

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Innere Medizin

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktoren:

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse und Prof. Dr. med. Samuel Huber

Retrospektive Auswertung der Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms mittels Systemtherapie mit Sorafenib in Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2008-2017.

Dissertation

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

Vorgelegt von:

Ulrike Schöler
aus Jena

Hamburg 2022

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 09.06.2022**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Harald Ittrich

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

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Hepatozellulären Karzinoms	1
1.2	Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms	3
1.3	Klinik des Hepatozellulären Karzinoms	3
1.4	Diagnostik des Hepatozellulären Karzinoms	3
1.5	Staging und Klassifikation des Hepatozellulären Karzinoms	5
1.6	Stadien gerechte Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	5
1.7	Die SHARP-Studie	7
1.8	Sorafenib in der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms	8
1.8.1	Wirkmechanismus	8
1.8.2	Anwendung	8
1.8.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	9
2	Zentrale Fragestellung	11
3	Material & Methoden	12
3.1	Studiendesign	12
3.2	Liver.net	13
3.3	SFB 841	13
3.4	Patientenkollektive	13
3.5	Statistische Auswertung	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Basisdaten	16
4.1.1	Ätiologie und Begleiterkrankungen	17
4.1.2	ECOG-Status	18
4.1.3	BCLC-Stadium	19
4.1.4	Child-Pugh-Stadium	19
4.1.5	AFP-Werte bei Erstbehandlung	20
4.2	Überlebenszeiten	22
4.2.1	Medianes Gesamtüberleben	22
4.2.2	1-Jahresüberlebensrate und Zeit bis zum radiologischen Progress	22
4.2.3	Therapiedauer	23
4.3	Verträglichkeit des Medikaments	24
4.3.1	Inzidenz verschiedener Nebenwirkungen	24
4.3.2	Nebenwirkungen per Child-Pugh-Stadium	26
4.4	Psychische Belastung unter der Behandlung	28
4.5	Mediane Überlebenszeit nach Subgruppen	29
4.5.1	Mediane Überlebenszeit nach BCLC-Stadium	29
4.5.2	Mediane Überlebenszeit nach Ätiologie	29
4.5.3	Mediane Überlebenszeit nach Child-Pugh-Stadium	31
4.5.4	Mediane Überlebenszeit nach Höhe des AFP-Werts bei Erstbehandlung	32
5	Diskussion	34
6	Zusammenfassung	41
7	Summary	43

Inhaltsverzeichnis

8	<i>Literaturverzeichnis</i>	45
9	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	53
10	<i>Tabellenverzeichnis</i>	54
11	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	55
12	<i>Danksagung</i>	56
13	<i>Lebenslauf</i>	57
14	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	58

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Hepatozellulären Karzinoms

Im Jahre 2018 enthielten 18.1 Millionen Menschen weltweit die Diagnose einer Krebserkrankung und es kam zu 9.6 Millionen Todesfällen aufgrund von Tumoren jeglicher Art (Bray et al., 2018). Mit rund 841.000 Neuerkrankungen im Jahre 2018 rangiert das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) auf dem sechsten Platz der weltweit am häufigsten diagnostizierten Tumoren und steht mit 782.000 Todesfällen an vierter Stelle der weltweit häufigsten durch Tumoren verursachten Todesfälle (Bray et al., 2018).

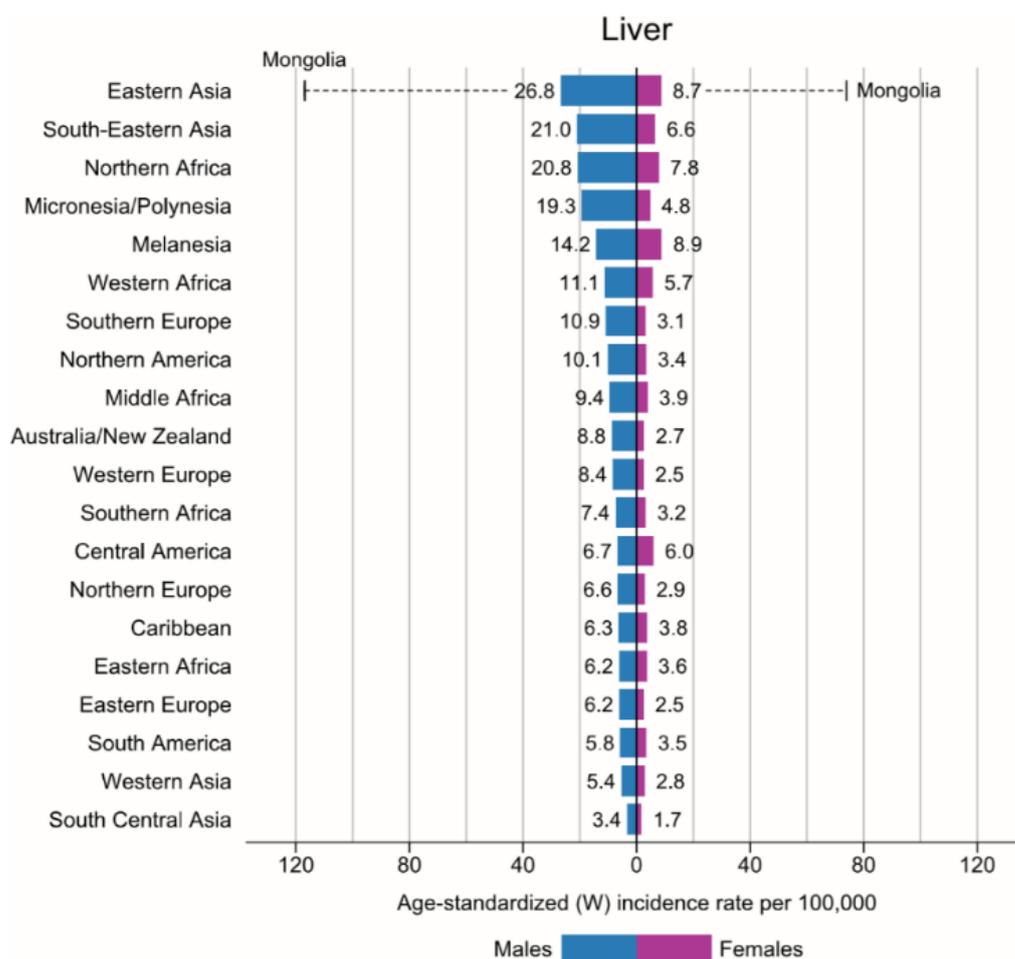


Abbildung 1: Regionen-spezifische altersadaptierte Inzidenz von Tumoren der Leber nach Geschlecht im Jahre 2018 (Bray et al., 2018).

Laut der Global Cancer Statistics von 2018 ist deutlich zu verzeichnen, dass Männer in den meisten Regionen der Welt zwei bis dreimal häufiger an einem HCC erkranken und an ihrer Erkrankung versterben als Frauen. Bei Männern liegt die Inzidenz bei 6,3% und die Mortalität bei 10,2%, während sich die Zahlen bei Frauen auf eine Inzidenz von 2,8% und eine Mortalität von 5,6% pro 100.000 belaufen (Bray et al., 2018). Damit ist das HCC unter den männlichen Erkrankten nach den Tumoren der Lunge die zweithäufigste Ursache für das Versterben aufgrund von Tumorerkrankungen und erreicht in 20 Ländern weltweit die höchste Mortalitätsrate (Bray et al., 2018).

Das HCC tritt in geographisch sehr heterogenen Regionen auf. Die höchsten Inzidenzraten erreicht das HCC mit über 20 Neuerkrankungen im Jahr pro 100.000 Einwohner in Ost- und Südost-Asien sowie der Sub-Sahara Zone Nordafrikas. In Westeuropa hingegen liegen die Neuerkrankungen bei deutlich niedrigeren Inzidenzraten von 8.4 pro 100.000 Einwohnern (Bray et al., 2018).

