance Status (PST) eine symptombezogene Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen quantifiziert. Mit dem ECOG wird versucht, eine Prognose der Erkrankung und die Therapiefähigkeit abzuschätzen. Bei überwiegend bettlägerigen / immobilen Patienten mit einem ECOG von 3 - 4 ist eher mit Komplikationen und fehlendem Benefit zu rechnen.

1.4.2 Child-Pugh

Der Child-Pugh-Score ist eine Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose und zur Prognoseabschätzung vor Operationen der Patienten. 1964 wurden die Child-Pugh-Kriterien von Child und Turcotte publiziert. 1972 wurden sie von Pugh überarbeitet. Anhand von fünf Kriterien (Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, International Normalized Ratio, Aszites, hepatische Enzephalopathie) erhält der Patient zwischen 1 bis 3 Punkte pro Kriterium, sodass eine Gesamtpunktzahl von 5 bis maximal 15 Punkte erreicht werden kann.

Tabelle 2: Child-Pugh-Kriterien

Child-Pugh	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (gesamt) (mg dl ⁻¹)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumin (mg dl ⁻¹)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7 - 2,2	> 2,2
Aszites	Keiner	leicht	mittelgradig
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium III-IV

Tabelle 3: Überlebenszeiten nach Child-Pugh-Stadien

Child-Pugh Stadien	1-Jahres-Überlebensraten	5-Jahres-Überlebensraten	10-Jahres-Überlebensraten	Perioperative Mortalität
5 - 6 A	84%	44%	27%	10%
7 - 9 B	62%	20%	10%	30%
10 - 15 C	42%	21%	0%	82%

1.4.3 BCLC

Das BCLC Staging System ist der im Moment am weitesten verbreitete Score zur Einschätzung der Prognose und Therapieplanung bei Patienten mit HCC. Es wird in den aktuellen

European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinien 2018 sowie den deutschen S3-Leitlinien empfohlen (Galle et al., 2018; Greten et al., 2013). BCLC berücksichtigt Variablen zur Tumorausdehnung (Anzahl, Größe, Gefäßinvasion, Lymphknoten- und Fernmetastasen) und Leberfunktion (Child-Pugh). Zusätzlich bezieht es den klinischen Patientenstatus (ECOG) sowie tumorbedingte Allgemeinsymptome mit ein. Das System unterscheidet Patienten mit einem Frühkarzinom (Early Stage, BCLC 0 und A), die von einer aggressiven Therapie mit kurativem Ansatz profitieren, von Patienten mit Zwischenstadium (Intermediate Stage, BCLC B) und fortgeschrittenem Stadium (Advanced Stage, BCLC C), die von einer palliativen Therapie zur Lebensverlängerung profitieren, sowie von Patienten, die nur noch symptomorientiert behandelt werden (Terminal Stage, BCLC D).

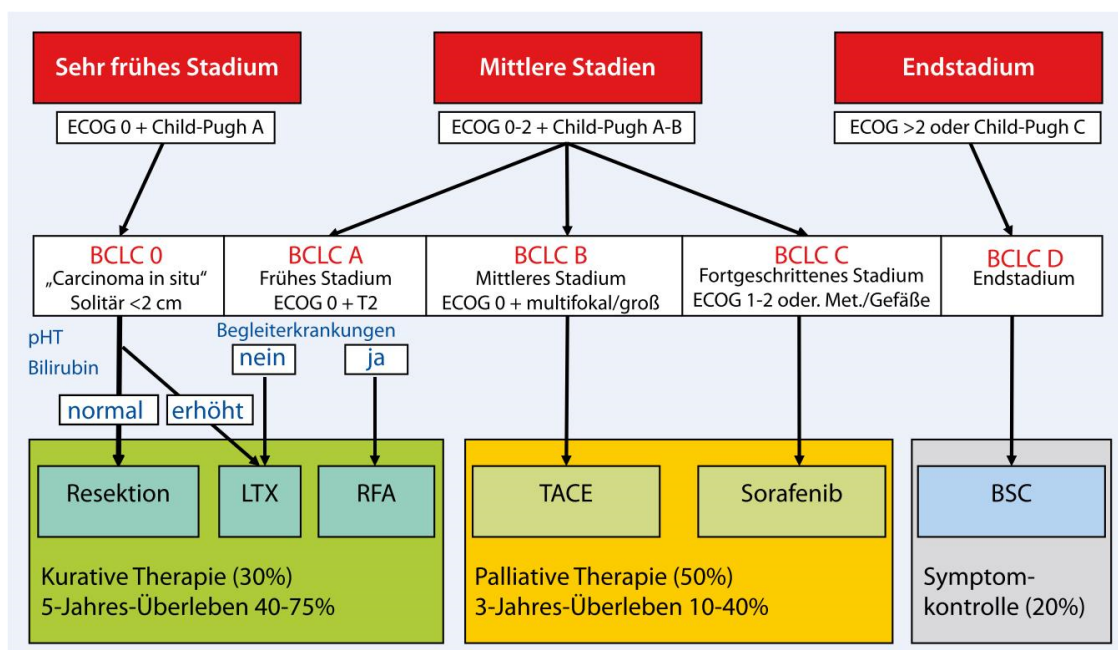


Abbildung 7: Systemtherapie des Leberzellkarzinoms (Wege and Arnold, 2012)

Patienten mit adäquater Leberfunktion (Child-Pugh A - B) mit einem Knoten oder drei Knoten je ≤ 3 cm Durchmesser werden als BCLC A eingestuft. Von dem Early Stage wird das Very Early Stage (BCLC 0) mit einem einzelnen Knoten < 2 cm Durchmesser bei Child-Pugh A abgegrenzt. Sollte der Tumor nicht resektabel sein, wird wie bei BCLC A eine kurative Behandlung mittels Lebertransplantation oder RFA angestrebt (5-Jahres-Überleben 50 – 75%). Patienten mit multinodulärem HCC und guter Leberfunktion (Child-Pugh A-B) ohne Symptome (PST 0) und ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasen (M0, N0) werden als BCLC B gewertet. Durch eine palliative Behandlung mit einer Transarteriellen Chemoembo-

lisation (TACE) kann ihr Überleben im Mittel von 16 auf 20 - 24 Monate gesteigert werden (Wege and Arnold, 2012; Greten et al., 2013).

1.4.4 Model for End-stage Liver Disease (MELD)

Der MELD-Score ist ein Berechnungsmodell zur Stadieneinteilung des Schweregrads einer Lebererkrankung. 2002 wurde er eingeführt, um Patienten mit schwergradigen Leberschäden zu selektieren und ein Ranking zur Organvergabe nach Dringlichkeit zu ermöglichen. Die Berechnung des MELD-Scores stützt sich auf evaluiert zuverlässige Laborparameter (Bilirubin, Kreatinin, INR), die eine 3-Monatsmortalität vorhersagen.

$$MELDScore = 10 \times (0,957 \times \ln(Kreatinin) + 0,378 \times \ln(Bilirubin) + 1,12 \times \ln(INR) + 0,643)$$

Der MELD-Score kann Werte zwischen 6 (leichte Leberfunktionseinschränkung) und 40 (schwerwiegende Leberfunktionsstörung) annehmen. Wiesner et al. zeigten 2003, dass Patienten mit einem MELD-Score von < 9 eine 3-Monats-Mortalitätsrate von 1,9% haben. Bei Patienten mit einem MELD-Score von 40 liegt sie bei 71,3% (Wiesner et al., 2003).

1.5 Therapieverfahren

In Europa und den USA ist der BCLC-Score als Stagingssystem auch zur Wahl des Therapieverfahrens etabliert. Kurative Therapien werden bis zum Stadium BCLC A eingesetzt, wobei eine Lebertransplantation (LTX) als kurative Therapie bei fehlenden Kontraindikationen auch in den anderen Stadien möglich ist. Zu den kurativen Therapien zählen die Resektion des Tumors, die LTX und die RFA. 30% der Fälle können kurativ behandelt werden. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei 40 – 75%. Ab Stadium BCLC B kommt als palliatives lokales Therapieverfahren die TACE zum Einsatz, im fortgeschrittenen Stadium BCLC C die systemische Therapie. 50% der Fälle werden palliativ behandelt, das 3-Jahres-Überleben liegt bei 10 – 40%. Patienten im BCLC Stadium D (Endstadium) werden symptomatisch behandelt (siehe Abb. 7: Systemtherapie des Leberzellkarzinoms).

1.5.1 Resektion und kurative Verfahren

Je nach Ausbreitung des Tumors sind Verfahren zur Segmentresektion, Lobektomie oder Hemihepatektomie etabliert. Vor allem Patienten mit singulärem Herd profitieren von diesen

Verfahren. Ausgedehntere Resektionen bis zu zwei Segmente können bei einer zirrrosefreien Leber ohne klinisch relevanter portaler Hypertension auch bei Child-Pugh B durchgeführt werden. Bei großen Tumoren muss die postoperative Leberfunktion abgeschätzt werden. In einer gesunden Leber reichen 25 – 30% des Leberparenchyms funktionell aus. Bei Child-Pugh A sind mindestens 40% erforderlich" (Greten et al., 2013).

Im BCLC A-Stadium bei ausreichend guter Leberfunktion, allerdings mit Kontraindikationen zur LTX, kommt die Ablation (RFA, Mikrowellenablation (MWA)) als Alternative zur Resektion bei zentral liegenden Herden < 5 cm zum Einsatz. Ein Vorteil dieser Methoden wird zurzeit nur für kleinere Tumore (< 3 cm) in einigen kleineren Studien belegt (Cabibbo et al., 2013).

Lebertransplantation

Die LTX stellt vor allem bei Patienten mit einer Leberzirrhose ein kuratives Verfahren dar. Der Tumor wird in toto reseziert, auch multiple Tumoren können entfernt werden, und die Leberfunktion ist wiederhergestellt. Patienten, die anhand der Mailand-Kriterien für eine Lebertransplantation in einem Lebertransplantationszentrum in Frage kommen, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 70% (Greten et al., 2013).

Ablation (RFA, MWA)

Bei der RFA wird mithilfe eines bildgebenen Verfahrens (Sonografie, CT) eine Elektrode im Bereich des Tumors platziert. Über eine Frequenz von 450 – 500 Hz wird das Tumorgewebe thermisch mit Temperaturen von 45 – 100 °C destruiert. Insgesamt ist das Verfahren relativ komplikationsarm. Koda et al. (2012) zeigten in einer Studie an 13.282 Patienten, dass bei genügend Expertise die Anzahl der tödlich verlaufenden Komplikationen mit 0,038% äußerst gering ist. Die RFA kann nach den S3-Leitlinien als „Bridge to Transplant“-Verfahren in Erwägung gezogen werden (Greten et al., 2013). Dieses Verfahren kann auch intraoperativ im Resektionsbett oder unter Sicht bei kleineren Satellitenherden oder intrahepatischen Metastasen angewendet werden.

Die MWA funktioniert analog zur RFA, jedoch mit Frequenzen im Mikrowellenbereich (915 – 2.450 MHz), die Wassermoleküle zum Schwingen anregen und dadurch ebenfalls Temperaturen von 45 – 100 °C im zu destruierenden Tumorgewebe erzeugen.

1.5.2 Transarterielle Verfahren

Zu den transarteriellen Verfahren zählen die Selektive interne Radiotherapie (SIRT) sowie die TACE. Diese Verfahren werden palliativ auch bei vorhandener Leberzirrhose eingesetzt.

SIRT

Bei der SIRT werden β -strahlende Mikrosphären via Katheterverfahren in den Tumor eingebracht. Diese Yttrium-90-haltigen Mikrosphären bestrahlen selektiv in Form einer Brachytherapie das Tumorgewebe (Hsieh et al., 2016). Die S3-Leitlinie gibt aktuell keine Therapieempfehlung, sodass sie zurzeit nur in Studien oder nach Einzelfallentscheidung zum Einsatz kommt.

TACE

Das HCC ist radiologisch von anderen Entitäten durch sein Kontrasmittelverhalten gut zu unterscheiden. Es wird in der Regel durch arterielle Gefäße versorgt. Zunächst zeigt sich eine früharterielle Hyperperfusion, in der zweiten Phase ein zügiges wash out. Nach Demaskierung des Tumors kann nun mittels Katheterverfahren das Tumorgewebe selektiv aufgesucht, die arteriellen Gefäße mittels Embolisat (Lipiodol oder abbaubare, mit Zytostatikum versetzte Mikrosphären (DC-Beads)) verschlossen und damit die Tumorperfusion reduziert oder unterbunden werden. Zusätzlich wird häufig lokoregionär ein Zytostatikum über die Arteria hepatica bzw., falls technisch möglich, selektiv über einen Tumorfeeder injiziert (Doxorubicin, Cisplatin oder Mytomycin C). Die lokale Applikation des Zytostatikums und die Unterbindung der Perfusion führt zu hohen lokoregionären Zytostatikadosen mit langer Verweildauer und damit zu Tumornekrose / -hypoxie (Stuart, 2003). Das Verfahren hat regionale und systemische Nebenwirkungen, wird im Allgemeinen jedoch gut vertragen. Am häufigsten kommt es postinterventionell durch Nekrose der Hepatozyten und der Tumorzellen, zu einem Postembolisierungssyndrom mit Fieber, Bauchschmerzen und Erbrechen, sehr selten zu einer Bakteriämie, Pneumonie, Nieren- oder Leberversagen (Yuen et al., 2003; Stuart, 2003). Die TACE wird palliativ zur Tumorkontrolle bei nicht resektablem HCC, neoadjuvant zum Downsizing (Bridging) vor kurativer, chirurgischer Intervention (Resektion, LTX) oder symptomatisch bei Schmerzen oder Blutungen eingesetzt (Greten et al., 2013, 2008). Im BCLC B Stadium (3-Jahres Überleben von 10 – 40%) wird die TACE in palliativer Intention eingesetzt, wenn eine kurative Therapie nicht mehr aussichtsreich ist. Durch die TACE wird die Überlebenszeit bei Patienten mit nicht bzw. leichtgradig eingeschränkter Leberfunktion um sechs bis zehn Monate verlängert. Lo et al. zeigten, dass Patienten mit Child-Pugh-Stadium C

keinen Überlebenszeitgewinn hatten (Llovet et al., 2002; Lo et al., 2002). Die Verlängerung der Überlebenszeit durch die TACE ist von mehreren Faktoren abhängig. Das Tumorstadium, die Größe und Ausdehnung, der Tumortyp (nodulär vs. infiltrativ) und der Grad der Leberzirrhose und Angioinvasion sind entscheidend für das Ansprechen auf die TACE (Huppert et al., 2004). Die lokale Applikation der viskösen Chemotherapeutika und die anschließende Embolisation der zuführenden Gefäße zeigen in Studien ein radiologisches Ansprechen (Partial response (PR)) von 15 – 55% und verzögern das Tumorwachstum signifikant (Llovet et al., 2003).