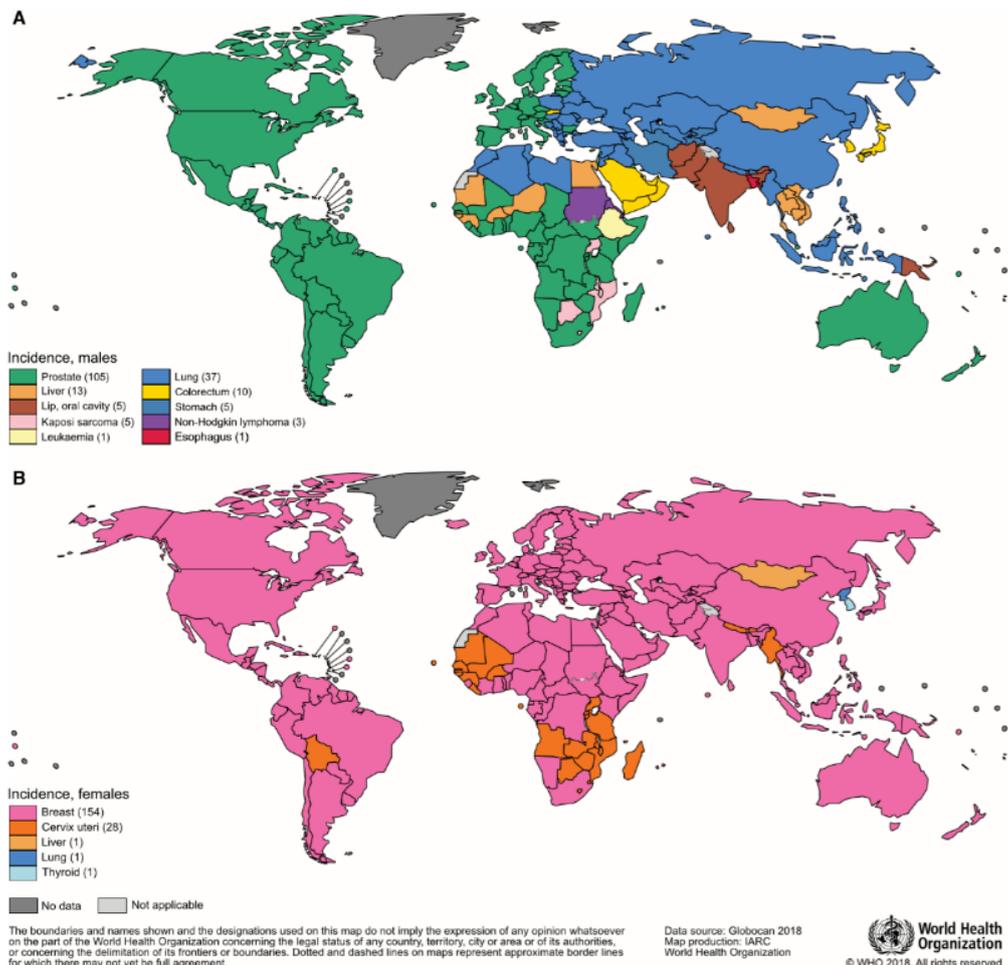


Abbildung 2: Globale Inzidenz der häufigsten Tumorentitäten im Jahre 2018 unter (A) Männern und (B) Frauen (Bray et al., 2018)

In sogenannten Hochrisikogebieten wie China und Ost-Afrika dominieren chronische Hepatitis B sowie Aflatoxine-Expositionen als Ursache für die Erkrankung an einem HCC, wohin gegen in Japan und Ägypten die chronische Hepatitis C den größten Risikofaktor darstellt. In Regionen mit einer niedrigen Infektionsrate mit viralen Hepatitiden zählen der chronische Alkoholabusus, die Adipositas sowie der Diabetes mellitus Typ II und damit einhergehende alkoholische bzw. nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen zu den vorherrschenden Risikofaktoren (Marengo et al., 2016). In Deutschland zählen derzeit eine chronische Hepatitis C und Alkoholkonsum zu den häufigsten Risikofaktoren, wobei die Zunahme einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) als Folge von Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms zu einer stetigen Steigerung der HCC- Inzidenz in Deutschland führt (Marrero et al., 2002, Welzel et al., 2011, Starley et al., 2010, Davila et al., 2005).

1.2 Ätiologie des Hepatozellulären Karzinoms

HCC entstehen zu 80-90% auf dem Boden einer Leberzirrhose jeglicher Ätiologie (Bruix et al., 2011). Zur Hochrisikogruppe zählen vornehmlich Zirrhosepatienten mit einer zugrundeliegenden chronischen Hepatitis B (ca. 50%) oder -C (25%) (Parkin, 2006). Ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen toxisch bedingte Leberzirrhosen im Rahmen eines chronischen Alkoholabusus. In Industrieländern steigt die Inzidenz der nicht alkoholischen Steatohepatitis, welche vor allem mit Adipositas sowie dem Diabetes mellitus Typ II assoziiert ist und zu einem HCC führen kann (Teufel et al., 2009). Entzündliche Erkrankungen wie die primär biliäre Cholangitis, die Autoimmune Hepatitis sowie parasitäre Infektionen wie die Bilharziose oder die Leishmaniose können über eine Zirrhose zur Entstehung eines HCC beitragen.

HCC können in selteneren Fällen Zirrhose- unabhängig entstehen. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die chronische Hepatitis B, welche auch ohne einen vorherigen Progress in eine Leberzirrhose die Grundlage für die Entwicklung eines HCC bilden. Mit einer höheren Viruslast steigt das karzinogene Risiko. Leberzelladenome sind primär benigne Neoplasien der Leber, welche mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva sowie steroidal Anabolika assoziiert sind. Etwa 5-10% der Leberzelladenome transformieren im Verlauf maligne.

1.3 Klinik des Hepatozellulären Karzinoms

In frühen Stadien der Erkrankung weisen Patienten mit einem HCC in der Regel keine spezifischen Beschwerden auf und auch in fortgeschrittenen Stadien stellen sich die Beschwerden eher unspezifisch in Form von einem möglichen Druckgefühl im Oberbauch und einer Inappetenz mit begleitendem Gewichtsverlust dar. Bei Patienten mit einer bekannten und bisher kompensierten Leberzirrhose, sollten eine rasche Verschlechterung der Leberfunktion, neu aufgetretener bzw. refraktärer Aszites, ein Ikterus und eine B-Symptomatik als HCC-suspekt gewertet werden (Ferenci et al., 2010). In fortgeschrittenen Stadien können eine allgemeine Schwäche, unspezifische gastrointestinale Beschwerden und Schmerzen, die sich durch die vermehrte Leberkapseldehnung vor allem auf den rechten Oberbauch projizieren, hinzukommen (Ferenci et al., 2010).

1.4 Diagnostik des Hepatozellulären Karzinoms

Sofern bei Hochrisikopatienten mit Leberzirrhose eine intrahepatische suspekta Läsion detektiert wurde, lässt sich ein HCC anhand seines typischen Perfusionsmusters in der Bildgebung charakterisieren. Mit zunehmender Größe und Entdifferenzierung kommt es zu einer vermehrten Arterialisierung des Tumors

und einer Ausbildung von arteriportalen sowie arteriovenösen Shunts (Greten et al., 2013). In einer mehrphasigen, kontrastmittelverstärkten Bildgebung mittels Ultraschalls, CT oder MRT, kommt es deshalb zu einem charakteristischen Ein- (arterielle Phase) und Auswaschen (portalvenöse Phase) des Kontrastmittels im Tumor im Gegensatz zum korrespondierenden Leberparenchym und somit zu einer Kontrastumkehr (Khalili et al., 2011, Kim et al., 2011).

Die Sensitivität dieser Verfahren liegt bei Tumoren mit einem Durchmesser von >2 cm bei 100%, sie sinkt jedoch mit abnehmendem Durchmesser auf 30-50% bei einer Läsion von 1-2 cm, und auf unter 30% bei noch kleineren Läsionen (Kim et al., 2011, Forner et al., 2008, Sangiovanni et al., 2010, Baek et al., 2012). Im Falle eines Malignitätsverdachts bei Läsionen von <2 cm, bietet sich eine zweite

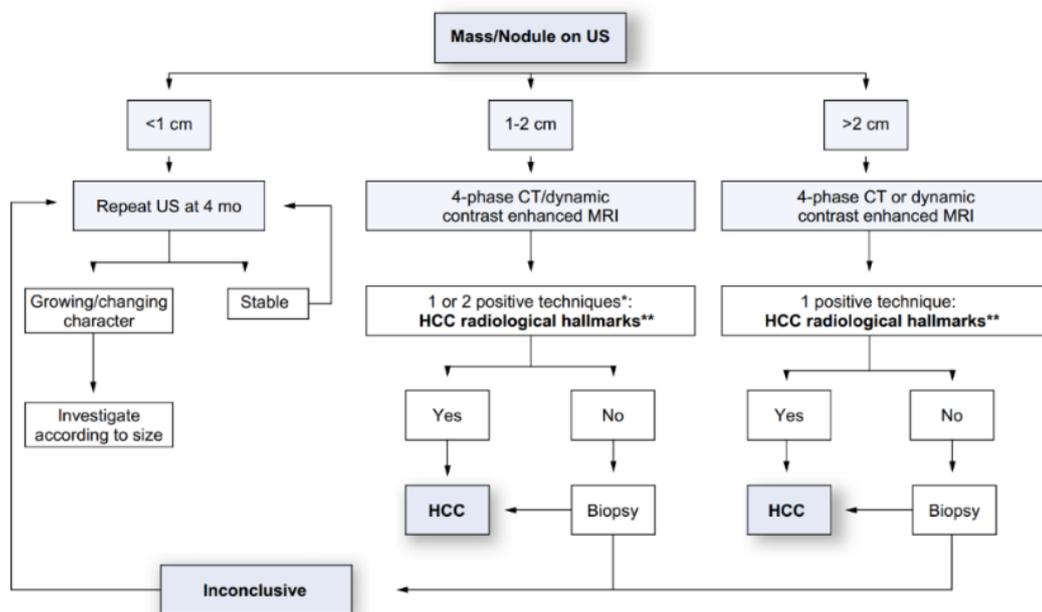


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus gemäß der European Association for the study of the liver (EASLD)

alternative Bildgebung zur Bestätigung des Verdachts an (Greten et al., 2013). Um bei Tumoren mit einem Durchmesser von 1-2 cm falsch-negative Diagnosen zu vermeiden, sollte hier eine histologische Sicherung erfolgen, welche eine Sensitivität sowie Spezifität von über 90% erreicht (Khalili et al., 2011, Forner et al., 2008, Herszenyi et al., 1995, Durand et al., 2001, Wang et al., 2008). Werden Biopsien aus verdächtigen Herden entnommen, so kann es selten zu Komplikationen wie Stichkanalmetastasen kommen. Diese treten in 0-3% der Fälle auf und können meist reseziert oder bestrahlt werden (Durand et al., 2001, Wang et al., 2008, Caturelli et al., 2004, Maturen et al., 2006, Bialecki et al., 2006, Silva et al., 2008). Bei kleinen Läsionen von <1 cm kann aufgrund der möglichen Komplikationen einer invasiven Diagnostik und der Wachstumsrate nach 3 Monaten eine bildgebende Diagnostik wiederholt werden (Sheu et al., 1985).