1.5.3 Systemische Therapie

Chemotherapie

Das HCC exprimiert häufig p-Glykoproteine, Glutathion-S-Transferasen, Hitzeschockproteine und weist Mutationen in p53 auf. Dadurch gilt es allgemein als sehr resistent gegenüber einer klassischen Chemotherapie. Die Chemotherapie als Option beim HCC ist in Phase-II-Studien und Phase-III-Studien mit verschiedenen Zytostatikaregimen getestet worden. Bisher konnten keine erfolversprechenden Therapien identifiziert werden. Studien zur Chemotherapie beim HCC sind schwierig, da die meisten Patienten durch ihre Leberfunktion und ihren Allgemeinzustand die Therapien schlecht tolerieren und häufig aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Es zeigt sich außerdem, dass eine systemische Chemotherapie eine verminderte Wirksamkeit in einer zirrhotisch umgebauten Leber hat. Das weiterhin am häufigsten eingesetzte und am besten untersuchte Chemotherapeutikum ist Doxorubicin.

Doxorubicin

Doxorubicin ist das weltweit am meisten eingesetzte Chemotherapeutikum. Seine Wirksamkeit beim HCC ist am besten untersucht. Diese korreliert mit der eingesetzten Dosis. Allerdings zeigt sich für Doxorubicin in kontrollierten Studien zur Monotherapie nur ein geringes Ansprechen und eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit. Einige Phase-III-Studien zeigen im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika höhere Ansprechraten, jedoch keine Verlängerung der Überlebenszeit (Yeo et al., 2005; Gish et al., 2007). Doxorubicin wird zur Systemtherapie des fortgeschrittenen HCC daher nicht mehr empfohlen.

Targeted-Therapie

Zur Behandlung von einigen Tumorentitäten stehen seit einigen Jahren zielgerichtete (targeted) Medikamente zur Verfügung. Diese greifen in den Tumorstoffwechsel und seine Signal-

kaskade an verschiedenen Angriffspunkten ein und verlangsamen oder verhindern damit das Tumorwachstum.

Erstlinien- und Zweitlinien-Systemtherapie (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib)

Sorafenib ist ein im März 2008 in Deutschland zugelassener Multikinaseinhibitor zur Erstlinientherapie des HCC. Sorafenib wirkt auf Tumorproliferation und Angiogenese. Angriffspunkte auf Tumorzellen sind unter anderem RAF-, Serin- und Threoninkinasen sowie Tyrosinkinasen (Flt-3, Kit, Ret, Vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) sowie Platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFR)). Für Sorafenib ist eine Wirksamkeit bei diversen Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom (RCC), HCC und dem Schilddrüsenkarzinom sowie bei der akuten myeloischen Leukämie (AML), dem Melanom, dem Ovarialkarzinom, dem Sarkom, dem Pankreaskarzinom und der Kolorektalneoplasie nachgewiesen. In Deutschland ist Sorafenib zur Behandlung des HCC zugelassen. 2008 konnte in der SHARP-Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von 7,9 auf 10,7 Monaten verglichen mit Placebo gezeigt werden. Die Time-to-tumor-progression (TTP) verlängert sich von 2,8 Monaten auf 5,5 Monate (Llovet Josep M. et al., 2008). Sorafenib ist inzwischen der Standard der systemischen Erstlinientherapie im fortgeschrittenem (BCLC C) Stadium bei erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) (von Felden et al., 2016). Bruix et al. zeigten des Weiteren, dass die Wirkung von Sorafenib nicht vom laborchemischen Leberstatus abhängig ist. Die Transaminasen ALT und AST sowie das Bilirubin hatten keinen Einfluss auf das Outcome (Bruix et al., 2012). Seit 2016 wurden weitere Medikamente in der Zweitlinientherapie zugelassen bzw. überzeugten in Studien für die Erstlinien- und Zweitlinientherapie. Lenvatinib (Erstlinientherapie), ein Tyrosinkinaseinhibitor, zeigte im Vergleich mit Sorafenib in einer Phase-III-Studie gleiche mediane Gesamtüberlebensraten (13,6 Monate vs. 12,3 Monate). Ausschlusskriterien sind jedoch ein Tumorwachstum in mehr als 50% des Lebergewebes, Pfortaderinfiltration sowie eine schlechte Leberfunktion (Child-Pugh >A). In der Zweitlinientherapie nach Sorafenib überzeugten Regorafenib und Cabozantinib in aktuellen Studien. Regorafenib ist ebenfalls ein Tyrosinkinaseinhibitor und darf ausschließlich bei Progress nach Sorafenib und Toleranz von Sorafenib eingesetzt werden. Cabozantinib hingegen ist auch für die Anwendung nach Abbruch der Sorafenibtherapie aufgrund von Toxizität empfohlen (Wege and Schulze, 2018).

1.6 HCC-Therapieablauf bei BCLC-C Patienten am UKE

Nach interdisziplinärer Bewertung im Tumorboard erhalten einige Patienten entgegen der Leitlinie eine TACE zusätzlich zur Systemtherapie. Voraussetzung dafür ist z.B. eine limitierte extrahepatische Tumorlast, eine gute Leberfunktion und sehr gut hypervaskularisierte intrahepatische Herde.

1.7 Arbeitshypothese und Fragestellung

Patienten mit fortgeschrittenem HCC (BCLC C) haben eine sehr geringe Lebenserwartung. Bedingt durch Tumorgröße und -ausdehnung sowie Einschränkung der Leberfunktion stehen kurative Ansätze für diese Patienten zurzeit nicht zur Verfügung. Inzwischen ist eine lebensverlängernde, palliative, systemische Therapie mit Sorafenib und weiteren Substanzen (Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib) verfügbar. Das Ziel dieser Arbeit ist, zu ermitteln, ob ausgewählte Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC (BCLC C) von einer Kombinationstherapie mit Sorafenib und fortgeführter TACE ohne Erhöhung der Nebenwirkungen profitieren. Diese retrospektive wissenschaftliche Auswertung untersucht die Hypothese, dass eine zusätzliche TACE bei Patienten im BCLC C, die bereits Sorafenib als Systemtherapie erhalten, die Prognose verbessert. Diese Hypothese war die Basis für Einzelfallentscheidungen zur Durchführung dieser Kombinationstherapie. Patienten mit einem HCC werden gemäß Leitlinie im intermediären Stadium (BCLC B) mit einer TACE behandelt. Dieses Verfahren wird am UKE bei ca. 50 Patienten pro Jahr mit wiederholten Behandlungen alle 2-3 Monate eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung war die Wirksamkeit der TACE bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium (BCLC C) zur lokalen Tumorkontrolle bei gleichzeitiger systemischer Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib nicht ausreichend untersucht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Datenerhebung

Die Daten, die für diese Arbeit erhoben wurden, wurden aus zwei Promotionsarbeiten kombiniert. Die Auswertung der Daten und die Diskussion der Ergebnisse erfolgte jeweils getrennt für zwei unterschiedliche Fragestellungen. Im folgenden Teil wird daher im Rahmen der Datenerhebung von „wir“ gesprochen.

2.1.1 Studiendesign

Für die vorliegende Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von in der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) zwischen dem 1. November 2007, dem Beginn des Einsatzes von Sorafenib als systemische Therapie bei Patienten mit einem HCC am UKE, und dem 31. Dezember 2010 stationär behandelten Patienten durchgeführt. Die Datenerhebung wurde über Ende 2010 hinaus fortgeführt, um den vollständigen Verlauf der palliativ behandelten Patienten zu erfassen. Eingeschlossen wurden 236 Patienten, die mindestens eine stationäre TACE erhalten haben. Ausgewertet wurden sowohl Papier- als auch elektronische Akten des klinischen Dokumentationssystems. Soarian® ist ein Klinisches Informationssystem (KIS) der Firma Siemens (heute Cerner), welches als Arbeitsplatzsystem am UKE 2009 eingeführt wurde. Alle Patientendokumente, Befunde, Laborwerte, Konsile und externe Daten werden seit Einführung als elektronische Patientenakte archiviert. Aus der Zeit vor 2009 existieren zusätzlich Papierakten, welche noch nicht in das KIS überführt wurden. Zudem existierten teilweise Daten im vorherigen Befunddokumentationssystem iXServe®. Diese Akten wurden ebenfalls ausgewertet. Die patientenbezogenen Daten und prognostischen Parameter wurden zur retrospektiven Auswertung zunächst pseudonymisiert in eine eigene Access-Datenbank übernommen. Die Datenauswertung erfolgte dann nach Anonymisierung der Daten.

2.1.2 Datenerhebung

Die Patientenauswahl erfolgte basierend auf definierten ICD-10-Schlüsselnummern und OPS-Prozedurenschlüsseln aus dem Medizincontrolling. Abgefragt wurden alle Patienten, die mit der Hauptdiagnose HCC (ICD-10: C22.0) im Untersuchungszeitraum vom 01. November 2007 bis zum 31. Dezember 2010 in der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE mindestens eine TACE erhalten haben. Die abgefragten OPS-Prozedurenschlüssel waren für die herkömmliche TACE unter Verwendung eines Doxorubicin / Lipiodol-Gemisches: 3-604, 3-608, 8-836.9a, 8-83b.2x und für TACE mit DC-Beads: 3-604, 3-608, 8-836.ka, 8-83b.10. Wir erhielten eine Liste mit 236 Fallnummern, anhand derer wir die Patientendaten, Daten zur Ätiologie, zum Verlauf, radiologische Befunde, Sorafenibtherapie und Laborwerte in den vorhandenen Patientenakten finden und mit einer Laufnummer pseudonymisiert in unsere Datenbank übernehmen konnten. Die Analyse der Daten erfolgte dann anonymisiert entsprechend §12 des Hamburgischen Krankenhausgesetzes.

2.1.3 Patientenkollektiv

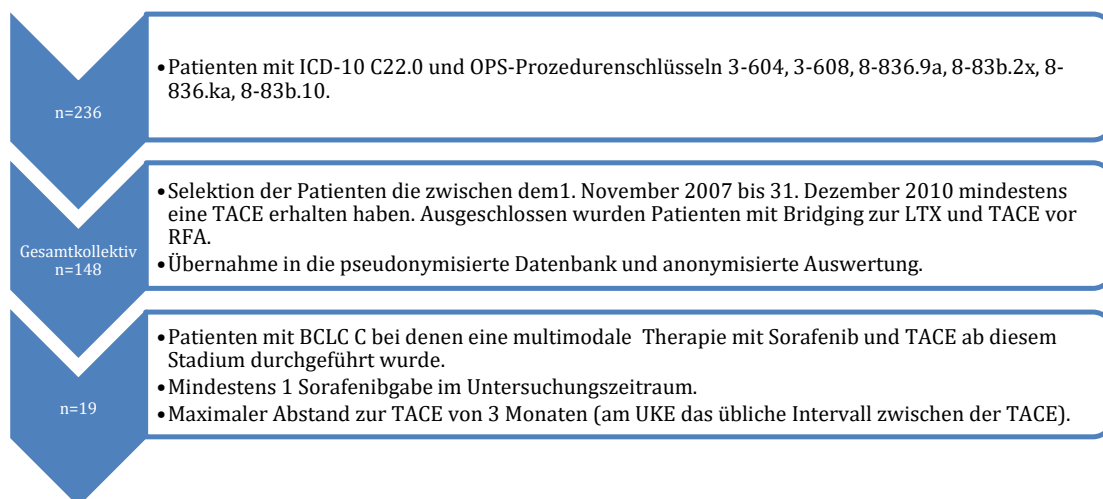


Abbildung 8: Auswahl des Studienkollektivs

Für die vorliegende Fragestellung wurden von den 236 Patienten mit Diagnose HCC und Behandlung am UKE 148 Patienten in die Datenbank aufgenommen, die mindestens eine TACE als palliative Behandlung innerhalb des Untersuchungszeitraums (1. November 2007 bis 31. Dezember 2010) erhalten haben. Aus diesem Gesamtkollektiv selektierten wir alle Patienten mit einem HCC im fortgeschrittenen Stadium (BCLC C), die im Untersuchungszeit-

raum innerhalb von 3 Monaten vor oder nach TACE mindestens eine Dosis Sorafenib erhalten haben (n=19). Dies erfolgte in Einzelfalluntersuchungen durch separate Sichtung der Patientenakten.

2.2 Datenbank und Datenschutz

Als Datenbank haben wir eine Microsoft Access 2007 Datenbank zur strukturierten Eingabe der Patientendaten in eine selbst erstellte Eingabemaske genutzt. Über mehrere Reiter wurden verschiedene Parameter abgefragt. Der Aufbau der Datenbank ist dem Behandlungsschema von HCC-Patienten am UKE angepasst. Für alle Patienten wurde ein Stammbblatt angelegt. Um §3a des Bundesdatenschutzgesetzes gerecht zu werden, wurde der Name des Patienten durch eine Nummer (Laufnummer) ersetzt und das Geburtsdatum nur mit Monat und Jahr angegeben. Eine Zuordnung der erhobenen Daten zu den Patienten ist nach abschließender Anonymisierung vor der Datenauswertung nicht mehr möglich. Zusätzlich zur Laufnummer und dem gekürzten Geburtsdatum wurde das Geschlecht, das Datum der Diagnosestellung der Lebererkrankung sowie der Diagnosestellung des Tumors, die Art der Diagnosesicherung des Tumors und das histologische Ergebnis, das Datum der letzten Visite (Follow up), das Todesdatum (Follow up) sowie die Ätiologie (HBV, HCV, Alkohol, PBC, PSC, AIH, Hämochromatose) eingegeben. Auf weiteren Abfrageseiten wurden Daten zu den TACE-Behandlungen (Datum der TACE, Art der Versorgung, Form der TACE, Doxorubicin-Dosis, Lipiodol-Dosis, DC-Beads, perioperative und postoperative Komplikationen, versorgte Leberherde, Größe der PVA-Partikel) abgefragt. Die Auswertung der erfassten Daten erfolgte nach §12 des Hamburgischen Krankenhausgesetzes.

2.3 Endpunkte

Als primären Endpunkt der Studie haben wir den Tod des Patienten vor dem 31.12.2012 (2 Jahre nach Ende des Studienzeitraums, Nachbeobachtungszeitraum länger als medianes Überleben unter Sorafenibtherapie (10,7 Monate SHARP-Studie (Llovet Josep M. et al., 2008))) betrachtet.

Als sekundären Endpunkt betrachteten wir das Auftreten von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).

Patienten, die zum Stichtag noch lebten, gelten als Langzeitüberlebende. Sie wurden als Einzelfälle nachbeobachtet.

Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtungszeit nicht weiter in unseren klinischen Dokumentationssystemen geführt wurden (Lost to Follow up), wurden als solche markiert.

Es fand im Nachgang außerhalb des Nachbeobachtungszeitraums eine Recherche (beim behandelnden Hausarzt) über den Verbleib des Patienten statt. Valide Todeszeitpunkte wurden nachgetragen wenn die Behandlung abgebrochen, d.h. nicht in einem anderen Zentrum fortgeführt wurde.