1.5 Staging und Klassifikation des Hepatozellulären Karzinoms

Das Staging von soliden Malignomen erfolgt weltweit standardisiert anhand der TNM-Klassifikation (Wittekind, 2010). Innerhalb der TNM-Klassifikation werden Tumoren auf der Grundlage pathologischer Befunde aus Resektaten bzw. Explantaten, die klinisch oder rein radiologisch nicht erfasst werden können, eingeteilt, wodurch eine Vergleichbarkeit der Daten und Ergebnisse verschiedener behandelnder Ärzte gewährleistet werden kann. Handelt es sich um andere Tumorentitäten, so erlaubt die TNM-Klassifikation (siehe Anhang, Tab. 5) eine Einschätzung der Prognose der Patienten. Im Falle des HCC ist eine Einschätzung der Prognose lediglich anhand des pTNM-Stadiums jedoch nicht möglich (Llovet et al., 1998).

Ein Großteil der HCC entsteht in Deutschland und anderen westlichen Ländern auf dem Boden einer Leberzirrhose, welche einen erheblichen Einfluss auf die Organfunktion und damit auf die Therapiefähigkeit der Patienten hat und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Lok et al., 2009, D'Amico et al., 2006, Hollebecque et al., 2011). Die Prognose der an einem HCC erkrankten Patienten ist zusätzlich zur Leberfunktion und dem körperlichem Leistungszustand des Patienten von den Effekten verschiedener Therapieoptionen abhängig (Llovet et al., 1999a, Llovet et al., 2008a). Diese Parameter werden in die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation (siehe Anhang, Tab. 6) integriert, welche laut deutscher Leitlinie zum Staging und zur Therapiestratifizierung HCC verwendet werden soll (Bruix et al., 2011, European Association for Study of et al., 2012). Zur Einschätzung des Allgemeinzustandes eines Patienten und zum konsekutiven Staging wird der Eastern Cooperative Oncology Group Index (ECOG) verwendet (siehe Anhang, Tab. 7).

1.6 Stadien gerechte Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

Patienten mit einem HCC werden in Abhängigkeit der Anzahl und Größe der Läsionen sowie der Leberfunktion in fünf Stadien eingeteilt und Stadien gerecht behandelt.

In ein BCLC Stadium O (Very early HCC) werden Patienten kategorisiert, bei welchen bei gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) und guter Leberfunktion (Child-Pugh A) eine singuläre Läsion mit einem Durchmesser $<2\text{cm}$ und ohne vaskuläre Invasion detektiert wird. In diesem Stadium erfolgt eine Resektion, welche in 80-90% der Patienten mit einem 5-Jahres-Überleben einhergeht (Hasegawa et al., 2013, Roayaie et al., 2013). Alternativ kann eine RFA erfolgen. In diesem Falle wird ein etwa 70%-iges 5-Jahres-Überleben beschrieben (Livraghi et al., 2008).

Patienten mit einer singulären Läsion >2cm oder drei Läsionen <3cm im Durchmesser mit einem ECOG 0 und erhaltener Leberfunktion fallen in das BCLC Stadium A (Early HCC). In diesem Stadium werden Patienten mittels Resektion, Lebertransplantation oder Ablation behandelt und erreichen damit ein 50-70%iges 5-Jahres-Überleben. Im Falle einer solitären Läsion ist weiterhin die Resektion das Mittel der Wahl. Wichtige Prädiktoren bezüglich des Überlebens nach Resektion sind die Abwesenheit einer portalen Hypertension sowie ein normales Serum-Bilirubin (Llovet et al., 1999b, Berzigotti et al., 2015). Sofern diese Kriterien nicht erfüllt werden oder mehrere Läsionen gefunden werden, wird eine Transplantation anhand der Milan-Kriterien eruiert. Andernfalls kann eine lokale Ablation erfolgen.

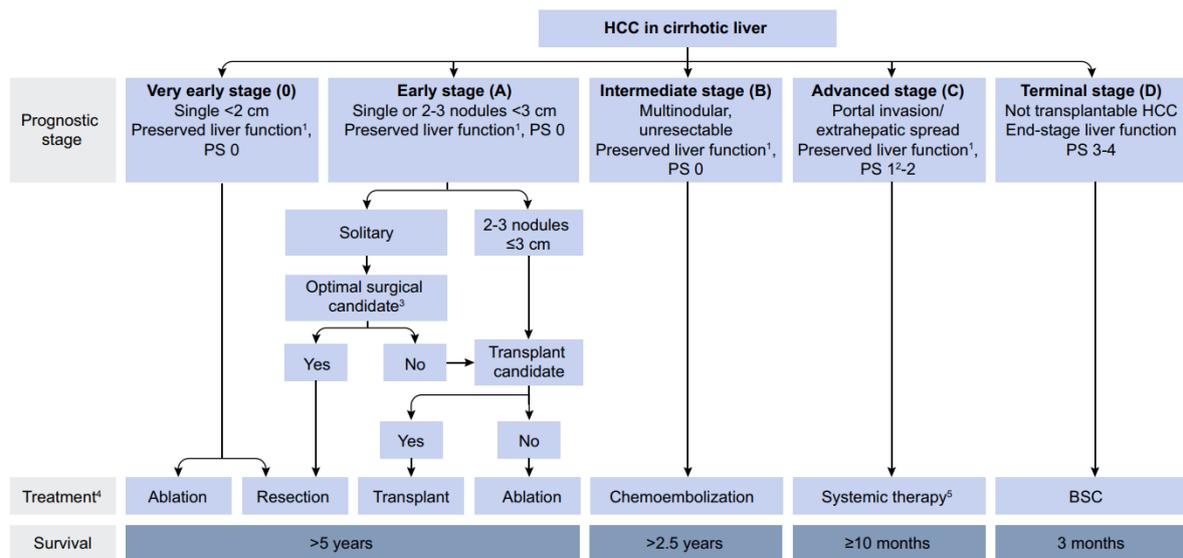


Abbildung 4: Behandlungsstrategie in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium nach EASL Clinical Practice Guidelines 2018

Im BCLC-Stadium B (Intermediate HCC), in welchem es sich um eine multinoduläre Erkrankung ohne vaskuläre Infiltration oder extrahepatische Ausbreitung handelt, gilt die TACE als Erstlinienbehandlung.

In einem fortgeschrittenen Stadium BCLC-C mit einem ECOG 1-2, vaskulärer Infiltration oder extrahepatischen Metastasen konnte durch Einsatz des Multityrosinkinase-Inhibitors Sorafenib seit seiner Zulassung durch die FDA im Jahre 2008 ein deutlich verbessertes medianes Überleben erreicht werden (Llovet et al., 2008b, Cheng et al., 2009). Seither standen verschiedene Systemtherapien zur Erprobung, wovon Lenvatinib mittlerweile neben Sorafenib als Erstlinientherapie eingesetzt wird. Regorafenib zeigte als Zweitlinientherapie einen Überlebensvorteil bei Progress nach Behandlung mit Sorafenib und entwickelter Toleranz (Bruix et al., 2017). Weiterhin konnten Ramucirumab und Cabozantinib bei Patienten mit einem hohen AFP-Wert mit einem verbesserten Überleben korreliert werden und wurden seither als Zweitlinientherapie eingesetzt (Abou-Alfa et al., 2018).

Im Endstadium der Erkrankung BCLC D mit einem ECOG 3-4 oder einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C werden Patienten nach Best supportive Care behandelt und erreichen eine mediane Überlebenszeit von 3-4 Monaten (Cabibbo et al., 2010).

1.7 Die SHARP-Studie

In ihrem im Jahre 2008 im The New England Journal of Medicine erschienen Publikation „Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma“ veröffentlichten Llovet et al. die Ergebnisse der SHARP-Studie. Diese konnte erstmals eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine systemische Therapie des HCC demonstrieren und führte daraufhin zur Zulassung des Multityrosinkinase-Inhibitors Sorafenib in der Therapie des fortgeschrittenen HCC durch die FDA und die EMA. Die multizentrische Phase III-Studie wurde in 121 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika, Australien und Asien doppelt verblindet sowie Placebo-kontrolliert durchgeführt. Sie schloss 602 Patienten ein, welche an einem HCC in fortgeschrittenem Stadium erkrankt waren. Von diesen 602 Patienten erhielten 299 randomisiert eine orale Sorafenib-Therapie mit einer Tagesdosis von 800 mg, welche in Form zweier Tabletten à 200 mg zweimal täglich verabreicht wurde, und 303 Patienten ein Placebo, das ebenfalls zweimalig am Tag in Tablettenform eingenommen wurde.

Die Probanden der SHARP-Studie wurden vorwiegend in Europa rekrutiert. Der Entwicklung eines HCC lagen in der Probandengruppe maßgeblich eine chronische Hepatitis C, ein chronischer Alkoholabusus oder einer chronische Hepatitis B zugrunde.