2.3.1 Statistische Auswertung

Zur Analyse der gewonnenen Daten wurden IBM SPSS Statistics 22® und Microsoft Excel® 2010 und 2016 genutzt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe deskriptiver Statistik und Überlebenszeitberechnung nach Kaplan-Meier.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Für den Untersuchungszeitraum Oktober 2007 bis Dezember 2010 (39 Monate) wurden 148 Patienten in unserer Datenbank ausgewertet. Das Gesamtkollektiv besteht aus 127 Männern und 21 Frauen. Das mittlere Alter bei Tumordiagnose lag bei 141 Patienten bei 67,9 Jahren (m: 67,8 Jahre; w: 68,7 Jahre), im Median bei 68,4 Jahren (m: 68,2 Jahre; w: 69,9 Jahre). Bei 7 Patienten lag kein definitives Datum für eine Tumordiagnose vor, da die Diagnose extern gestellt und nicht ausreichend dokumentiert wurde. Das Alter bei Therapiebeginn lag im Mittel / Median bei 68,0 / 68,6 Jahren (m: 67,8 / 68,4 Jahre; w: 69,0 / 70,0 Jahre).

Tabelle 4: Alter bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv (Jahre)

	N	Median	Minimum	Maximum	Maximum
Alter (Jahre)	141	68,4	37,3	88,7	67,9
Tumordia- gnose					
m / w	120 / 21	68,2 / 69,9	37,3 / 39,4	88,7 / 87,4	67,8 / 68,7
Alter (Jahre)	148	68,6	37,3	88,8	68,0
Therapiebe- ginn					
m / w	127 / 21	68,4 / 70	37,3 / 39,6	88,8 / 87,5	67,8 / 69,0

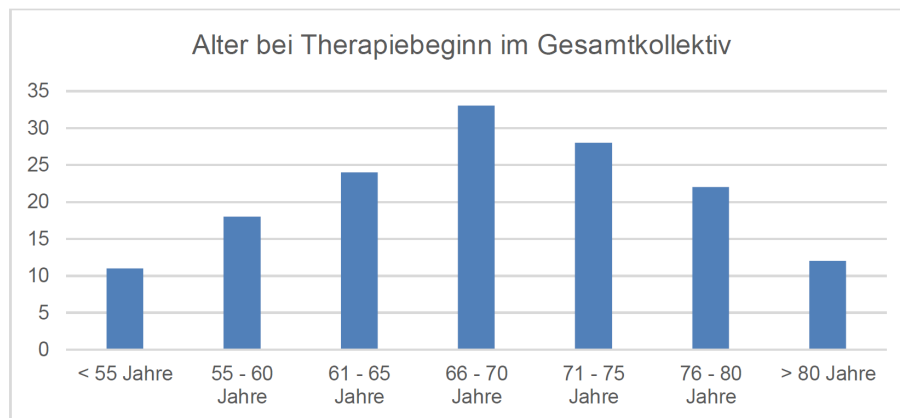


Abbildung 9: Alter bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv (Jahre)

3.2 Studiengruppe

3.2.1 Geschlecht

Wir identifizierten 19 Patienten, 3 Frauen und 16 Männer, die im BCLC Stadium C mit Sorafenib und TACE parallel behandelt wurden.

3.2.2 Alter

Das mittlere Alter bei Therapiebeginn lag in dieser Gruppe bei 64,2 Jahren (m: 63,5 Jahre; w: 67,1 Jahre), Median 66,2 Jahre. Der jüngste Patient war zum Therapiebeginn 37,3 Jahre, der älteste Patient 77,1 Jahre alt.

Tabelle 5: Alter bei Therapiebeginn im Studienkollektiv (Jahre)

	N	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter (Jahre)	19	66,1	37,2	76,5	63,8
Tumordiagnose					
m / w	16 / 3	65,2 / 66,8	37,2 / 57,2	76,4 / 76,0	63,3 / 66,7
Alter (Jahre)	19	66,2	37,3	77,1	64,2
Therapiebeginn					
m / w	16 / 3	65,2 / 66,8	37,3 / 57,3	76,6 / 77,0	63,5 / 67,1

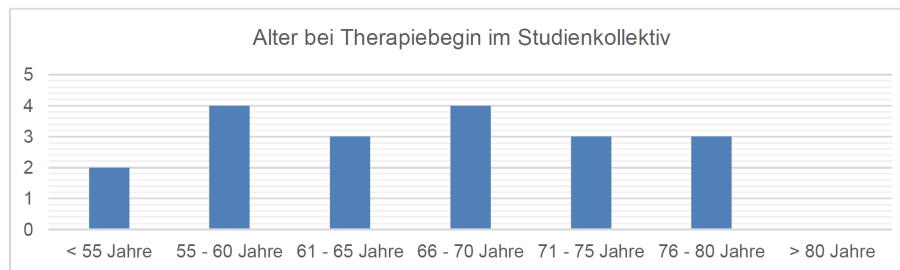


Abbildung 10: Alter bei Therapiebeginn im Studienkollektiv (Jahre)

3.2.3 Ätiologie

In zehn Fällen konnte bei den Patienten eine HBV- oder HCV-Infektion nachgewiesen werden oder die Infektion war bekannt ([m / w] HBV: 4 / 0; HCV: 2 / 2; HBV+HCV: 2 / 0). Bei drei dieser Patienten kam eine nutritiv-toxische Komponente (Alkohol) hinzu ([m / w] HBV+Alkohol: 2 / 0; HCV+Alkohol: 0 / 1). Fünf Patienten entwickelten ein HCC bei übermäßigem Alkoholkonsum ohne weitere Kofaktoren ([m / w]: 4 / 1). Zwei Patienten hatten eine NASH ([m / w]: 2 / 0). Ein Patient hatte ein Adenom der Leber ([m / w]: 1 / 0). Bei einem männlichen Patienten war die Ätiologie nicht bekannt. Dieser zeigte keine Leberzirrhose, es gab keinen Virusnachweis, ebenso keine ASH / NASH und keine Autoimmun- oder Speichererkrankungen.

Tabelle 6: Ätiologie der Lebererkrankung (Mehrfachnennungen möglich)

N=19	Männlich		Weiblich		Gesamt	
Alkohol	5	26%	2	11%	7	37%
HCV	4	21%	2	11%	6	32%
HBV	5	26%	0	0%	5	26%
Fettleber	2	11%	0	0%	2	11%
Kryptogene Leberzirrhose	1	5%	0	0%	1	5%
Unbekannt (keine Zirrhose)	1	5%	0	0%	1	5%
Adenom der Leber	1	5%	0	0%	1	5%

3.2.4 Zirrhose

Bei 15 Patienten lag bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose vor ([m / w]: 12 / 3). Bei zwei Patienten ([m / w]: 2 / 0) gab es keinen Nachweis. Bei allen Patienten mit einer HCV-Infektion wurde auch eine Leberzirrhose nachgewiesen. Vier von fünf Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum hatten ebenfalls eine Leberzirrhose. Der fünfte Patient zeigte trotz erhöhtem Alko-

holkonsum ohne Kofaktoren bei HCC keine Veränderung des Leberenchyms und keine Einschränkung der Leberfunktion. Bei einem männlichen Patienten konnte keine Ursache für die nachgewiesene Leberzirrhose gefunden werden.

3.2.5 Zirrhosestadium

Die Leberfunktion der Patienten war überwiegend nur wenig eingeschränkt. Von den 19 Patienten hatten zwei Patienten keine Leberzirrhose und Einschränkung der Leberfunktion. 16 Patienten ([m / w]: 13 / 3) hatten eine geringe Einschränkung (Child-Pugh A). Ein Patient zeigte eine mittelgradig reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B, 7 Punkte bei Aszites). Patienten im Stadium Child-Pugh C wären mit BCLC D klassifiziert worden und sind somit nicht im Studienkollektiv.

Tabelle 7: Verteilung der Child-Pugh-Stadien im Studienkollektiv

Stadium	m (n)	w (n)	Gesamt (n)
Keine Zirrhose	2	0	2
A	13	3	16
B (7 Punkte)	1	0	1

Von 14 Patienten lagen durchgehend Laborwerte vor. Sie hatten eine gute bis mittlere Leberfunktion bei einem MELD-Score von 7 im Mittel, Median 7,17. Bei Therapiestart hatten diese Patienten ein Bilirubin von 1.164 mg dl^{-1} / 0.80 mg dl^{-1} [0.30 mg dl^{-1} / 3.2 mg dl^{-1}] (Mittelwert / Median [min / max]). Der INR betrug $1,13$ / $1,15$ [$0,95$ / $1,27$] (Mittelwert / Median [min / max]) und das Serumkreatinin 0.99 mg dl^{-1} / 1.00 mg dl^{-1} [0.60 mg dl^{-1} / 1.51 mg dl^{-1}] (Mittelwert / Median [min / max]).

Tabelle 8: Laborwerte bei Therapiebeginn (n=14 Patienten)

(N=14)	Mittelwert	Median	Min. / max.
Bilirubin (mg dl^{-1})	1,16	0,800	0,3 / 3,2
INR	1,13	1,15	0,95 / 1,27
Serumkreatinin (mg dl^{-1})	0,99	1,00	0,60 / 1,51
MELD-Score	9,32	9	6 / 14

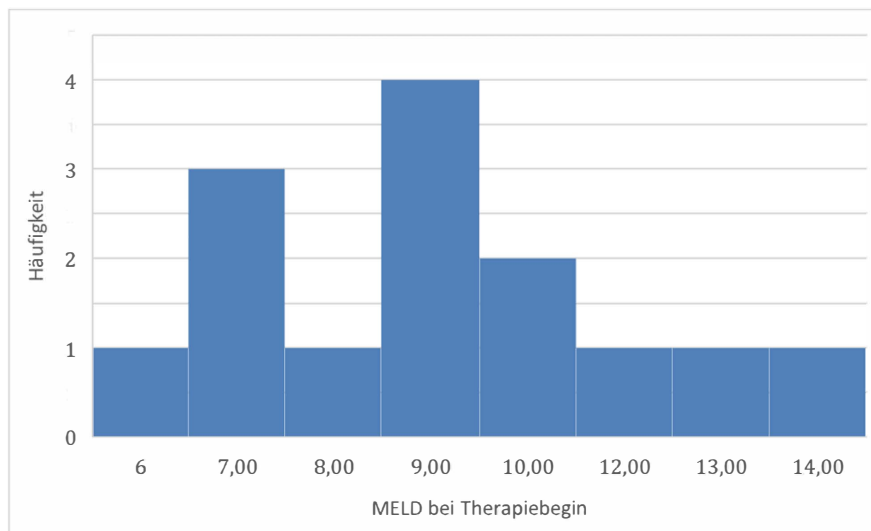


Abbildung 11: MELD-Score bei Therapiebeginn

3.2.6 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgte bei elf der 19 Patienten mittels Histologie (57% der Fälle). Bei jeweils vier der übrigen Patienten führten zwei Bildgebungen (21% der Fälle) oder eine Bildgebung mit AFP-Verlauf (21% der Fälle) zur Diagnose. Von den 19 Patienten im Studienkollektiv erhielten 58% (n=11) eine CT, 37% (n=7) eine MRT. In 5% (n=1) der Fälle führte ein sonographischer Befund bei Kontrolle einer Leberzirrhose zur Diagnose des HCC.

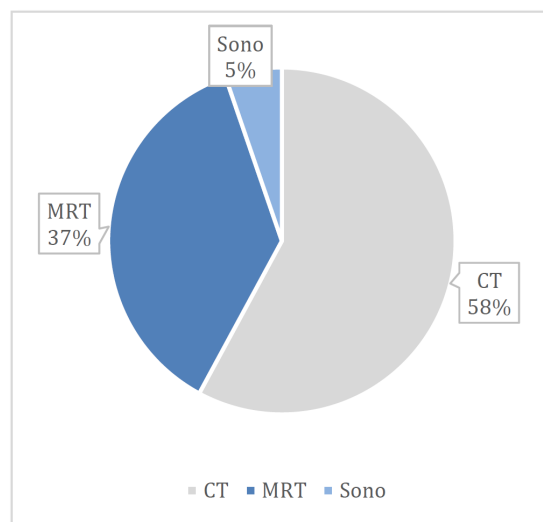


Abbildung 12: Bildgebung zur Diagnosestellung

3.2.7 Ursachen des BCLC-Status

Die Gründe für den BCLC C-Status der Patienten wurde nicht immer einheitlich dokumentiert. Bei einigen Patienten wurde der BCLC-Status zu Beginn der Therapie oder bei Vorstellung am UKE in der Papierakte oder im Soarian vermerkt, bei anderen Patienten ergab sich der Status aus der Therapie und den Befunden. Hierbei wurden die Befunde allerdings auch nicht einheitlich zum selben Zeitpunkt erhoben. Wir übernahmen die Befunde, die zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn mit TACE oder Sorafenib erhoben wurden. Dabei entnahmen wir den teilweise untersucherabhängigen höchsten ECOG-Score aus den Arztbriefen und Ambulanzakten, Hinweise auf die Tumorausbreitung aus den Radiologiebefunden und die Leberfunktion teilweise aus den Ambulanzakten und Briefen. Wir übernahmen jeweils die schlechtesten Befunde vor Therapiebeginn.

18 von 19 Patienten zeigten sich bei Therapiebeginn mit einem nicht bzw. leicht reduzierten Allgemeinzustand. Von den männlichen Patienten zeigten acht keine Einschränkungen im Alltag (ECOG 0). Sieben Patienten zeigten eine leichtgradige körperliche Einschränkung (ECOG 1). Nur ein Patient war im Alltag stärker eingeschränkt (ECOG 2). Von den weiblichen Patienten war eine Patientin nicht (ECOG 0) und zwei Patientinnen leichtgradig eingeschränkt (ECOG 1).

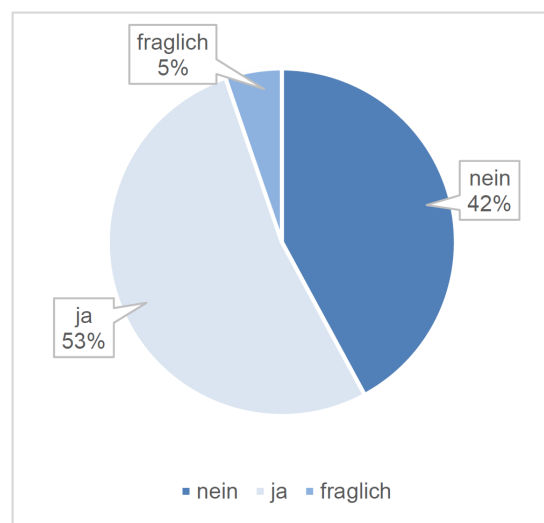


Abbildung 13: Vorhandensein einer Pfortaderthrombose

Die Tumorausbreitung war in elf Fällen mit einer Gefäßinvasion verbunden. In zehn Fällen war die Pfortader thrombosiert und in elf Fällen waren Metastasen nachweisbar. In sechs Fällen von Gefäßinvasion lag zeitgleich auch eine Metastasierung vor. Bei fünf Patienten wurden

Metastasen diagnostiziert, ohne dass eine Gefäßinvasion vorlag.

Drei Patienten erhielten nach Patientenakte eine Therapie mit Sorafenib und wurden als BCLC C geführt, in der Dokumentation fehlte jedoch die Begründung. Es lagen keine Informationen bezüglich einer Pfortaderthrombose, Gefäßinvasion oder Metastasierung vor.

Tabelle 9: Kreuztabelle: Gründe für BCLC C

		Allgemeinzustand			Tumor				Leberfunktion		
		ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	Gefäßinfiltration	PA-Thrombose	Metastasen	Nicht bekannt	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Keine Zirrhose
Allgemeinzustand	ECOG 0	9	–	–	6	6	6	0	8	0	1
	ECOG 1	–	9	–	4	3	4	3	8	0	1
	ECOG 2	–	–	1	1	1	1	0	0	1	0
Tumor	Gefäßinfiltration	6	4	1	11	10	6	–	8	1	2
	PA-Thrombose	6	3	1	10	10	6	–	8	1	1
	Metastasen	6	4	1	6	6	11	–	10	1	0
	Nicht bekannt	0	3	0	–	–	–	3	3	0	0
Leberfunktion	Child-Pugh A	8	8	0	8	8	10	3	16	–	–
	Child-Pugh B	0	0	1	1	1	1	0	–	1	–
	Keine Zirrhose	1	1	0	2	1	0	0	–	–	2

Tabelle 10: BCLC Gründe (Mehrfachnennung möglich)

	Allgemeinzustand			Tumor				Leberfunktion		
	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	Gefäßinfiltration	PA-Thrombose	Metastasen	Nicht bekannt	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Keine Zirrhose
m	8	7	1	10	9	10	3	13	1	2
w	1	2	0	1	1	1	0	3	0	0
gesamt	9	9	1	11	10	11	3	16	1	2

3.3 TACE

3.3.1 TACE-Behandlungen: Ablauf am UKE

Der Ablauf der TACE-Behandlung ist am UKE durch eine Standard Operating Procedure (SOP) geregelt. Nach Prüfung der Indikation und Kontraindikationen erhält der Patient am Vortag der eigentlichen TACE eine Antibiotikaphylaxe mit einem gallegängigen Antibiotikum und ein KM-CT zum (Re-)Staging (Stand 2010, inzwischen wurde die Antibiotikaphylaxe beendet und das Planungs-CT in die ambulante Versorgung integriert). Zunächst wird ein möglichst selektiver / superselektiver Tumorzugang angestrebt, sodass eine TACE mit DC-Beads durchgeführt werden kann. In der Angiographie wird in einer Mesentericoportographie oder Splenoportographie die Pfortaderdurchgängigkeit dargestellt und mittels Hepaticographie dann im Idealfall superselektiv die hypervaskularisierten Areale katheterisiert. Die Chemoembolisation erfolgt daraufhin entweder mit Doxorubicin / Lipiodol oder mit Beads. Im Anschluss erfolgt eine erste angiographische Erfolgskontrolle direkt nach der Chemoembolisation. Sollte Doxorubicin / Lipiodol zur Anwendung gekommen sein, erfolgt am folgenden Tag eine native CT des Oberbauches zur Dokumentation der Lipiodol-Verteilung.

Nach zwei bis drei Monaten erfolgt eine KM-CT oder MRT. In diesem wird der Therapieerfolg evaluiert und ggf. weitere TACE-Behandlungen geplant. Bei einem Progress nach Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) nach der dritten TACE erfolgen in der Regel keine weiteren TACE.

Relevante Kontraindikationen für eine TACE-Behandlung sind Child-Pugh C, ein Tumor, der > 75% der Leber betrifft, sowie refraktärer Aszites. Relative Kontraindikationen sind eine

kompensierte PA-Thrombose und Fernmetastasen.

3.3.2 TACE-Behandlungen der Studiengruppe

Als Therapiebeginn galt der Start der ersten Therapie mit TACE oder Sorafenib in Kombination innerhalb von drei Monaten. Alle 19 Patienten erhielten mindestens eine erfolgreiche TACE. Im Mittel erhielten die Patienten 3,16 (Min. 1; Max. 12) und im Median 2,00 TACE-Behandlungen. Der Therapiezeitraum betrug im Mittel 7,16 (Min. 1; Max 29) und im Median 3,00 Monate. Acht männliche Patienten erhielten elfmal DC-Beads (Min:1; Max:2). Eine TACE-Behandlung wurde abgebrochen. Sechs Patienten erhielten jeweils nur eine erfolgreiche TACE in dem Zeitraum. Bei den restlichen 13 Patienten erfolgte im Median alle 9,52 [3,64 – 14,95] Wochen eine TACE. Als Nebenwirkungen der TACE waren in sieben Fällen Übelkeit / Erbrechen, in vier Fällen Fieber / Schüttelfrost, in zwei Fällen Schmerzen dokumentiert.

3.4 Systemische Therapie mit Sorafenib

3.4.1 Sorafenibtherapie am UKE

Leitliniengerecht erhalten Patienten mit einem HCC im BCLC C-Stadium und mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) eine systemische Therapie mit Sorafenib (Stand zum Zeitpunkt der Datenauswertung). Die Patienten erhalten, betreut durch die Leberambulanz der 1. Medizinischen Klinik des UKE, zunächst 2 x 200 mg Sorafenib, bei guter Toleranz dann 4 x 200 mg Sorafenib täglich. Die regelmäßige laborchemische Kontrolle erfolgt über den niedergelassenen Facharzt oder über die Ambulanz des UKE alle ein bis zwei Monate. Bei leichtgradiger Unverträglichkeit erfolgt zunächst die symptomatische Behandlung der Nebenwirkungen. Bei höhergradigen Nebenwirkungen erfolgt eine Dosisreduktion auf 2 x 200 mg bzw. eine vorübergehende Pause der Medikation.

3.4.2 Sorafenib-Behandlungen der Studiengruppe

Bei 18 Patienten erfolgte eine Therapie mit Sorafenib betreut durch die Leberambulanz nach dem Standard des UKE. Zwei Patienten waren zunächst in die SOCRATES-Studie eingebunden und erhielten Sorafenib nach Studienprotokoll (Erhardt et al., 2014). Bei UAW wurde zunächst symptomatisch behandelt, dann die Dosis angepasst oder pausiert. Die Sorafenibbehandlung erfolgte im Mittel über 9,30 Monate, min. 0,89 Monate, max. 35,09 Monate, der Median betrug 6,97 Monate. Die mittlere Dosis lag bei 468,11 mg/Tag (Median 400 mg). Unter Sorafenibtherapie traten die folgenden UAW auf: Übelkeit (N=7), Hand-Fuß-Syndrom

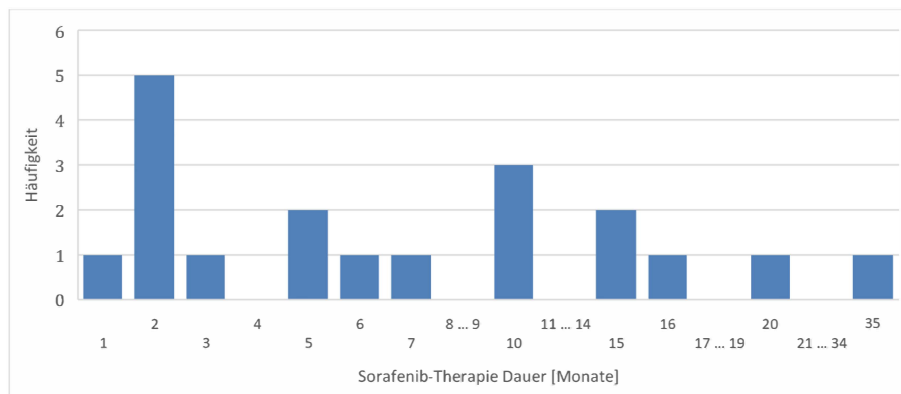


Abbildung 14: Dauer der Sorafenibtherapie [Monate]

(N=6), Alopezie (N=2), hepatische Enzephalopathie (N=1). Diese wurden mit Antiemetika oder zeitweiser Dosisreduktion behandelt.

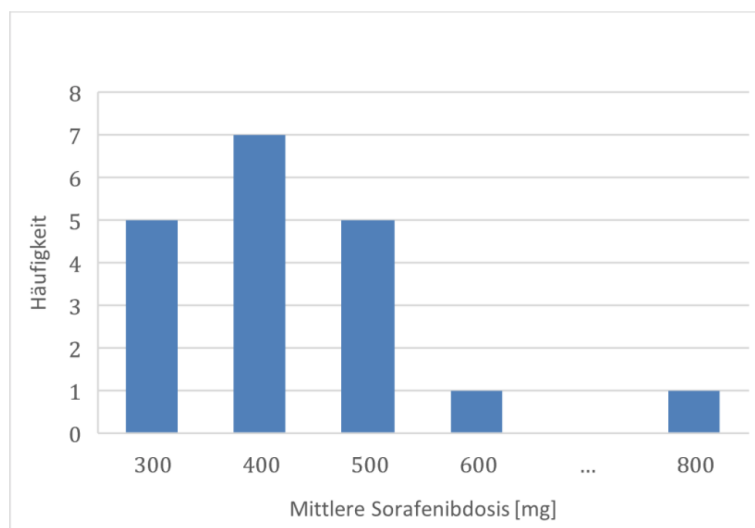


Abbildung 15: Sorafenibtherapie mittlere Dosis (mg)

3.5 Kombinationsbehandlungen mit Sorafenib und TACE bei BCLC C am UKE

17 der 19 Patienten begannen die Kombinationstherapie zunächst mit einer TACE und erhielten innerhalb von 3 Monaten zusätzlich Sorafenib (bereits vor der TACE geplant und im

interdisziplinären Tumorboard empfohlen). Vier Patienten haben vor der Kombinationstherapie andere Therapien erhalten. Ein Patient erhielt zunächst eine RFA und begann nach Rezidiv mit der Kombinationstherapie. Die drei anderen Patienten erhielten zunächst eine Resektion. Sechs Patienten erhielten die Kombinationstherapie und konvertierten in andere Therapieregimes. Bei vier Patienten wurde eine Monotherapie mit Sorafenib fortgeführt, zwei Patienten erhielten nur noch TACE. Ein Patient erhielt zunächst Sorafenib und innerhalb von 3 Monaten nach Therapiestart zusätzlich eine TACE (35,9 Monate Sorafenib, im Mittel 528 mg, 28,4 Monate TACE, 9 erfolgreiche TACE, alle 13,70 Wochen).

Als Therapiestart haben wir den frühesten Therapiezeitpunkt, also entweder die erste TACE oder die erste Sorafenibgabe, definiert. Als Therapieende galt entweder die Sorafenibgabe maximal 3 Monate nach der letzten TACE oder die TACE nach Absetzen der Sorafenibtherapie im Abstand von maximal 3 Monaten.

Tabelle 11: Dauer der Kombinationstherapie

(N=19)	Dauer der Kombinationstherapie
Mittelwert	8 Monate
Median	5 Monate
Minimum	2 Monate
Maximum	28 Monate

3.6 Gesamtüberleben

18 von 19 Patienten sind während des Untersuchungszeitraums oder im Verlauf verstorben. Bei drei der Patienten ist uns ein genaues Todesdatum nicht bekannt, auch eine Nachfrage beim behandelnden Hausarzt erbrachte kein definitives Todesdatum, die behandelnden Ärzte waren sich nur sicher über das Versterben des Patienten. Von einem Patient liegen keine weiteren Daten nach Resektion im Jahr 2014 vor. Die bezüglich Gesamtüberleben auswertbaren Patienten (N=15) hatten eine mittlere Überlebenszeit von 14,38 Monate, im Minimum 2,86 Monate, im Maximum 37,72 Monate. Im Median betrug die Überlebenszeit 11,40 Monate.

In der Überlebenszeitanalyse mit Hilfe der Kaplan-Meier-Funktion errechnet sich über alle Patienten (n=19) ein medianes Überleben von 15,24 Monaten.

Tabelle 12: Überlebenszeit Studiengruppe (ohne Lost to follow up)

(N=15)	Monate von Therapiebeginn (Kombination) bis Tod
Mittelwert	14,38 Monate
Median	11,40 Monate
Minimum	2,86 Monate
Maximum	37,72 Monate

Tabelle 13: Kaplan-Meier - Gesamtüberleben Studiengruppe

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer (Monate)	Std.- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer (Monate)	Std.- fehler	95%- Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
19,68	3,73	12,36	26,98	15,24	3,90	7,60	22,89

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

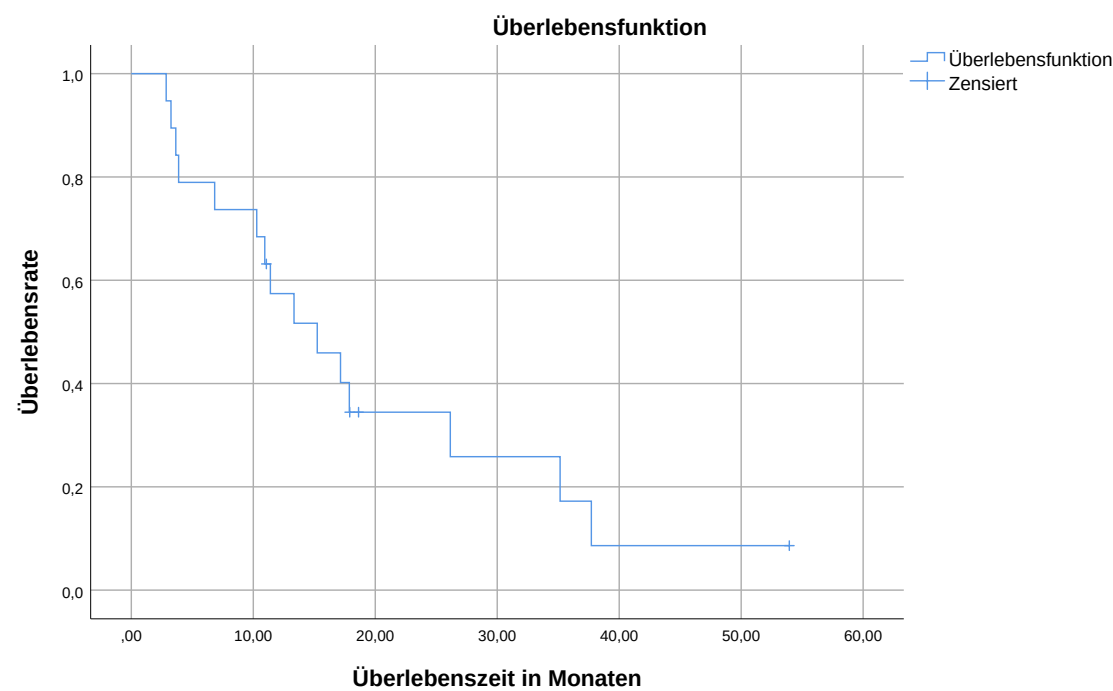


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Überlebenszeit [Monate]