In die Studie aufgenommene Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien: Ein HCC in einem fortgeschrittenen Stadium war histologisch gesichert worden, was bedeutete, dass eine operative oder loco regionale Vorgehensweise therapeutisch ausgeschlossen war oder es nach operativer oder loco regionaler Therapie zu einem Progress gekommen war. Die Patienten hatten zuvor keinerlei systemische Therapie erhalten, wiesen einen ECOG von 2 oder weniger Punkten auf, eine Leberzirrhose, die maximal mit Child-Pugh-Stadium A klassifiziert wurde und hatten eine Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen. Eine adäquate hepatische Funktion wurde zudem anhand von Albumin (≥ 2.8 g/dl), Bilirubin gesamt (≤ 3 mg/dl bzw. $51.3 \mu\text{mol/L}$) und der Alanin- sowie der Aspartat-Aminotransferase, welche bei Männern einen Maximalwert von 250 U/L und bei Frauen einen Wert von 175 U/L erreichen durften, gesichert. Eine adäquate Nierenfunktion wurde anhand des Serumkreatinins gemessen, welches bei Männern Maximalwerte von 1,8 mg/dl und bei Frauen von 1,5 mg/dl nicht überschreiten durfte. Eine ausreichende hämatologische Funktion wurde anhand der Thrombozytenzahl von $\geq 60 \times 10^9/\text{L}$, eines Hämoglobin-Wertes von ≥ 8.5 g/dl und eines International Normalized Ratio (INR) von ≤ 2.3 sichergestellt. Ein Einschluss in die Studie war zudem nur möglich, wenn mindestens eine Läsion radiologisch anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in einer Dimension messbar war. Eine antivirale Therapie durfte parallel zur Studie weitergeführt oder begonnen werden. Auch eine Dosisreduktion durfte bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgen. Diese durfte in Form einer einmaligen täglichen Dosis von 400 mg bis hin zu einer Einnahme von 400 mg

aller zwei Tage umgesetzt werden. Sofern eine weitere Reduktion der Dosis von Nöten war, führte dies zum Ausschluss der Patienten aus der SHARP-Studie.

In der Studie wurden die Probanden vor allem in Hinblick auf die mediane Überlebenszeit, gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben der Patienten, untersucht. Zudem detektierte man die Zeit von der Randomisierung bis zu einem symptomatischen bzw. radiologischem Progress sowie die Responderate und das Vorkommen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Studie zeigte eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit in der Gruppe der Sorafenib-Patienten gegenüber der Placebogruppe von 10,7 Monate versus 7,9 Monate (Hazard Ratio 0,69, 95% CI 0,55-0,87, $P < 0,001$), wohingegen die Zeit bis zu einem symptomatischen Progress der Erkrankung keinen signifikanten Vorteil von Sorafenib gegenüber dem Placebo (4,1 versus 4,9 Monate, $P = 0,77$) darlegte. Ein radiologisch nachweisbarer Progress stellte sich in der Gruppe der Sorafenib-Patienten innerhalb von 5,5 Monaten und in der Placebo-Gruppe bereits nach 2,8 Monaten dar ($P < 0,001$).

In der SHARP-Studie kristallisierten sich Diarrhoen, Gewichtsverlust, das Hand-Fuß-Syndrom, arterieller Hypertonus und eine Hypophosphatämie als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen heraus. Die Patienten der SHARP-Studie brachen die Therapie in der Sorafenib-Gruppe zu 38% und in der Placebo-Gruppe ebenfalls zu 37% ab.

1.8 Sorafenib in der Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

1.8.1 Wirkmechanismus

Das seit 2008 zugelassene Sorafenib (Handelsname: Nexavar, Hersteller: Bayer HealthCare Pharmaceuticals- Onyx Pharmaceuticals) ist ein oraler Multityrosinkinase- Inhibitor, dessen Wirkung darin besteht, sowohl die Proliferation der Tumorzellen als auch die Angiogenese zu unterdrücken. Zudem zeigte Sorafenib induzierende Eigenschaften in Bezug auf die Apoptoserate der Tumorzellen in verschiedenen Modellen (Chang et al., 2007, Wilhelm et al., 2004). Zielstrukturen des Multikinase-Inhibitors sind die Serin-Threonin-Kinasen Raf-1 und B-Raf und die Rezeptortyrosinkinasen des Plättchen assoziierten Wachstumsfaktors Rezeptor- β (PDGRF- β), sowie der vaskulären Wachstumsfaktoren (VEGF) 1, 2 und 3 (Chang et al., 2007, Wilhelm et al., 2004). Es zeigte sich, dass insbesondere Raf-1 und VEGFR wichtige Mediatoren in zellulären Signalkaskaden zur Pathogenese des HCC darstellen (Calvisi et al., 2006, Villanueva et al., 2007, Semela and Dufour, 2004, Ito et al., 1998).

1.8.2 Anwendung

Die systemische Therapie mit dem oralen Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib kommt in palliativen Situationen zum Einsatz. Die empfohlene Nexavar-Dosis bei Erwachsenen ist 400 mg Sorafenib (2

Tabletten à 200 mg) 2-mal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg). Am UKE, wie an vielen Zentren, erfolgte initial die orale Einnahme von Sorafenib in Tablettenform mittels 200 mg zweimal täglich. Nach laborchemischer und klinischer Kontrolle erfolgte nach der ersten Woche eine sukzessive Steigerung bis zu einer kontinuierlichen Tagesdosis von 800 mg.

Zur Überwachung des Therapieerfolgs erfolgen im klinischen Alltag regelmäßige radiologische Kontrollen (alle 8-12 Wochen), wobei zur besseren Vergleichbarkeit darauf zu achten ist, dass zum Therapiebeginn identische Methoden (dynamisches KM-CT, MRT, KM-Sonographie oder konventionelle Sonographie) gewählt werden (Greten et al., 2013). Diese werden vor dem Hintergrund der Klinik, des Labors und ggf. der Tumormarker bewertet (Greten et al., 2013). Ist der AFP-Wert signifikant erhöht, so kann er zur Verlaufskontrolle genutzt werden (Personeni et al., 2012). Dabei ist zu beachten, dass es im Rahmen einer Leberregeneration, z.B. bei einer aktiven NASH oder einer chronischen Hepatitis B bzw. Hepatitis C zu einer nicht- neoplastischen AFP-Produktion kommen kann, weshalb der AFP-Wert mit begleitend stark erhöhten Transaminasen nur bedingt aussagekräftig ist (Greten et al., 2013).

1.8.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Über die Jahre zeigte sich die Mehrzahl der Nebenwirkungen unter einer zytotoxischen Therapie mit Sorafenib in einem milden bis moderaten, aber tolerierbaren Umfang. Häufige Nebenwirkungen wie das Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoen und Fatigue haben dennoch einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und bedürfen daher einem guten Management. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Sorafenib hingegen treten selten auf, stellen dann jedoch eine besondere Gefahr dar.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen: Aufgrund der Angiogenese- hemmenden Wirkung des Multikinase-Inhibitors, kommt es in fast 30% der Fälle unter einer Therapie mit Sorafenib zu einem arteriellen Hypertonus (Wu et al., 2008). Dieser kann bereits zwei Wochen nach Induktion der Therapie auftreten (Akutsu et al., 2015, Humphreys and Atkins, 2009) und es ist anzunehmen, dass das Auftreten eines Hypertonus als Prädiktor für die Effizienz der systemischen Therapie gewertet werden kann (Shin and Lee, 2013, Jain et al., 2010, Estfan et al., 2013). Bei persistierend hohen Werten können klassische Antihypertensiva wie ACE-Hemmer oder β -Blocker eingesetzt werden, um eine Dosisreduktion von Sorafenib zu vermeiden (Maitland et al., 2010, Laroche et al., 2012). Der arterielle Hypertonus unter Sorafenib kann jedoch mit lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen. In 33,8% der Fälle kommt es zu kardialen Events mit pathognomonischen EKG-Veränderungen sowie laborchemischen Auffälligkeiten (Schmidinger et al., 2008).

Hand-Fuß-Syndrom: 34-48% der HCC-Patienten entwickeln im Laufe der Behandlung mit Sorafenib ein Hand-Fuß-Syndrom. Es führt unter allen Nebenwirkungen am häufigsten zu einer Notwendigkeit der Dosisreduktion (Laroche et al., 2012, Azad et al., 2009). Initial stellt es sich in Form palmoplantar

lokalisierter, scharf begrenzter Erytheme und Ödeme dar. Im Verlauf entwickeln sich an mechanisch beanspruchten Stellen hyperkeratotische Plaques, die sich vor allem durch Symptome wie Schmerzen und Dysästhesien auszeichnen (Degen et al., 2010). Die Pathogenese beruht vermutlich auf der Hemmung des VEGFR, durch die kapilläre Mechanismen zur Reparatur von Mikrotraumata unterdrückt werden. Zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms werden insbesondere Urea-haltige Cremes angewandt sowie regelmäßige Untersuchungen darauf durchgeführt.

Diarrhöen: Diarrhöen treten in 25,5 - 48,0% der Fälle unter einer systemischen Therapie auf (Llovet et al., 2008c, Cheng et al., 2009, Escudier et al., 2007, Stadler et al., 2010, Escudier et al., 2009) und bedürfen einem guten Management in Form einer medikamentösen Behandlung mittels Loperamid, von diätetischen Anpassungen, symptomatischen Behandlungen und einer Kompensation von Elektrolytverlusten, da andernfalls eine deutlich minimierte Lebensqualität und Therapietoleranz der Patienten zu verzeichnen ist (Li et al., 2015).

Fatigue: Eine Fatigue tritt unter Sorafenib gehäuft in den ersten 4–6 Monaten der Behandlung auf und zeigt sich innerhalb von 5-6 Monaten rückläufig (Walko and Grande, 2014). Dennoch hat diese Nebenwirkung einen bedeutenden Effekt auf die Lebensqualität der Patienten, welche in diesem Falle häufig eine Dosisreduktion wünschen. Es ist von besonderer Bedeutung, Patienten vor Beginn der Therapie über die multifaktorielle Genese der Fatigue, welche auf Dehydratation, Depression, Schmerzen und Gewichtsverlust beruhen kann, aufzuklären (Li et al., 2015)

2 Zentrale Fragestellung

Die Ergebnisse der SHARP-Studie bilden einen Meilenstein in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC. Seit seiner Zulassung im Jahre 2008 dient der Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib als Erstlinienmedikament zur palliativen Systemtherapie für Patienten mit einem HCC in fortgeschrittenem Tumorstadium BCLC C.