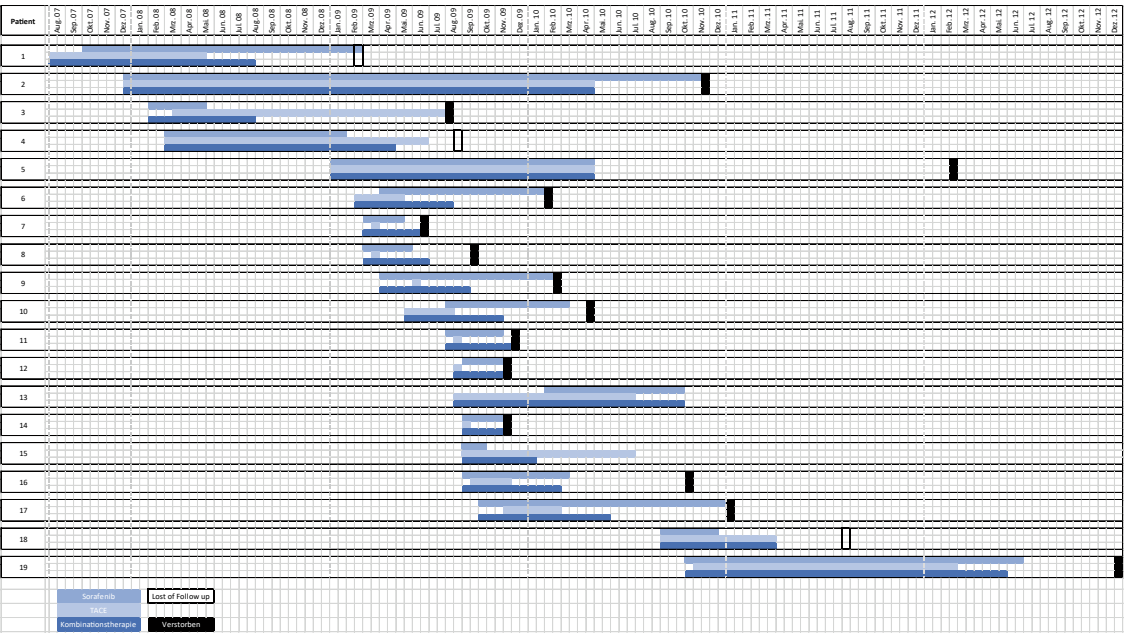


Abbildung 17: Zeitstrahl Therapieverlauf

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Kombinationstherapie (Sorafenib und additiv TACE) im Einzelfall beim fortgeschrittenen HCC (Stadium BCLC C) in Bezug auf Therapieverlauf, UAW und Gesamtüberleben auszuwerten.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Studie wurden Vorteile und Nachteile, eine mögliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben und eine Veränderung der Anzahl von UAW unter der Kombinationstherapie TACE und Sorafenib erfasst. Wir haben insgesamt 19 Patienten, die ein HCC im Stadium BCLC C hatten und außerhalb der Empfehlungen der Leitlinien eine Kombinationstherapie, TACE kombiniert mit Sorafenib, im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erhielten, untersucht. In der Studiengruppe waren 16 Patienten männlich und 3 weiblich. Dies entspricht der Verteilung in ähnlichen Studien (m / w – ratio: 2.4) wie z.B. in der bereits erwähnten SOCRATES Studie der Gruppe um Erhardt et al. (Erhardt et al., 2014; Ferlay et al., 2010).

17 Patienten hatten bei Diagnosestellung eine Leberzirrhose. 37% der Patienten hatten diese auf Basis einer ASH bei übermäßigem Alkoholkonsum. Bei 58% lag bei Diagnosestellung der Leberzirrhose eine Virushepatitis vor und war damit die häufigste Grunderkrankung.

Das mittlere Alter der Patienten unserer Studiengruppe lag bei Tumordiagnose bei 63,8 Jahren und bei Therapiebeginn bei 64,2 Jahren. Einige Patienten unseres Patientenkollektivs wurden direkt bei Diagnosestellung als BCLC C klassifiziert, andere hatten bei Erstdiagnose ein geringeres BCLC-Stadium und wurden zum Teil vorbehandelt. Alle Patienten erhielten jedoch bei Erreichen des Stadiums BCLC C zusätzlich zu Sorafenib innerhalb von drei Monaten mindestens eine TACE. Alle Patienten waren zu Beginn der Kombinationstherapie in der Lebersyntheseleistung und im PST nur leichtgradig eingeschränkt. Neun Patienten zeigten keine Einschränkungen im Alltag (ECOG 0), neun nur leichtgradige körperliche Einschränkungen (ECOG 1) und lediglich ein Patient war höhergradig eingeschränkt (ECOG 2). Es wurden im Mittel über 7,5 Monate TACE-Behandlungen und dabei 3,3 TACE-Sitzungen in dem Zeitraum durchgeführt. Die Sorafenibbehandlung erfolgte im Mittel über 9,3 Monate mit einer mittleren Dosis von 468 mg d^{-1} .

Ein verstärktes Auftreten von UAW kann in unserer Studie durch die Kombinationstherapie nicht beobachtet werden und beschränkt sich auf das additive Nebenwirkungsspektrum der Sorafenib- und der TACE-Therapie. Die Mehrzahl der Patienten zeigte milde Formen des Hand-Fuss-Syndroms (n=4). Diese UAW wurde durch Dosisanpassungen gut kompensiert und führte nicht zu einem Therapieabbruch. Des Weiteren traten Müdigkeit (n=2), Hypertonus (n=2), Diarrhoe (n=2), leichte Hautreaktionen (n=2) und Appetitminderung (n=2) sowie Juckreiz (n=1), Verhärtung des Xyphoids (n=1), Hyperkeratosen (n=1) und Beinödeme (n=1) auf. Aufgrund dieser UAW wurde in 6 Fällen die Sorafenibtherapie eingestellt. In einem Fall wurde von Sorafenib auf Sunitinib (zum Zeitpunkt der Patientenbehandlung eine Zweitliniensystemtherapie im Einzelfall) gewechselt. Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Kombinationstherapie im Studienkollektiv bei HCC im BCLC Stadium C beträgt 15,2 Monate.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Studiendesign

Die Erhebung der Studiendaten erfolgte retrospektiv. Das größte Problem stellte die strukturierte und vollständige Erfassung der Daten dar. Während des Untersuchungszeitraums wurde 2009 am UKE die Dokumentation auf digitale Patientenakten umgestellt, sodass Daten teilweise nur in Form von Papierakten, teilweise nur digital und ansonsten gemischt vorlagen. Die Patientenakten wurden zusätzlich je nach behandelnder Abteilung unterschiedlich geführt und die Untersuchungsbefunde lagen über die Zeit nicht immer in der gleichen Struktur vor, sodass sich der Vergleich als schwierig erwies. Ein zusätzliches Problem bestand darin, dass die ambulante Behandlung in einigen Fällen durch den niedergelassenen Internisten oder Hausarzt fortgeführt oder in anderen Kliniken begonnen wurde und die Patienten nur zur TACE ins UKE kamen. Fehl- oder widersprüchliche Dokumentationen von Untersuchungsbefunden, z.B. bei der Dokumentation des BCLC Stadiums oder des PST, waren selten, mussten jedoch einzeln überprüft und korrigiert werden. Die Recherche des Sterbedatums gelang für die 19 Patienten des Studienkollektivs nicht vollständig, sodass bei 4 Patienten der Verlauf nach Ende der Behandlung unklar blieb. Die Dokumentation von Nebenwirkungen wurde zwar durchgeführt, teilweise war der Schweregrad jedoch nur aus den folgenden Befunden und der Medikation abzuschätzen.

Die radiologischen Befunde wurden nicht einheitlich geführt. So wurde ein Progress oder ein stabiles Tumorstadium beschrieben, jedoch nicht durchgängig die Größe der definierten Herde mit angegeben. Anhand unserer gesammelten Daten konnte keine Aussage zu der Zeit

bis zur Progression des Tumors getroffen sowie kein Zusammenhang zwischen der Behandlung und dem radiologischen Ergebnis hergestellt werden. Es war retrospektiv nicht möglich, einen Vergleich zwischen Grad der Progression und TACE-Behandlungsergebnis herzustellen. Es kann mit den Daten eine Aussage zum Gesamtüberleben getroffen werden, eine Aussage zum Zusammenhang zwischen TACE-Erfolg und einer Veränderung der Überlebenszeit konnte jedoch nicht getroffen werden.

Ebenso konnten die progressbedingten Symptomatiken nicht eindeutig einer Behandlung zugeordnet werden. So wurde aufgrund von UAW wie Müdigkeit oder AZ-Verschlechterung die Sorafenibdosis reduziert, diese UAW wurden jedoch ebenso in zeitlicher Nähe zu einer TACE-Behandlung dokumentiert. Wir können mittels unserer retrospektiven Betrachtung nur eine Tendenz zur Bestätigung unserer Hypothese, dass Patienten von einer Kombinationstherapie ohne eine Zunahme der UAW profitieren, aufzeigen. Dies trifft jedoch nur für eine ausgewählte Patientengruppe zu, welche trotz fortgeschrittenem HCC eine gute allgemeine Konstitution und Leberfunktion aufwies.

4.2.2 Statistik

Nach Abfrage aller Patienten zwischen 2007 und 2010 mit der Diagnose C22.0 (HCC) und den Prozedurenschlüsseln für herkömmliche TACE mit Applikation eines Doxorubicin / Lipiodol-Gemisches und für TACE mit DC-Beads erhielten wir eine Liste mit 236 Fallnummern. Diese wurden um die Fälle, in denen die Patienten statt der TACE nur DSA, Bridging zur RFA oder LTX erhielten, bereinigt. Für unsere Fragestellung sind aus diesem Datensatz nur die Patienten relevant, die im Untersuchungszeitraum eine Kombination aus TACE und Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC erhalten haben. Aus dem Gesamtkollektiv kann dementsprechend kein Vergleichskollektiv mit der leitliniengerechten Behandlung generiert werden. Dieser Vergleich erfolgt in der Diskussion über einen Literatur- und Studienvergleich. Ein Patientenkollektiv aus Patienten, die eine TACE-Monotherapie erhielten, kann aufgrund der geringen Fallzahl aus den Daten ebenfalls nicht generiert werden. Somit sind wir mit unseren Daten in der Lage, den Erfolg der Behandlung in unserer Klinik mit aktueller Studienliteratur zu vergleichen und können sie als Basis für folgende randomisierte, Doppelblindstudien hoher statistischer Qualität nutzen.

Eine quantitative Auswertung der Nebenwirkungen war retrospektiv nicht möglich, da die Nebenwirkungen teilweise nur über Dosisanpassungen und Erwähnung in Arztbriefen zu detektieren waren. Eine qualitative Abschätzung der Häufigkeit aufgetretener Nebenwirkungen war über die Analyse der Dosisanpassungen und Dauer der Dosisreduktion sowie über Vermerke zu Therapien der Symptome (z.B. Handcremes bei Hand-Fuss-Syndrom, Antiemetika)

der UAW möglich. Einen Zusammenhang von Überlebenszeit und Leberzirrhose, ECOG-Status und Metastasierung können wir statistisch mittels Coxregression in unserem Studienkollektiv aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant zeigen, dieser Teil erfolgt deskriptiv.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Vergleich mit aktuellen Studien

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC durchgeführt. Zunächst wurden große, randomisierte Studien zum Einsatz von Sorafenib veröffentlicht. Die 2008 veröffentlichte SHARP-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zeigte an 602 weltweit eingeschlossenen Patienten eine verringerte Tumorprogression sowie Neovaskularisierung unter Behandlung mit täglich 200 mg, 400 mg oder 800 mg Sorafenib. Die Überlebenszeit stieg im Vergleich zur Placebogruppe von 7,9 auf 10,7 Monate (Llovet Josep M. et al., 2008). Das Patientenkollektiv bestand zu Therapiebeginn überwiegend aus Patienten im BCLC B- und C-Stadium. Im Studienarm Placebo hatten 50%, im Sorafenibarm 53% der Patienten bereits Metastasen. Die Patienten hatten bei Einschluss in die Studie eine gute Leberfunktion (Child-Pugh A) und einen $\text{ECOG} \leq 2$. Die sogenannte Asia-Pacific-Studie untersuchte ebenfalls zwischen September 2005 und Januar 2007 Patienten mit fortgeschrittenem HCC. In der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden insgesamt 226 Patienten aus China, Südkorea und Taiwan eingeschlossen. Die 150 Patienten der Interventionsgruppe erhielten zweimal täglich 400 mg Sorafenib. Die Leberfunktion war bei allen Teilnehmern gut (Child-Pugh A). Alle 6 Wochen wurde der Therapieeffekt gemessen. So zeigte sich ein medianes Überleben von 6,5 Monaten gegenüber 4,2 Monaten in der Placebogruppe. An unerwünschten Wirkungen traten Hautreaktionen, Diarrhoen und Fatigue auf. Diese führten allerdings selten zu einem Abbruch der Therapie (Cheng et al., 2009).

In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die systemische Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC mit gut erhaltener Leberfunktion trotz Metastasierung einen Überlebenszeitgewinn von 2,5 / 2,8 Monaten bringt.

Die unterschiedlichen Überlebensraten in den beiden Studien lassen sich durch den höheren Anteil von fortgeschrittenen HCC mit mehr Metastasierung trotz im Median jüngeren Patienten in der Asian-Pacific Studie erklären. Ebenso liegt der Verdacht nahe, dass Ätiologie und Ethnie eine Rolle spielen. Die Überlegung, die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße und die lokale Applikation eines Chemotherapeutikums mittels TACE durchzuführen und die dadurch induzierte Angiogenese und Tumorphroliferation mittels Sorafenib zu unterbinden, führte zur SPACE- und SOCRATES-Studie. Zwischen 2007 und 2013 untersuchten Erhardt

et al. im Rahmen der multizentrischen Phase-II-SOCRATES-Studie die Kombinationstherapie TACE plus Sorafenib. In die Studie wurden insgesamt 43 Patienten aufgenommen. Alle Patienten befanden sich außerhalb der Mailand-Kriterien, waren im Stadium BCLC B oder C ohne Metastasen, und hatten eine Child-Pugh A- / B-Zirrhose. Der Großteil der Patienten wurde als BCLC B und Child-Pugh A klassifiziert, die Leberzirrhose entstand vorwiegend auf Basis einer Virusinfektion. Die Patienten erhielten nach Studienprotokoll 400 mg Sorafenib täglich bis zu drei Tage vor der TACE. Bei Progress wurden keine weiteren TACE durchgeführt. Im Mittel erhielten die Patienten $2,6 \pm 2,2$ TACE. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 176 ± 155 Tage ($5,9 \pm 5,2$ Monate). Das mittlere Überleben betrug 20,1 Monate (95% CI 17,6-28,2) (Erhardt et al., 2014).

Die prospektive randomisierte, doppelblinde SPACE-Studie (Phase II) untersuchte Patienten mit einem HCC im Intermediärstadium (BCLC B). Die Behandlung erfolgte mit drug-eluting beads Doxorubicin (DEBDOX)-TACE und Sorafenib. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG-Status > 0 und extrahepatischen Metastasen. Alle Patienten hatten eine gute Leberfunktion (Child-Pugh A). Insgesamt konnte die SPACE-Studie eine gute Verträglichkeit und eine erhöhte TTP insbesondere bei asiatischen Patienten zeigen, sie konnte jedoch keine Überlegenheit der Kombination belegen (Lencioni et al., 2016).