In einer nach strikten Kriterien selektierten Patientenkohorte konnte die SHARP-Studie eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit (MÜZ), sowie einen deutlich verzögerten radiologisch nachweisbaren Progress in der Gruppe der Sorafenib-Patienten gegenüber der Placebogruppe (10,7 Monate versus 7,9 Monate; 5,5 Monate versus 2,8 Monate) zeigen.

Seit Zulassung des Medikaments werden Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf mit Sorafenib behandelt. Ziel dieser Dissertation ist es, die Behandlung des HCC mittels Sorafenib in einem Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.10.2017 in Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität am UKE retrospektiv auszuwerten. Während in der SHARP-Studie lediglich Patienten eingeschlossen wurden, welche strikte Kriterien hinsichtlich ihrer hepatischen, -hämatologischen sowie ihrer Nierenfunktion und ihres Allgemeinzustandes erfüllten, wurden im klinischen Alltag des UKE Patienten eines sehr viel weiteren klinischen Spektrums mit Sorafenib behandelt.

Somit stellt sich die zentrale Frage danach, ob sich die Ergebnisse der SHARP-Studie im klinischen Alltag und damit außerhalb der strikten SHARP-Kriterien reproduzieren lassen. Hierbei soll primär ein Vergleich der Ergebnisse am UKE behandelter Patienten, mit denen der SHARP-Studie erfolgen. Sekundär wird ein Vergleich zwischen zwei Kohorten am UKE behandelter Patienten durchgeführt. Diese Kohorten beinhalten zum einen retrospektiv streng nach SHARP-Kriterien selektierte Patienten (*Strictly selected cohort*, SSC und zum anderen weniger streng selektierte Patienten (*Modified selected cohort*, MSC), welche den realistischen klinischen Alltag abbilden.

3 Material & Methoden

3.1 Studiendesign

Die Grundlage zu dieser Dissertation bildet eine retrospektive Längsschnittstudie. In diese wurden alle Patienten mit der Diagnose „HCC“ (ICD-C22.0), welche im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.10.2017 am UKE behandelt wurden, inkludiert.

Patientenbezogene Daten und Krankheitsverläufe wurden der elektronischen Patientenakte des UKE (Soarian Clinicals®) retrospektiv entnommen, pseudonymisiert und systematisch in speziell dafür angefertigte Templates der Datenbank „Liver.net“ übertragen. Zu jedem Patienten wurde so unter einem Pseudonym ein Basisbogen erstellt, welcher unter anderem Informationen zum Datum der Erstdiagnose, dem führenden Diagnostikum und der Ätiologie der Erkrankung enthielt. Der dynamische Verlauf der Erkrankung wurde in dreimonatigen Abständen in sogenannten Follow-Up-Bögen festgehalten. Daten bezüglich der aktuellen BCLC- und Child-Pugh-Stadien, sowie Angaben zum subjektiven Wohlbefinden und einer Mehrzahl weiterer Informationen wurden so in Zusammenhang mit Daten zur aktuellen Bildgebung, Laborwerten und dem Behandlungsplan gebracht. Zur Eintragung wurde jeweils der Erste des jeweiligen Monats gewählt und diesem, sofern vorhanden, Daten der darauffolgenden 15 Tage zugeordnet.

Die Pseudonymisierung der Patientendaten erfolgte technisch, räumlich und personell getrennt von der Dateneingabe mittels Software über eine Access-Datenbank. Jedem Patienten wurde so zufällig ein 6-stelliges Pseudonym aus den 26 Buchstaben des Alphabets zugeordnet.

Ein Ethikvotum sowie eine Genehmigung durch den Hamburgischen Beauftragten für Datenschutz liegt sowohl für die Erfassung der Daten als auch die Pseudonymisierung vor und ist unter folgenden Kennungen einsehbar:

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

Die Datenerfassung erfolgte vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2012 durch eine Gruppe von vier Doktoranden (Britt Hinrichs, Adib Moharram-Zadeh, Jennifer Sauer und Kristin Schmidt) und wurde vom 01.01.2013 bis zum 31.10.2017 durch drei Doktoranden (Jenny Kraczyk, Maximilian Priebe und Ulrike Schöler) erweitert, welche den gemeinsam erfassten Datensatz jeweils zur Ausarbeitung verschiedener Dissertationsthemen verwenden durften.

3.2 Liver.net

Liver.net wurde im Rahmen eines Forschungsprogrammes des SFB 841 im Jahre 2014 von der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE aufgebaut und enthält zum jetzigen Zeitpunkt unter anderem die Daten von 987 HCC- Patienten. Die Biobank wird derzeit von Prof. Dr. Christoph Schramm und Christian Casar koordiniert. Liver.net dient als eine Datenbank, über die unter standardisierten und pseudonymisierten Bedingungen sowohl klinische Daten als auch Patientenproben gesammelt werden können. Sie dienen dem Ziel, neue Strategien und Ansatzpunkte für die Diagnostik und Therapie von Lebererkrankungen zu entwickeln. Liver.net gewährleistet somit die Wahrung des Datenschutzes der Patienten und die Reproduzierbarkeit von Forschungsergebnissen über klar definierte Abläufe der Dateneingabe in vorgefertigte Templates.

3.3 SFB 841

Der Sonderforschungsbereich 841 (SFB 841) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) „Leberentzündung: Infektion, Immunregulation und Konsequenzen“ vernetzt seit 2009 zahlreiche Wissenschaftler und Projekte, um auf dem Gebiet der Leberforschung neue Ansätze für die Diagnostik und die Behandlung von Lebererkrankungen effizient zu entwickeln. Zudem herrscht innerhalb des SFB 841 eine enge Verzahnung zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung, wodurch neue wissenschaftliche Erkenntnisse für den klinischen Alltag und zum Wohle des Patienten direkter zugänglich gemacht werden können. Unter der Beteiligung von 12 universitären und außeruniversitären Einrichtungen mit einem Schwerpunkt der Projekte am UKE setzt sich der SFB 841 aus den drei wissenschaftlichen Projekten „Infektion“, „Immunregulation“ und „Konsequenzen“ sowie einem Service-Bereich, in welchem experimentelle Methoden entwickelt werden, zusammen. Gegenwärtig befindet sich der SFB 841 in der dritten Förderperiode (2018-2021).

3.4 Patientenkollektive

Im untersuchten Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.10.2017 wurden insgesamt 987 Patienten mit der Diagnose eines „HCC“ am UKE behandelt und anhand des Diagnoseschlüssels ICD-Code C22.0 erfasst. Die Daten dieser Patienten wurden pseudonymisiert in eine speziell dafür angelegte Datenbank mit dem Namen „Liver.net“ übertragen.

Gesondert für diese Dissertation wurden aus dem gesamten Kollektiv diejenigen Patient untersucht, die eine palliative Therapie mittels Sorafenib erhielten (n= 293 Patienten). Diese Patientenkohorte wird im weiteren Verlauf als „Modified selected cohort“ (MSC) aufgeführt. Sie bildet die komplette Bandbreite der Patienten ab, die im klinischen Alltag aufgrund eines HCC mit Sorafenib behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden lediglich jene Patienten, welche zuvor an anderen Kliniken oder ambulant eine Sorafenib-Therapie erhalten hatten, da deren Verlauf nicht lückenlos darzustellen war. In der MSC

wurden Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium eines HCC, unabhängig vom ECOG-Status und dem Stadium der Leberzirrhose, erfasst.

Um eine möglichst genaue Vergleichbarkeit zur SHARP-Studie zu erzielen, extrahierten wir aus der MSC eine weitere Kohorte, die stricly selected cohort (SSC, n= 101). In dieser Kohorte wurden diejenigen Patienten erfasst, welche am UKE eine Therapie mit Sorafenib erhielten und die Einschlusskriterien von Llovet et. al für die SHARP-Studie weitestgehend erfüllten (Llovet et al., 2008b). Es wurden Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, in welchen keine potenziell kurative Therapie möglich war und Patienten, die nach einer potenziell kurativen Therapie einen erneuten Progress zeigten, in die Studie eingeschlossen. Eine vorherige systemische Therapie mit anderen Substanzen am UKE und/oder mit Sorafenib an anderen Kliniken führte zum Ausschluss der Patienten. Zum Einschluss in die SSC, mussten Patienten einen ECOG von maximal 2 Punkten und durften maximal eine leichte Leberzirrhose (Child- Pugh-Stadium A) klassifiziert anhand der Child-Pugh-Klassifikation aufweisen. Weitere Einschlusskriterien der SHARP-Studie wie eine adäquate hämatologische Funktion (Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dl, Thrombozyten $\geq 60 \times 10^3 / \mu\text{l}$), eine ausreichende hepatische Funktion (Albumin im Serum >28 g/dl, Bilirubin gesamt im Serum <3 mg/dl, AST und ALT jeweils <250 U/L) sowie eine stabile renale Funktion (1,8 mg/dl) konnten aufgrund mangelnder Datenlage retrospektiv nicht berücksichtigt werden. Eine parallel durchgeführte antivirale Therapie führte nicht zum Ausschluss der Patienten aus der Studie. Somit ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 101 Patienten.

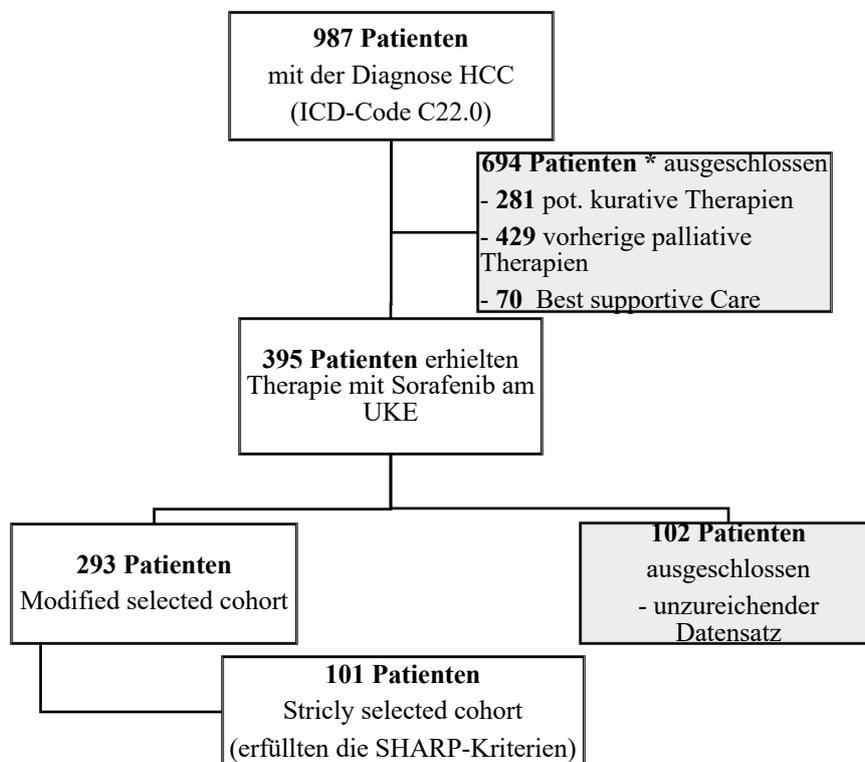


Abbildung 5: Patientenkollektive am UKE *beinhaltet Doppelzählungen

3.5 Statistische Auswertung

Nach Extraktion der Daten aus der Datenbank Liver.net in anonymisierter Form, erfolgte die statistische Datenauswertung sowie die Erstellung von Diagrammen mit dem Programm R. Die mediane Überlebenszeit (MÜZ) wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Alle Ergebnisse wurden auf ihre statistische Signifikanz geprüft, um zufällig gemessene Zusammenhänge zwischen Variablen zu verdeutlichen. Hierbei wurden Ergebnisse als statistisch signifikant gewertet, sofern ein P-Wert $< 0,05$ berechnet werden konnte.

4 Ergebnisse

Seit seiner Zulassung wurde Sorafenib am UKE als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC eingesetzt. Patientendaten wurden über einen Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.10.2017 gesammelt und sollen in diesem Absatz zur Auswertung kommen. Mit dem Ziel, eine möglichst genaue Vergleichbarkeit unserer Patientendaten mit der SHARP-Studie zu untersuchen, sollen zunächst die Basisdaten der MSC und SSC aufgeschlüsselt werden. Im Anschluss werden Überlebensdaten, Daten zur Sicherheit des Medikaments sowie der psychischen Belastung in beiden Kohorten beschrieben, bevor letztendlich Ergebnisse von weiterführenden Subgruppenanalysen am UKE dargestellt werden.

4.1 Basisdaten

In einem Untersuchungszeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.10.2017 wurden 293 Patienten mit der Diagnose eines fortgeschrittenen HCC am UKE mit Sorafenib behandelt. Diese Kohorte umfasste zu 81,2% männliche (n = 238) und zu 18,8% weibliche (n = 55) Patienten. Das mediane Alter aller Patienten bei Erstdiagnose lag bei 64 Jahren. Das minimale Alter bei Erstdiagnose betrug 26 Jahre, das maximale Alter 82 Jahre. Nach Geschlechtern getrennt betrachtet, betrug das mediane Alter der männlichen Patienten bei Erstdiagnose 65 Jahre, das der weiblichen Patienten lag mit 61 Jahre darunter. 70,21% der mit Sorafenib behandelten Patienten erhielten zuvor bereits eine palliative Behandlung, in Form einer TACE, während 26,06% der Patienten in kurativer Absicht vorbehandelt waren. Wie in Abb. 6 dargestellt, waren zum Ende des Untersuchungszeitraums von fast 10 Jahren, 216 Patienten (73,7%) verstorben und 25 Patienten (8,5%) am Leben. Lediglich 17,7% der Patienten galten in dem gesamten Zeitraum als „Lost-to-Follow-Up“.

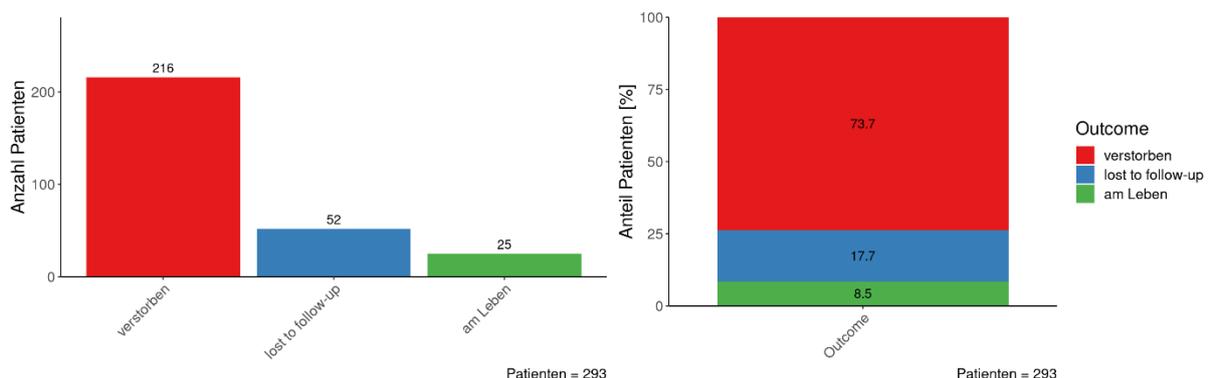


Abbildung 6: Behandlungsergebnis zum Stichtag (31.10.2017) in der MSC

Die strikt nach SHARP- Kriterien selektierte SSC der Patienten am UKE umfasste 101 Patienten. 89,1% der Patienten in dieser Kohorte waren männlichen Geschlechts. Nur 10,9% der Patienten waren weiblich. Das mediane Alter der SSC lag, höher als in der MSC, bei 66 Jahren. In dieser Kohorte betrug

das minimale Alter 37 Jahre und das maximale Alter 84 Jahre. Zum Ende des Untersuchungszeitraum waren 8 Patienten (7,9%) am Leben, 75 Patienten (74,3%) verstorben und 17,8% der Patienten galten als Lost-to-Follow-Up“, wie in Abb. 7 zu sehen.

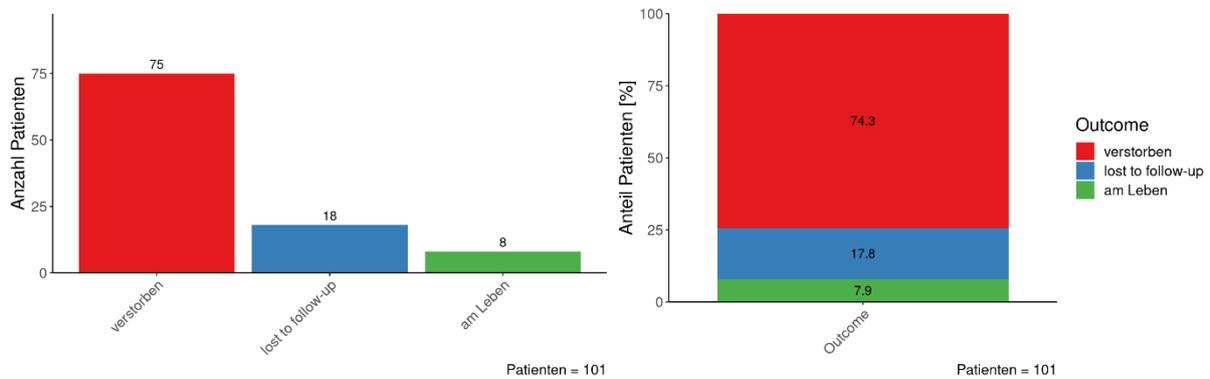


Abbildung 7: Behandlungsergebnis zum Stichtag (31.10.2017) in der SSC

4.1.1 Ätiologie und Begleiterkrankungen

Daten zur zugrundeliegenden Ätiologie des HCC und zu Begleiterkrankungen der Patienten der MSC und der SSC wurden zum Zeitpunkt der Erstbehandlung mit Sorafenib erhoben. Sowohl in der MSC als auch in der SSC der am UKE mit Sorafenib behandelten Patienten stellte die alkoholassoziierte Erkrankung, mit 44,4% in der MSC und 54,5% in der SSC, die Hauptursache für die Entwicklung eines HCC dar. In 22% der Fälle, bildete eine chronische Hepatitis C in der MSC den Boden dieser Erkrankung. In der SSC beliefen sich diese Zahlen auf 23,8% der Patienten. Weitere häufige Ursachen für die Entwicklung eines HCC bildeten die Hepatitis B und die NASH. 10,2% der MSC-Patienten wiesen keine Lebererkrankung und 3,4% wiesen eine kryptogene Zirrhose auf. In der SSC lag der Anteil der kryptogenen Zirrhosen bei 5%. Patienten ohne zugrundeliegende Lebererkrankungen kamen in dieser Kohorte nicht vor.