Die mit unserem Studienkollektiv gut vergleichbare SHARP-Studie zeigte bei überwiegend fortgeschrittenem HCC einen Überlebenszeitgewinn unter Sorafenibtherapie. Die mediane Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten entspricht mit 64,9 Jahren (Männer 87%) / 66,3 Jahren (Frauen 13%) in etwa unserem mit 65,2 Jahren (Männer 84%) / 66,8 Jahren (Frauen 16%). Ebenso hatten die Patienten bei Therapiebeginn eine gute Leberfunktion und einen guten Performance-Status.

Im Vergleich zur Monotherapie mit Sorafenib in der SHARP-Studie zeigt unser Studienkollektiv ein um 4,5 Monate verlängertes medianes Überleben, allerdings gegenüber einem hochselektierten Patientenkollektiv. Bisher wurden prospektive Studien zur Kombinationstherapie vorwiegend an Patienten mit guter Leberfunktion durchgeführt. In der SOCRATES-Studie wurden vorwiegend, in der SPACE-Studie ausschließlich Patienten mit BCLC B eingeschlossen. Die SPACE-Studie konnte keine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie mit alleiniger TACE zeigen (OS 18,5 vs. 18,7 Monate) (Erhardt et al., 2014; Lencioni et al., 2016). Im Vergleich zur Phase-II-SOCRATES-Studie ist die mediane Überlebenszeit in unserem Kollektiv mit 15,2 Monaten vs. 20,1 Monaten (SOCRATES) oder 18,2 Monaten (SPACE) deutlich geringer. Eine Erklärung dafür ist, dass die in die großen Studien eingeschlossenen Patienten einen besseren Performance Status, ECOG 0 zu 84% (SOCRATES) bzw. 100% (SPACE), und ein geringeres BCLC Stadium BCLC B zu 77% (SOCRATES) bzw. 100% (SPACE) sowie eine bessere Leberfunktion hatten und Metastasierung ein Ausschlusskriterium war (Er-

hardt et al., 2014; Lencioni et al., 2016). Unsere Patienten erhielten bei BCLC C dementsprechend TACE zusätzlich zur Therapie mit Sorafenib. Die Patientenkollektive der SOCRATES- und SPACE-Studie hingegen Sorafenib zusätzlich bei TACE-Therapie. Ein Unterschied zeigt sich auch in der Verteilung der Ätiologien. Unser Studienkollektiv besteht im Vergleich zu allen anderen hier aufgeführten Studien zu einem höheren Teil aus Patienten mit HCC auf Basis einer alkoholbedingten Lebererkrankung. Erst an zweiter Stelle kommen die virusbedingten HCC. So könnte die Ätiologie einen Einfluss auf den Erfolg oder die Verträglichkeit der Kombinationstherapie haben. Bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC, hoher intrahepatischer Tumorlast und extrahepatischen Metastasen wird die TACE zur Zeit nicht empfohlen. So wurden die Studien zur Kombinationstherapie bisher ausschließlich an Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion ohne Metastasierung durchgeführt.

Im Gegensatz zu diesen prospektiven Arbeiten werteten Kirstein et al. in ihrer retrospektiven Studie Patienten mit fortgeschrittenem HCC und extrahepatischen Metastasen (n=172) und somit BCLC C an mehreren universitären Krankenhäusern in Deutschland zwischen 2001 und 2015 aus. Alle Patienten wurden entweder mit Sorafenib (n=98) oder mit TACE (n=74) trotz BCLC C behandelt. Die Zuordnung der Patienten in die zwei Therapieoptionen TACE und Sorafenib erfolgte durch ein multidisziplinäres Tumorboard und wurde retrospektiv analysiert. Die Studiengruppe wies einige Analogien zu unserer Studiengruppe auf. Das mediane Alter der Studiengruppe bei Diagnosestellung ist mit 63 Jahren ähnlich unserer Studiengruppe (66 Jahre). Ebenso sind in beiden Studiengruppen hauptsächlich Männer eingeschlossen (Kirstein et al.: 83% / Breitfeld et al.: 84%), welche ein HCC auf Basis einer alkoholtoxischen Lebererkrankung (30,2% / 21%), gefolgt von HCV (18,6% / 32%) und HBV (13,4% / 10,5%) aufwiesen. Eine Leberzirrhose wurde bei 50 (76,9% / 89,5%) Patienten per Bildgebung sowie biochemisch / histologisch diagnostiziert. Die Leberfunktion war analog zu unserer Studie ausreichend erhalten, allerdings waren die Leberfunktionen in unserem Kollektiv mit Child-Pugh A (42,4% / 84,2%) und Child-Pugh B (23,3% / 5,3%), Child-Pugh C (kein Patient im Studienkollektiv) im Mittel besser. Eine Portalvenenthrombose hatten im Kollektiv von Kirstein et al. nur 25% der Patienten, in unserem Kollektiv hatten sie bereits 53%. Metastasen fanden sich in der Kirstein-Gruppe bei 137 Patienten (79,7%), in unserer Gruppe hatten 36% (n=7) eine oder mehrere Fernmetastasen. Patienten, die Sorafenib erhielten, hatten im Vergleich zur TACE-Gruppe häufiger eine Leberzirrhose (84,9% versus 68,5%). Außerdem war die extrahepatische Tumorlast und die Anzahl extrahepatischer Herde signifikant höher in der Sorafenib-Gruppe.

Im Median erhielten die Patienten 2 TACE-Behandlungen. Die TACE wurde, wenn möglich, selektiv durchgeführt (42,6%). In der Sorafenib-Gruppe (n=98) erhielten neun Patienten eine reduzierte Dosis von 400 mg oder 200 mg pro Tag. Bei acht Patienten musste die Therapie bei

Intoleranz und UAW abgebrochen werden. Hauptgründe dafür waren Fatigue, Diarrhöen und Hand-Fuß-Syndrom. 25 Patienten erhielten vor der Sorafenibtherapie mindestens eine TACE. Das mediane Überleben lag bei 7 Monaten (15,2 Monate in unserer Studiengruppe). In einer univariaten Analyse fanden Kirstein et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedriggradigem Child-Pugh-Score (0 / A), niedrigen AFP- und CRP-Werten und dem Überleben. Das Gesamtüberleben unterschied sich in den beiden Gruppen nicht und lag bei Monotherapie mit Sorafenib oder TACE bei 7 und 8 Monaten. Die Gruppe um Kirstein kam zu dem Schluss, dass die TACE-Therapie bei Patienten mit limitierten extrahepatischen Metastasen und gut erhaltener Leberfunktion der Sorafenibtherapie nicht unterlegen ist (Kirstein et al., 2018). Unser Patientenkollektiv zeigte im Vergleich zu den Studienkollektiven von Kirstein et al. einen höheren Anteil von Patienten mit besserer Leberfunktion Child-Pugh A 84% vs. 42% (TACE-Gruppe 50% / Sorafenib-Gruppe 37%), bei einem höheren Anteil von Patienten mit einer Leberzirrhose 89% vs. 71% (TACE-Gruppe 68% / Sorafenib-Gruppe 74%).

Ebenfalls untersuchte die Arbeitsgruppe um Göbel et al. in einer aktuellen Arbeit retrospektiv die multimodalen Therapien an einer deutschen Universitätsklinik zwischen 1988 und 2011. Eingeschlossen wurden 607 Patienten mit einem HCC in den BCLC-Stadien A – D, die mit verschiedenen Therapieregimen behandelt wurden. 149 Patienten wurden multimodal behandelt. Zu den multimodalen Therapien wurden TACE + Sorafenib, TACE + Resektion, TACE + PEI, RFA + TACE sowie Resektion + RFA gezählt. Diese wurden unterteilt nach sequenzieller multimodaler Therapie (SMT) und primärer multimodaler Therapie (PMT) untersucht. Bei SMT wurde zu einer Erstlinientherapie (z.B. TACE) eine zweite im Verlauf hinzugenommen (z.B. Sorafenib). Bei PMT wurden ab Beginn der Therapie zwei Therapiearten kombiniert. 55 Patienten erhielten eine PMT und 94 Patienten eine SMT. Es erhöhte sich das mediane Gesamtüberleben von 17 (SMT) auf 20 Monate (PMT) bei initialer Kombinationstherapie. Patienten, die nur unimodal therapiert wurden, hatten hingegen ein medianes Gesamtüberleben von 9 Monaten. Patienten, die für eine multimodale Therapie ausgewählt wurden, hatten meist auch eine bessere Leberfunktion. Die Überlebenszeit stieg bei Patienten ohne Leberzirrhose unter multimodaler Therapie signifikant stärker als unter unimodaler Therapie (10 Monate (unimodal) vs. 26 Monate (multimodal, $p < 0,022$)). In der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes (2000-2011) nahm die Anzahl der primären multimodalen Therapien zu. Das Gesamtüberleben über alle Therapiearten stieg im Median von 7 auf 10 Monate. Außerdem stieg der Anteil an frühen BCLC-Stadien durch eine bessere Früherkennung. Die Autoren zeigten, dass sich in allen BCLC-Stadien unter multimodaler Therapie das Überleben unabhängig vom AFP-Spiegel verlängerte (Göbel et al., 2017; Erhardt et al., 2014).

Analog zu diesen Studien zeigt unsere Auswertung ebenfalls einen Benefit der multimo-

da len Therapie. Es scheint, dass ausgewählte Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion von einer primären oder sekundären Kombinationstherapie mit TACE und Sorafenib unter engmaschiger Kontrolle profitieren. UAW treten im Rahmen der TACE- und Sorafenibtherapie nicht in erhöhtem Maße auf. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass sich die toxischen Effekte potenzieren. In der Überlebenszeitanalyse können wir bei der niedrigen Fallzahl nicht signifikant zeigen, dass eine fehlende Leberzirrhose, ein niedriger ECOG-Status und fehlende Fernmetastasen einen positiven Einfluss auf das Überleben haben. In Tabelle 16 auf Seite 55 sieht man eine Steigerung der Überlebenszeit bei Patienten ohne vorliegende Leberzirrhose, ohne Fernmetastasen, ohne Pfortaderthrombose oder Gefäßinfiltration.

Tabelle 14: Vergleich Kirstein et al. (2018) / Breitfeld et al.

Charakteristika	Kirstein et al. (2018)						Breitfeld et al.	
	Total		TACE		Sorafenib		Kombination	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	172	100,0	74	100,0	98	100,0	19	100,0
Sex								
männlich	143	83,1	65	87,8	78	79,6	16	84,2
weiblich	29	16,9	9	12,2	20	20,4	3	15,8
Alter ≥ 60 Jahre								
Ja	113	65,7	50	67,6	63	64,3	13	68,4
Nein	59	34,3	24	32,4	35	35,7	6	31,6
Ätiologie								
ASH	52	30,2	24	32,4	28	28,6	4	21,0
Hepatitis C	32	18,6	16	21,6	16	16,3	6	31,6
Hepatitis B	23	13,4	10	13,5	13	13,3	2	10,5
ASH + Hepatitis C	5	2,9	1	1,4	4	4,1	1	5,3
ASH + Hepatitis B	3	1,7	2	2,7	1	1,0	2	10,5
NAFLD	24	14,0	3	4,1	21	21,4	2	10,5
Hämochromatose	2	1,2	1	1,4	1	1,0	0	0,0
AIH	1	0,6	1	1,4	0	0,0	0	0,0
Keine Lebererkrankung	4	2,3	4	5,4	0	0,0	0	0,0
Kryptogen	12	7,0	8	10,8	4	4,1	0	0,0
Andere	3	1,7	0	0,0	3	3,1	1	5,3
Unbekannt	17	9,9	4	5,4	7	7,1	1	5,3
Zirrhose								
Ja	123	76,9	50	68,5	73	83,9	17	89,5
Nein	37	23,1	23	31,5	14	16,1	2	10,5
Child-Pugh-Score								
A	73	42,4	37	50,0	36	36,7	16	84,2
B	40	23,3	24	32,4	16	16,3	1	5,3
C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Unbekannt	59	34,3	13	17,6	46	46,9	2	10,5
ALBI								
1	24	21,2	11	19,0	13	23,6	8	42,1
2	75	66,4	39	57,2	36	65,5	11	57,9
3	14	12,4	8	13,8	6	10,9	0	0,0
AFP								
< 200 µg l ⁻¹	65	52,8	25	53,2	40	52,6	6	31,6
≥ 200 µg l ⁻¹	58	47,2	22	46,8	36	47,4	6	31,6

Tabelle 15: Vergleich Kirstein et al. (2018) / Breitfeld et al. (Fortsetzung)

Charakteristika	Kirstein et al. (2018)						Breitfeld et al.	
	Total		TACE		Sorafenib		Kombination	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CRP								
≤ 8 mg l ⁻¹	56	38,1	25	41,7	31	35,6	4	21,1
> 8 mg l ⁻¹	91	61,9	35	58,3	56	64,4	8	42,1
Thrombozyten								
≤ 150 Mrd/l	72	44,4	33	45,2	39	43,8	6	31,6
> 150 Mrd/l	90	55,6	40	54,8	50	56,2	10	52,6
Anzahl Leberherde								
0	4	2,3	0	0,0	4	4,4	0	0,0
1	36	23,7	18	29,0	18	20,0	3	15,8
2	17	11,2	8	12,9	9	10,0	3	15,8
3	11	7,2	8	8,1	6	6,7	4	21,1
> 3	84	55,3	31	50,0	53	58,9	9	47,4
Tumorgroße								
> 7cm	54	61,2	27	40,9	27	37,0	9	47,4
≤ 7cm	84	38,8	39	59,1	46	63,0	10	52,6
Anzahl extrahepatische Herde								
1	67	48,9	31	64,6	36	40,4		
2	12	8,8	4	8,3	8	9,0		
3	6	4,4	2	4,2	4	4,5		
> 3	52	38,0	11	22,9	41	46,1		
Tumorgroße extrahepatisch								
> 2cm	53	51,0	22	44,0	36	66,7		
≤ 2cm	51	49,0	28	56,0	18	33,3		
Lokalisation								
PUL	54	31,4	25	33,8	29	29,6		
Nicht PUL	18	10,5	8	10,8	10	10,2		
Portalvenenthrombose								
Ja	42	25,1	18	25,0	23	24,2	10	52,6
Nein	125	74,9	54	75,0	72	75,8	9	47,4

Tabelle 16: Medianes Überleben nach Koinzidenzen (Studiengruppe Breitfeld et al.)