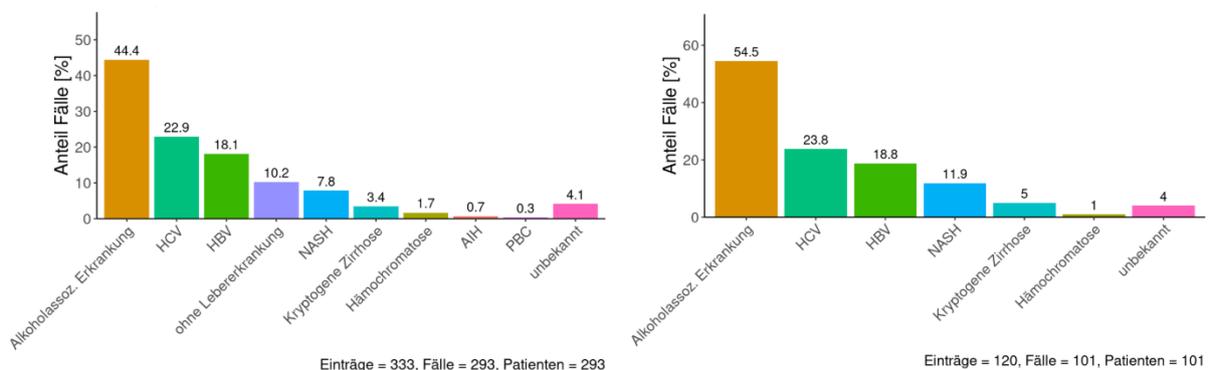


Abbildung 8: Ätiologie in der MSC (links) und SSC (rechts)

Hinsichtlich der Begleiterkrankungen unterschieden sich MSC und SSC kaum. Auffällig war jedoch ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Leberzirrhose. In der MSC wiesen 67,6% der Patienten

eine Leberzirrhose auf. Dieser Anteil belief sich in der SSC definitionsgerecht auf 100 %. Weitere wichtige Begleiterkrankungen bildeten die arterielle Hypertonie (49,8% in der MSC vs. 48,5% in der SSC), der insulinpflichtige Diabetes mellitus Typ II (21,8% in der MSC vs. 22,8% in der SSC) und die Adipositas (9,9% in der MSC vs. 10,9% in der SSC). Des Weiteren wiesen 11,9% der Patienten der MSC und 12,9% der SSC ein extrahepatisches Zweitmalignom auf. Die Art der Zweitmalignome zeigte eine ausgeprägte Diversität.

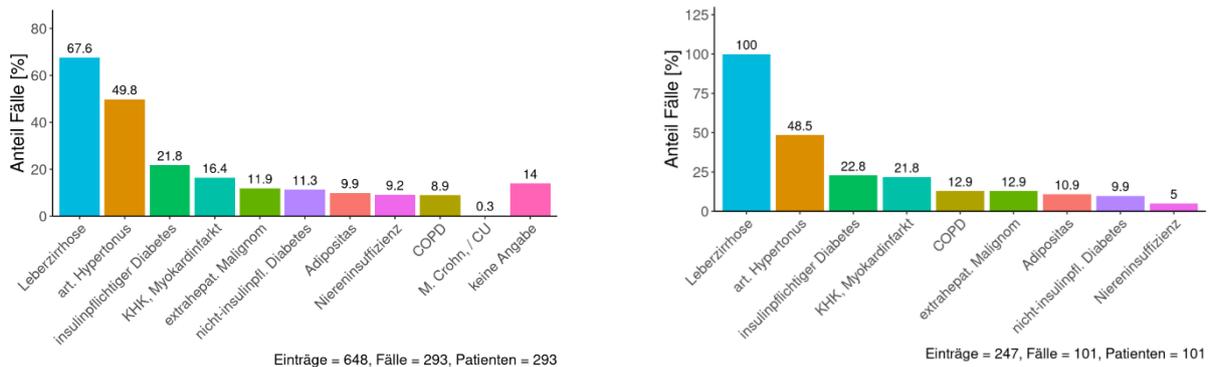


Abbildung 9: Begleiterkrankungen bei Erstbehandlung in der MSC (links) und der SSC (rechts)

4.1.2 ECOG-Status

Ein wichtiges Kriterium der SHARP-Studie war ein ECOG-Status von ≤ 2 . In der SSC zeigten sich 36,6% der Patienten mit einem ECOG-Status von 0, 54,5% mit einem ECOG-Status von 1 und lediglich 8,9% wiesen einen ECOG-Status von 2 auf. Auch in der MSC wies der Großteil der Patienten mit 41,6% einen ECOG-Status von 1 auf, 27,6% lagen bei einem ECOG-Status von 0 und 17,1% bei einem ECOG-Status von 2. Lediglich 7 Patienten (2,4%) wiesen mit einem ECOG-Status von 3 einen schlechteren Allgemeinzustand auf. Insgesamt zeichnete sich in der SSC eine Tendenz zu einem besseren Allgemeinzustand als in der MSC ab.

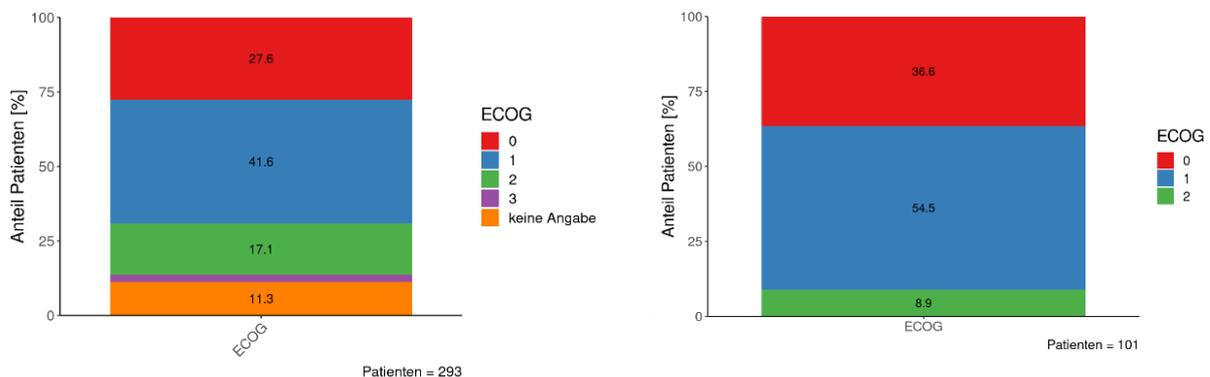


Abbildung 10: ECOG-Status in der MSC (links) und SSC (rechts)

4.1.3 BCLC-Stadium

Angelehnt an die SHARP-Studie wurden in der SSC des UKE Patienten mit einem intermediären oder fortgeschrittenen HCC im Stadium B (38,6%) oder C (61,4%) eingeschlossen. In der MSC dominierten ebenfalls die nach Leitlinie im BCLC-Stadium C mit Sorafenib therapierten Patienten mit 53,9%, gefolgt von 30,4% der Patienten mit einem BCLC-Stadium von B. Wenige Patienten erhielten in dieser Kohorte nach Einzelfallentscheidungen auch im BCLC-Stadium A oder D Sorafenib.

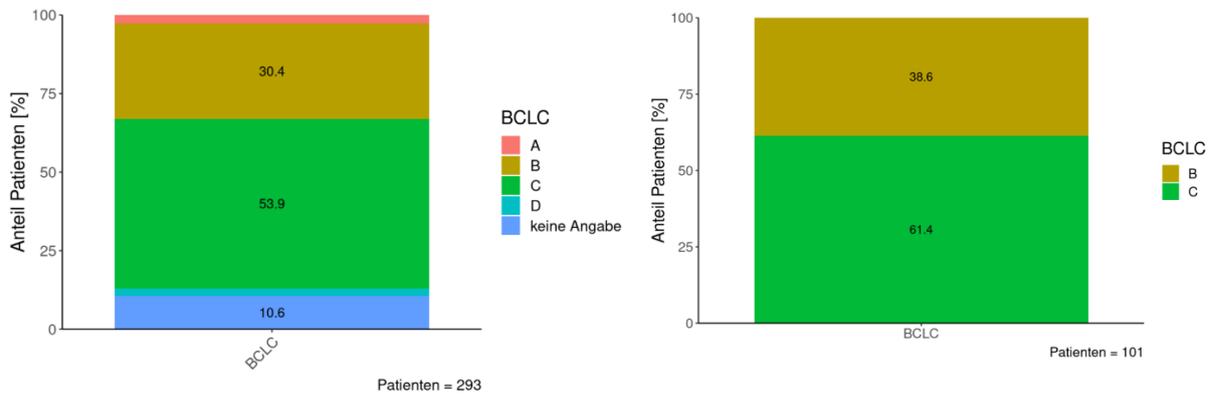


Abbildung 11: BCLC-Stadium bei Erstbehandlung in der MSC (links) und der SSC (rechts)

4.1.4 Child-Pugh-Stadium

In die SHARP-Studie wurden lediglich Patienten mit einer guten Leberfunktion eingeschlossen. Ein wichtiges Kriterium hierfür war die Klassifikation nach Child-Pugh, welche maximal bei A liegen durfte. Hiernach wurden auch die Patienten der SSC selektiert, sodass der Anteil der Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium A in dieser Kohorte bei 100% lag. Die Patienten des klinischen Alltags am UKE wiesen bei Erstbehandlung mit Sorafenib lediglich zu 39,9% eine Child-Pugh A klassifizierte Leberzirrhose auf. 23,5% der Patienten zeigten sich mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B und 3,4% sogar mit Child-Pugh-Stadium C.