		Überleben bis Lost oder Tod (Monate)		
		Mittelwert	Median	Anzahl Patienten (n)
Leberzirrhose	nein	45,83	45,83	2
	ja	13,27	11,40	17
Fernmetastasen	nein	20,76	17,89	12
	ja	9,73	10,94	7
Pfortaderthrombose	nein	16,99	15,24	9
	ja	16,44	11,24	10
Gefäßinfiltration	nein	12,37	14,29	8
	ja	19,85	11,40	11
Child Pugh	0	45,83	45,83	2
	A	13,87	12,37	16
	B	3,65	3,65	1
Tumorgroße	≤ 5cm	19,51	15,24	6
	≤ 10cm	15,28	16,56	6
	≤ 15cm	18,87	11,40	5
	> 15cm	7,08	7,08	2

Tabelle 17: Studienvergleich

	Asia-Pacific-Studie			SHARP-Studie		GIDEON	UKE Kollektiv
Zeitraum	Sep 2005 - Jan 2007	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo	single	Nov 2007 - Dez 2010
Studienarme							TACE + Sorafenib
Patienten (n)	150	76	303	299	1571	19	
medianaes Alter	51	52	66,3	64,9	62	66,2	
mittleres Alter	-	-	-	-	-	64,2	
Ätiologie(%) HCV / HBV / Alkohol / andere	71/11/-/-	78/4/-/-	27/18/26/-	29/19/26/-	-	32/26/37/26	
ECOG(%): 0/1/2	25/69/5	28/67/5	-	-	40/43/12	47/47/5	
BCLC-Score: (%) A / B / C / D / unbekannt	-/4/96/-	-/4/96/-	-/17/83/-	-/18/82/-	7/19/54/6/-	0/0/100/0	
Metastasen(% Patienten)	69	68	50	53	39	57	
Child-Pugh(%): A / B / C / unbe-	97/3/-	97/3/-	-	-	61/23/2/-	84/10/-/-	
kannt							
Intervention	Sorafenib 2x400 mg d ⁻¹	Placebo	Sorafenib 800 mg d ⁻¹	Placebo	Sorafenib	TACE + Sorafenib	
Region	Asia-Pacific Region			-	-	-	Europa
medianaes Überleben (Monate)	6,5	4,2	10,7	7,9	-	15,2	
Mittlere Anzahl TACE (n)	-	-	-	-	-	3,3	
Mittlere Behandlungsdauer (Tage)	-	-	-	-	-	228	
mediane Sorafenibdosis (mg)	-	-	-	-	693	400	
mediane Behandlungsdauer Sorafenib (Tage)	-	-	-	-	81,9	213	

Tabelle 18: Studienvergleich (Fortsetzung)

	Sokrates	SPACE	UKE Kollektiv
Zeitraum	–	–	Nov 2007 - Dez 2010
Studienarme	single	TACE + Sorafenib	TACE + Sorafenib
Patienten (n)	43	154	19
medianes Alter	–	64,5	66,2
mittleres Alter	69 ± 9	–	64,2
Ätiologie(%) HCV / HBV / Alkohol / andere	30/16/-/54	25/36/18/16	32/26/37/26
ECOG(%): 0/1/2	84/14/2	100/0/0	47/47/5
BCLG-Score: (%) A / B / C / D / unbekannt	-/77/21/-/2	0/100/0/0	0/0/100/0
Metastasen(% Patienten)	–	–	57
Child-Pugh(%): A / B / C / unbekannt	79/19/-/2	99/1/-/1	84/10/-/-
Intervention	TACE + Sorafenib	DEB TACE + Sorafenib	TACE + Sorafenib
Region	–	Europe, Asia, North America	Europa
medianes Überleben (Monate)	20,1	18,2	15,2
Mittlere Anzahl TACE (n)	2,6 ± 2,2	–	3,3
Mittlere Behandlungsdauer TACE (Tage)	176 ± 155	147	228
mediane Sorafenibdosis (mg)	525	566	400
mediane Behandlungsdauer Sorafenib (Tage)	–	147	213

5 Zusammenfassung

Das Leberkrebs ist die fünfthäufigste Tumorerkrankung und weltweit die zweithäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen. Bisher gibt es nur in frühen Tumorstadien kurative Behandlungsoptionen wie Resektion, Ablation oder Transplantation. Eine Vielzahl der neu aufgetretenen HCC werden jedoch erst im fortgeschritteneren Stadien erkannt. Für diese Patienten existieren mit der TACE lokale (bei BCLC B) und seit 2007 mit Sorafenib erste erfolgreiche zielgerichtete (bei BCLC C) Chemotherapieverfahren. Bisher gibt es keine Empfehlung zu einer Kombinationstherapie. Klinisch erscheint die Kombination der hochselektiven Embolisation der hauptsächlich arteriellen Vaskularisierung des HCC zur Unterbindung der Tumorperfusion mit der antiangiogenetischen und antiproliferativen Wirkung des Sorafenib sinnvoll.

Ziel unserer Studie war es, den Erfolg einer solchen Kombinationstherapie – Sorafenib und additive TACE – beim fortgeschrittenen HCC (BCLC C) in Bezug auf Therapieverlauf, UAW, AE und Lebenszeit auszuwerten.

Aus dem Gesamtkollektiv von 148 Patienten mit HCC, die zwischen dem 1. November 2007 und dem 31. Dezember 2010 mindestens eine TACE erhalten hatten, identifizierten wir 19 Patienten mit BCLC C, die eine multimodale Therapie mit mindestens einer Sorafenibgabe im Abstand von 3 Monaten zur TACE erhielten. Es wurden retrospektiv Daten zu Leberfunktion, Zirrhosestadium, Tumorstadium, Geschlecht, Alter, Ätiologie, Sorafenibtherapie, TACE-Therapie, UAW sowie Überlebenszeit erhoben. Die Studiengruppe setzte sich aus 16 Männern und 3 Frauen zusammen. Der BCLC C Status ergab sich bei allen Patienten aufgrund einer Gefäßinvasion (n=10) oder einer Pfortaderthrombose (n=11) und dem Nachweis von Metastasen (n=11). Drei Patienten wurden in der Patientenakte als BCLC C klassifiziert und dementsprechend initial mit Sorafenib behandelt, es lagen jedoch keine Informationen zur Metastasierung und/oder Gefäßinvasion vor. 17 Patienten hatten bei Therapiebeginn eine Leberzirrhose, lediglich ein Patient eine höhergradige Leberfunktionseinschränkung sowie eine Einschränkung des PST (Child-Pugh B und ECOG 2), die anderen Patienten wiesen hälftig keine bzw. eine geringgradige Einschränkung (Child-Pugh A oder keine Leberzirrhose und ECOG 0 oder 1) auf. Unter den Ätiologien lag die virusbedingte Leberzirrhose mit 58% vor der Leberzirrhose auf Basis einer ASH (37%). Das mittlere Alter bei Tumordiagnose lag bei

63,8 Jahren, bei Therapiebeginn bei 64,2 Jahren. Im Mittel erhielten die Patienten über 7,5 Monate TACE-Behandlungen und über 9,3 Monate Sorafenib. Es traten die für die TACE- und Sorafenibtherapie bekannten UAW wie Übelkeit (N=7), Hand-Fuß-Syndrom (N=6), Alopezie (N=2) und hepatische Enzephalopathie (N=1) auf. Ein verstärktes Auftreten von UAW konnten wir in unserer Studie nicht beobachten, die Kombinationstherapie wurde gut vertragen. Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Kombinationstherapie betrug 15,2 Monate (Kaplan-Meier [Median] 15,2 Monate; 95% KI; 7,60 – 22,89 Monate) und lag damit über der Gesamtüberlebenszeit der Sorafenib Monotherapie der SHARP-Studie (Median 10,7 Monate) und unter der Kombinationstherapie, die in der SOCRATES-Studie untersucht wurde (Median 20,1 Monate). Diese Studie befasste sich jedoch mit einem Studienkollektiv mit besserer Leberfunktion sowie niedrigerem Tumorstatus. Der Vergleich mit der TACE-Monotherapie bei BCLC C, wie ihn Kirstein et al. in ihrer Studie beschrieben, lässt vermuten, dass die TACE nur additiv zur Sorafenibtherapie eine Überlebenszeitverlängerung bewirkt. Die Gruppe zeigte ebenfalls retrospektiv an einem ähnlichen Patientenkollektiv mehrerer deutscher universitärer Krankenhäuser, dass die Monotherapien keinen signifikanten Unterschied im Überleben aufwiesen. Wir konnten zeigen, dass die additive Therapie mit TACE einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann und, dass das Nebenwirkungsprofil der Kombination das der Einzeltherapien nicht übersteigt und sich mit supportiver Therapie gut lindern oder behandeln lässt. Offensichtlich hat die Patientenauswahl, wie in ähnlichen Studien (SPACE, SOCRATES, Kirstein et al.) bereits beschrieben, einen großen Einfluss. Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) und geringgradiger Leistungseinschränkung (ECOG 0 oder 1) können unserer Meinung nach von einer Kombinationstherapie im Einzelfall (limitierte extrahepatische Tumorlast, gut mittels TACE erreichbare intrahepatische Herde) profitieren. Inwieweit eine vorliegende Leberzirrhose und deren Ätiologie einen Einfluss auf das Ansprechen und die Verträglichkeit der Therapie hat, muss in prospektiven randomisierten Studien oder in retrospektiven Studien mit höherer Patientenzahl geklärt werden. Weiter stellt sich die Frage, welchen Einfluss Tumorgröße, Pfortaderthrombose sowie Ätiologie der Leberzirrhose auf den additiven Effekt der TACE-Therapie haben. Auch hierfür fehlen noch weitere prospektive Studien.

6 Summary

Liver cancer is the fifth most common solid malignancy and the second most common cause of cancer-related death worldwide. So far, curative treatment options, such as resection, ablation or transplantation, are only feasible in early stages of HCC. However, a large number of newly diagnosed HCC are staged as more advanced. For these patients, TACE is a local palliative treatment option (BCLC B) and in 2007 sorafenib has been introduced as first systemic agent (BCLC C). Since then, all trials investigating combination therapy have been futile. Clinically, the combination of highly selective embolization of mainly arterially vascularized HCC to inhibit tumour perfusion with the antiangiogenic and antiproliferative effect of sorafenib appears beneficial. The aim of our study was to evaluate combination therapy (sorafenib and additive TACE) in individual cases of advanced HCC (BCLC C) in terms of treatment course, adverse drug reactions (ADR), adverse events (AE) and gain of lifetime. Out of a total of 148 patients with HCC who had received at least one TACE between November 1, 2007 and December 31, 2010, we identified 19 patients with BCLC C who received multimodal therapy with at least one sorafenib administration within 3 months to TACE. Data were collected retrospectively on liver function, cirrhosis stage, tumour stage, gender, age, aetiology, sorafenib therapy, TACE procedures, ADR and survival. The study group was composed of 16 men and 3 women. BCLC C status was based on vascular invasion ($n = 10$), portal vein thrombosis ($n = 11$), and detection of metastases ($n = 11$). Three patients were classified as BCLC C in the patient file and therefore initially treated with sorafenib, but no information on metastasis and / or vascular invasion was available for these patients. Seventeen patients had liver cirrhosis at baseline, only one patient had a higher degree of hepatic impairment and impairment in PST (Child-Pugh B and ECOG 2). The other patients had no risk factors (Child-Pugh A or no liver cirrhosis, ECOG 0 or 1). The leading underlying aetiologies were viral hepatitis (58In summary, patients with well-maintained liver function (Child-Pugh A) and reasonable performance status (ECOG 0 or 1) may benefit from combination therapy in selected cases (limited extrahepatic tumour burden, sufficient accessibility of intrahepatic foci by TACE). The influence of cirrhosis and the underlying aetiology on the response and the tolerability of such a multimodal therapy must be clarified in randomized prospective trials or in larger retrospective studies.

Abbildungsverzeichnis

1	Fallzahlen und Todeszahlen (Torre et al., 2015)	9
2	HCC-Häufigkeiten nach Ländern und Geschlecht (Torre et al., 2015)	10
3	Inzidenz des HCC bei Virusinfektionen (Fattovich et al., 2004)	11
4	HCC-Risiko bei HCV- / HBV-Infektion und Alkohol (Donato et al., 2002)	13
5	HCC-Entwicklung modifiziert nach Schuppan and Schattenberg (2013) (Breitfeld)	14
6	Nach Greten et al. (2013) - Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Lebertumoren (Greten et al., 2013)	17
7	Systemtherapie des Leberzellkarzinoms (Wege and Arnold, 2012)	21
8	Auswahl des Studienkollektivs	29
9	Alter bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv (Jahre)	33
10	Alter bei Therapiebeginn im Studienkollektiv (Jahre)	34
11	MELD-Score bei Therapiebeginn	36
12	Bildgebung zur Diagnosestellung	36
13	Vorhandensein einer Pfortaderthrombose	37
14	Dauer der Sorafenibtherapie [Monate]	41
15	Sorafenibtherapie mittlere Dosis (mg)	41
16	Kaplan-Meier-Überlebenszeit [Monate]	43
17	Zeitstrahl Therapieverlauf	44

Tabellenverzeichnis

1	ECOG-Score modifiziert nach Oken et al. (1982)	19
2	Child-Pugh-Kriterien	20
3	Überlebenszeiten nach Child-Pugh-Stadien	20
4	Alter bei Therapiebeginn im Gesamtkollektiv (Jahre)	32
5	Alter bei Therapiebeginn im Studienkollektiv (Jahre)	33
6	Ätiologie der Lebererkrankung (Mehrfachnennungen möglich)	34
7	Verteilung der Child-Pugh-Stadien im Studienkollektiv	35
8	Laborwerte bei Therapiebeginn (n=14 Patienten)	35
9	Kreuztabelle: Gründe für BCLC C	38
10	BCLC Gründe (Mehrfachnennung möglich)	39
11	Dauer unter Kombinationstherapie	42
12	Überlebenszeit Studiengruppe (ohne Lost to follow up)	43
13	Kaplan-Meier - Gesamtüberleben Studiengruppe	43
14	Vergleich Kirstein et al. (2018) / Breitfeld et al.	53
15	Vergleich Kirstein et al. (2018) / Breitfeld et al. (Fortsetzung)	54
16	Medianes Überleben nach Koinzidenzen (Studiengruppe Breitfeld et al.)	55
17	Studienvergleich	56
18	Studienvergleich (Fortsetzung)	57

7 Literaturverzeichnis

- Baffy, G., Brunt, E. M., and Caldwell, S. H. (2012). Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Menace. *Journal of hepatology*, 56(6):1384–1391.
- Bruix, J., Raoul, J.-L., Sherman, M., Mazzaferro, V., Bolondi, L., Craxi, A., Galle, P. R., Santoro, A., Beaugrand, M., Sangiovanni, A., Porta, C., Gerken, G., Marrero, J. A., Nadel, A., Shan, M., Moscovici, M., Voliotis, D., and Llovet, J. M. (2012). Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Subanalyses of a Phase III Trial. *Journal of hepatology*, 57(4):821–829.
- Cabibbo, G., Maida, M., Genco, C., Alessi, N., Peralta, M., Butera, G., Galia, M., Brancatelli, G., Genova, C., Raineri, M., Orlando, E., Attardo, S., Giarratano, A., Midiri, M., Di Marco, V., Craxi, A., and Camma, C. (2013). Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) Treated by Percutaneous Radio-frequency Ablation (RFA) Is Affected by Complete Radiological Response. *PloS one*, 8(7):e70016.
- Chen, C.-J., Yang, H.-I., Su, J., Jen, C.-L., You, S.-L., Lu, S.-N., Huang, G.-T., and Iloeje, U. H. (2006). Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*, 295(1):65–73.
- Cheng, A.-L., Kang, Y.-K., Chen, Z., Tsao, C.-J., Qin, S., Kim, J. S., Luo, R., Feng, J., Ye, S., Yang, T.-S., Xu, J., Sun, Y., Liang, H., Liu, J., Wang, J., Tak, W. Y., Pan, H., Burock, K., Zou, J., Voliotis, D., and 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(1):25–34.
- Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., Parrinello, G., Boffetta, P., Albertini, A., Decarli, A., Trevisi, P., Ribero, M. L., Martelli, C., Porru, S., and Nardi, G. (2002). Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women. *American journal of epidemiology*, 155(4):323–331.
- EASL (2012). EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Car-

- cinoma: European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of hepatology*, 56(4):908–943.
- Erhardt, A., Kolligs, F., Dollinger, M., Schott, E., Wege, H., Bitzer, M., Gog, C., Lammert, F., Schuchmann, M., Walter, C., Blondin, D., Ohmann, C., and Häussinger, D. (2014). TACE Plus Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the Multicenter, Phase II SOCRATES Trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 74(5):947–954.
- Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., and Donato, F. (2004). Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*, 127(5 Suppl 1):S35–50.
- Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D. M. (2010). Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer: Journal international du cancer*, 127(12):2893–2917.
- Flecken, T., Schmidt, N., Spangenberg, H., and Thimme, R. (2012). Das Hepatozelluläre Karzinom – von der Immunbiologie zur Immuntherapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 50(01):47–56.
- Forner, A., Llovet, J. M., and Bruix, J. (2012). Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, 379(9822):1245–1255.
- Fujii, H. and Kawada, N. (2012). Inflammation and Fibrogenesis in Steatohepatitis. *Journal of gastroenterology*, 47(3):215–225.
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J.-L., Schirmacher, P., and Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1):182–236.
- Gish, R. G., Porta, C., Lazar, L., Ruff, P., Feld, R., Croitoru, A., Feun, L., Jeziorski, K., Leighton, J., Gallo, J., and Kennealey, G. T. (2007). Phase III Randomized Controlled Trial Comparing the Survival of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Nilotrexed or Doxorubicin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(21):3069–3075.
- Göbel, T., Graf, D., Hosnowsky, C., Blondin, D., Knoefel, W. T., Häussinger, D., and Erhardt, A. (2017). Multimodal and Sequential Treatment Improves Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 55(3):251–259.

- Goodgame, B., Shaheen, N. J., Galanko, J., and El-Serag, H. B. (2003). The Risk of End Stage Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma among Persons Infected with Hepatitis C Virus: Publication Bias? *The American journal of gastroenterology*, 98(11):2535–2542.
- Greten, T. F., Malek, N. P., Schmidt, S., Arends, J., Bartenstein, P., Bechstein, W., Bernatik, T., Bitzer, M., Chavan, A., Dollinger, M., Domagk, D., Drognitz, O., Düx, M., Farkas, S., Folprecht, G., Galle, P., Geißler, M., Gerken, G., Habermehl, D., Helmberger, T., Herfarth, K., Hoffmann, R. T., Holtmann, M., Huppert, P., Jakobs, T., Keller, M., Klempnauer, J., Kolligs, F., Körber, J., Lang, H., Lehner, F., Lordick, F., Lubinski, A., Manns, M. P., Mahnken, A., Möhler, M., Mönch, C., Neuhaus, P., Niederau, C., Ocker, M., Otto, G., Pereira, P., Pott, G., Riemer, J., Ringe, K., Ritterbusch, u., Rummeny, E., Schirmacher, P., Schlitt, H. J., Schlottmann, K., Schmitz, V., Schuler, A., Schulze-Bergkamen, H., von Schweinitz, D., Seehofer, D., Sitter, H., Stroszczyński, C., Straßburg, C. P., Strobel, D., Tannapfel, A., Trojan, J., Wacker, F., Wedemeyer, H., Wege, H., Weinmann, A., Wittekind, C., Wörmann, B., and Zech, C. J. (2013). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. *Leitlinienprogramm Onkologie*.
- Greten, T. F., Manns, M. P., and Antoch, G. (2008). *Das hepatozelluläre Karzinom: Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte*. UNI-MED Science. UNI-MED Verl., Bremen, 1. Aufl. edition.
- Hamed, M. A. and Ali, S. A. (2013). Non-viral Factors Contributing to Hepatocellular Carcinoma. *World journal of hepatology*, 5(6):311–322.
- Hoefs, J. C., Shiffman, M. L., Goodman, Z. D., Kleiner, D. E., Dienstag, J. L., and Stoddard, A. M. (2011). Rate of Progression of Hepatic Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C: Results From the HALT-C Trial. *Gastroenterology*, 141(3):900–908.e2.
- Hsieh, T.-C., Wu, Y.-C., Sun, S.-S., Yen, K.-Y., and Kao, C.-H. (2016). Treating Hepatocellular Carcinoma with 90Y-Bearing Microspheres: A Review. *BioMedicine*, 6(4).
- Huppert, P. E., Lauchart, W., Duda, S. H., Torkler, C., Kloska, S. P., Weinlich, M., Benda, N., Pereira, P., and Claussen, C. D. (2004). Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 176(3):375–385.
- Iwadate, H., Ohira, H., Suzuki, T., Kazumichi, A. B. E., Yokokawa, J., Takiguchi, J., Tsuyoshi, R. A. I., Orikasa, H., Irisawa, A., Obara, K., Kasukawa, R., and Yukio, S. A. T. O. (2004). Hepatocellular Carcinoma Associated with Wilson's Disease. *Internal Medicine*, 43(11):1042–1045.

- Kawada, N., Imanaka, K., Kawaguchi, T., Tamai, C., Ishihara, R., Matsunaga, T., Gotoh, K., Yamada, T., and Tomita, Y. (2009). Hepatocellular Carcinoma Arising from Non-Cirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of gastroenterology*, 44(12):1190–1194.
- Kew, M. C. (2014a). Hepatic Iron Overload and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 3(1):31–40.
- Kew, M. C. (2014b). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors. *Journal of hepatocellular carcinoma*, 1:115–125.
- Kirstein, M. M., Voigtländer, T., Schweitzer, N., Hinrichs, J. B., Marquardt, J., Wörns, M.-A., Kloeckner, R., Fründt, T. W., Ittrich, H., Wacker, F., Rodt, T., Manns, M. P., Wege, H., Weinmann, A., and Vogel, A. (2018). Transarterial Chemoembolization Versus Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Extrahepatic Disease. *United European gastroenterology journal*, 6(2):238–246.
- Koda, M., Murawaki, Y., Hirooka, Y., Kitamoto, M., Ono, M., Sakaeda, H., Joko, K., Sato, S., Tamaki, K., Yamasaki, T., Shibata, H., Shimoe, T., Matsuda, T., Toshikuni, N., Fujioka, S.-I., Ohmoto, K., Nakamura, S., Kariyama, K., Aikata, H., Kobayashi, Y., and Tsutsui, A. (2012). Complications of Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma in a Multicenter Study: An Analysis of 16 346 Treated Nodules in 13 283 Patients. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 42(11):1058–1064.
- Lencioni, R., Cioni, D., Della Pina, C., Crocetti, L., and Bartolozzi, C. (2005). Imaging Diagnosis. *Seminars in liver disease*, 25(2):162–170.
- Lencioni, R., Llovet, J. M., Han, G., Tak, W. Y., Yang, J., Guglielmi, A., Paik, S. W., Reig, M., Kim, D. Y., Chau, G.-Y., Luca, A., Arbol, L. R. d., Llovet, J. M., Leberre, M.-A., Niu, W., Nicholson, K., Meinhardt, G., and Bruix, J. (2016). Sorafenib or Placebo Plus Tace with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate Stage HCC: The SPACE Trial. *Journal of Hepatology*, 64(5):1090–1098.
- Llovet, J. M., Burroughs, A., and Bruix, J. (2003). Hepatocellular Carcinoma. *Lancet (London, England)*, 362(9399):1907–1917.
- Llovet, J. M., Real, M. I., Montaña, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., Ayuso, C., Sala, M., Muchart, J., Solà, R., Rodés, J., and Bruix, J. (2002). Arterial Embolisation or Chemoembolisation Versus Symptomatic Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, 359(9319):1734–1739.
- Llovet Josep M., Ricci Sergio, Mazzaferro Vincenzo, Hilgard Philip, Gane Edward, Blanc Jean-Frédéric, de Oliveira Andre Cosme, Santoro Armando, Raoul Jean-Luc, Forner Alejandro,

- Schwartz Myron, Porta Camillo, Zeuzem Stefan, Bolondi Luigi, Greten Tim F, Galle Peter R., Seitz Jean-François, Borbath Ivan, Häussinger Dieter, Giannaris Tom, Shan Minghua, Moscovici Marius, Voliotis Dimitris, and Bruix Jordi (2008). Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: SHARP Study. *New England Journal of Medicine*, 359(4):378–390.
- Lo, C.-M., Ngan, H., Tso, W.-K., Liu, C.-L., Lam, C.-M., Poon, R. T.-P., Fan, S.-T., and Wong, J. (2002). Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 35(5):1164–1171.
- Mittal, S. and El-Serag, H. B. (2013). Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol*, (47):2–6.
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., and Carbone, P. P. (1982). Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6):649–655.
- Paradis, V., Zalinski, S., Chelbi, E., Guedj, N., Degos, F., Vilgrain, V., Bedossa, P., and Belghiti, J. (2009). Hepatocellular Carcinomas in Patients with Metabolic Syndrome Often Develop without Significant Liver Fibrosis: A Pathological Analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(3):851–859.
- Park, E. J., Lee, J. H., Yu, G.-Y., He, G., Ali, S. R., Holzer, R. G., Osterreicher, C. H., Takahashi, H., and Karin, M. (2010). Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression. *Cell*, 140(2):197–208.
- Saran, U., Humar, B., Kolly, P., and Dufour, J.-F. (2016). Hepatocellular Carcinoma and Lifestyles. *Journal of hepatology*, 64(1):203–214.
- Schuppan, D. and Schattenberg, J. M. (2013). Non-Alcoholic Steatohepatitis: Pathogenesis and Novel Therapeutic Approaches. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28 Suppl 1:68–76.
- Sherman, M. (2010). Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Surveillance, and Diagnosis. *Seminars in liver disease*, 30(1):3–16.
- Stuart, K. (2003). Chemoembolization in the Management of Liver Tumors. *The Oncologist*, 8(5):425–437.
- Topic, A., Ljubic, M., and Radojkovic, D. (2012). Alpha-1-Antitrypsin in Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatitis Monthly*, 12(10 HCC).

- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global Cancer Statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2):87–108.
- Trinchet, J.-C. (2014). Hepatocellular Carcinoma in 2014: Current Situation and Future Prospects. *Diagnostic and interventional imaging*, 95(7-8):705–708.
- van Meer, S., de Man, R. A., van den Berg, A. P., Houwen, R. H. J., Linn, F. H. H., van Oijen, M. G. H., Siersema, P. D., and van Erpecum, K. J. (2015). No Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Due to Wilson Disease during Long-term Follow-up. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(3):535–539.
- von Felden, J., Schulze, K., Gil-Ibanez, I., Werner, T., and Wege, H. (2016). First- and Second-Line Targeted Systemic Therapy in Hepatocellular Carcinoma - An Update on Patient Selection and Response Evaluation. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 6(4).
- Wege, H. and Arnold, D. (2012). Systemtherapie des Leberzellkarzinoms. *Der Onkologe*, 18(7):602–610.
- Wege, H. and Schulze, K. (2018). Neue Optionen in der Systemtherapie des Hepatozellulären Karzinoms. *TumorDiagnostik & Therapie*, 39(09):590–594.
- Wiesner, R., Edwards, E., Freeman, R., Harper, A., Kim, R., Kamath, P., Kremers, W., Lake, J., Howard, T., Merion, R. M., Wolfe, R. A., and Krom, R. (2003). Model for End-stage Liver Disease (MELD) and Allocation of Donor Livers. *Gastroenterology*, 124(1):91–96.
- Wong, R. J., Gish, R., Frederick, T., Bzowej, N., and Frenette, C. (2011). Development of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis Patients: A Case Series. *Digestive diseases and sciences*, 56(2):578–585.
- Xu, R. and Hajdu, C. H. (2008). Wilson Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, 4(6):438–439.
- Yang, J. D., Kim, W. R., Coelho, R., Mettler, T. A., Benson, J. T., Sanderson, S. O., Therneau, T. M., Kim, B., and Roberts, L. R. (2011). Cirrhosis Is Present in Most Patients with Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(1):64–70.
- Yasui, K., Hashimoto, E., Komorizono, Y., Koike, K., Arai, S., Imai, Y., Shima, T., Kanbara, Y., Saibara, T., Mori, T., Kawata, S., Uto, H., Takami, S., Sumida, Y., Takamura, T., Kawanaka, M., and Okanoue, T. (2011). Characteristics of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis

Who Develop Hepatocellular Carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(5):428–33; quiz e50.

Yeo, W., Mok, T. S., Zee, B., Leung, T. W. T., Lai, P. B. S., Lau, W. Y., Koh, J., Mo, F. K. F., Yu, S. C. H., Chan, A. T., Hui, P., Ma, B., Lam, K. C., Ho, W. M., Wong, H. T., Tang, A., and Johnson, P. J. (2005). A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/interferon Alpha-2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(20):1532–1538.

Yeoman, A. D., Al-Chalabi, T., Karani, J. B., Quaglia, A., Devlin, J., Mieli-Vergani, G., Bomford, A., O'Grady, J. G., Harrison, P. M., and Heneghan, M. A. (2008). Evaluation of Risk Factors in the Development of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: Implications for Follow-up and Screening. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 48(3):863–870.

Yuen, M. F., Chan, A. O.-O., Wong, B. C.-Y., Hui, C. K., Ooi, G. C., Tso, W. K., Yuan, H. J., Wong, D. K.-H., and Lai, C. L. (2003). Transarterial Chemoembolization for Inoperable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-pugh Grade A and B: Results of a Comparative Study in 96 Chinese Patients. *The American journal of gastroenterology*, 98(5):1181–1185.

8 Anhang

8.1 Danksagung

Mein Dank geht an dieser Stelle an meinen Doktorvater Prof. Dr. Henning Wege der mich von Anfang an, aber besonders auf der Zielgeraden außerordentlich unterstützt und motiviert hat.

Außerdem danke ich Dr. Tobias Werner für die Unterstützung bei der Einarbeitung in das Thema bei der Datenakquise.

Vielen Dank an Katrin Rosenpläntner für die vielen Nachmittage der Recherche und gemeinsamen Dateneingabe.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Julia und meiner Tochter Hannah, die mich häufig entbehren mussten, viel Verständnis für meine Arbeit hatten, mir den Rückhalt gegeben haben und mich bei der Anfertigung tatkräftig unterstützt haben.

Vor allem möchte ich auch meiner Mutter und meinem Bruder Timo danken, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

8.2 Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

8.3 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

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

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

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

Hamburg, den 7. Oktober 2019

Ph. Breitfeld

Philipp Breitfeld