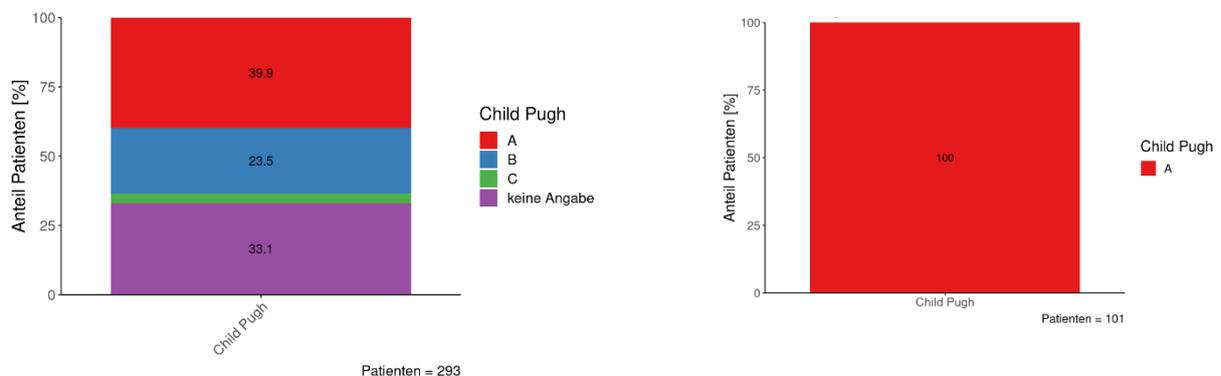


Abbildung 12: Child-Pugh Stadium in der MSC (links) und SSC (rechts)

4.1.5 AFP-Werte bei Erstbehandlung

Der bei Erstdiagnose zur Verlaufskontrolle gemessene mediane AFP-Wert lag unter den am UKE behandelten Patienten insgesamt deutlich über dem medianen Wert der SHARP-Patienten. Die mit Sorafenib behandelten Patienten der SHARP-Studie wiesen bei Randomisierung zur Studie einen medianen AFP-Wert von 44,3 ng/ml auf. Mit einem Wert von 113,1 ng/ml zeigten die UKE-Patienten der SSC mehr als zweieinhalbfache Werte, die der MSC mit einem AFP-Wert von 236,0 ng/ml sogar mehr als fünffache Werte.

Tabelle 1: Basisdaten der Intention-to-treat-Populationen im Vergleich zur SHARP Studie

Variable	UKE		SHARP	
	MSC (n=293)	SSC (n=101)	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)
Alter (Jahren)	65,0	66,0	64,9	66,3
Geschlecht - n (%)				
Männlich	238 (81,2)	90 (89,1)	260 (87)	264 (87)
Weiblich	55 (18,8)	11 (10,9)	39 (13)	39 (13)
Ätiologie - n (%)				
alkoholassoziiert	130 (44,4)	55 (54,5)	79 (26)	80 (26)
Hepatitis C	67 (22,9)	24 (23,8)	87 (29)	82 (27)
Hepatitis B	53 (18,1)	19 (18,8)	56 (19)	55 (18)
Ohne Lebererkrankung	30 (10,2)	0 (0)		
NASH	23 (7,8)	12 (11,9)		
Kryptogene Zirrhose	10 (3,4)	5 (5,0)		
Hämochromatose	5 (1,7)	1 (1,0)		
AIH	2 (0,7)	0 (0)		
PBC	1 (0,3)	0 (0)		
ECOG – n (%)				
0	81 (27,6)	37 (36,6)	161 (54)	164 (54)
1	122 (41,6)	55 (54,5)	114 (38)	117 (39)
2	50 (17,1)	9 (8,9)	24 (8)	22 (7)
3	7 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BCLC-Stadium- n. (%)				
B (intermediär)	89 (30,4)	39 (38,6)	54 (18)	51 (17)
C (fortgeschritten)	158 (53,9)	62 (61,4)	244 (82)	252 (83)
D	7 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Child-Pugh-n. (%)				
A	117 (39,9)	101 (100)	284 (95)	297 (98)
B	69 (23,5)	0 (0)	14 (5)	6 (2)
C	10 (3,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extrahepatische Manifestation-n. (%)	50 (17,1)	18 (17,8)	159 (53)	150 (50)
Macroskop. vaskuläre Invasion- n. (%)	66 (22,5)	26 (25,7)	108 (36)	123 (41)
Vorherige Therapien- n. (%)				
kurativ	49 (16,7)	k.A.	57(19)	62 (20)
palliativ	139 (47,4)	k.A.	152 (51)	146 (48)
Medianer AFP- Wert bei ED- (ng/ml)	236,0	113,1	44,3	99,0

Legende: NASH- nichtalkoholische Steatohepatitis, AIH- Autoimmunhepatitis, PBC- primär biliäre Cholangitis, AFP- alpha-Fetoprotein, k.A.- keine Angabe.

4.2 Überlebenszeiten

4.2.1 Medianes Gesamtüberleben

Am UKE erreichten Patienten, welche mit Sorafenib behandelt wurden und nach den SHARP-Kriterien selektiert worden waren (SSC, n= 101), ein medianes Gesamtüberleben von 10,0 Monaten (95% Konfidenzintervall (CI), 8,0-13,0). Die MÜZ innerhalb der UKE-Kohorte (MSC, n= 293) lag ebenfalls bei 10,0 Monaten (95% CI= 8,0-12,0).

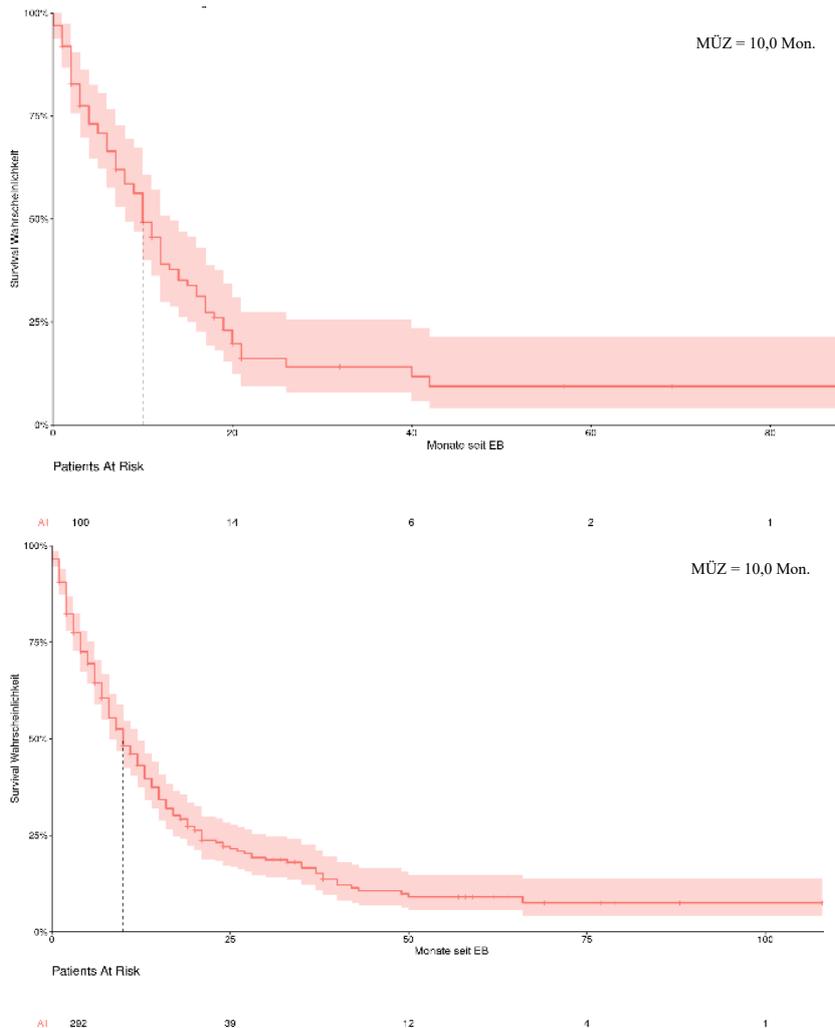


Abbildung 13: Mediane Überlebenszeit in der MSC (oben) und der SSC (unten)

4.2.2 1-Jahresüberlebensrate und Zeit bis zum radiologischen Progress

Die 1-Jahresüberlebensrate lag in der MSC und der SSC bei vergleichsweise niedrigen 37% bzw. 35%. Dafür zeigte sich die Zeit bis zu einem radiologischen Progress (ZRP) in den Kohorten des UKE mit 6,0 Monaten (95% CI= 6,0-8,0) in der MSC und 7,0 Monaten (95% CI= 6,0-8,0) gegenüber der SHARP-Studie verbessert. Die ZRP wurde definiert als Zeitraum ab Erstbehandlung bis zur radiologischen Feststellung der Zunahme der Tumorherdgröße, neuer Herde, neuer Fernmetastasen und neuer Pfortaderthrombosen.

4.2.3 Therapiedauer

Zu Abbrüchen der Therapie kam es aufgrund von Verschlechterung des Allgemeinzustandes, aufgrund starker Nebenwirkungen und bei Versterben des Patienten. Die mediane Therapiedauer wurde von Erstbehandlung bis Abbruch in Monaten berechnet. In der SSC zeigte sich eine längere mediane Therapiedauer (5,0 Mon.; 95% CI= 3,0-7,0) gegenüber der MSC (4,0 Mon.; 95% CI= 3,0-5,0).

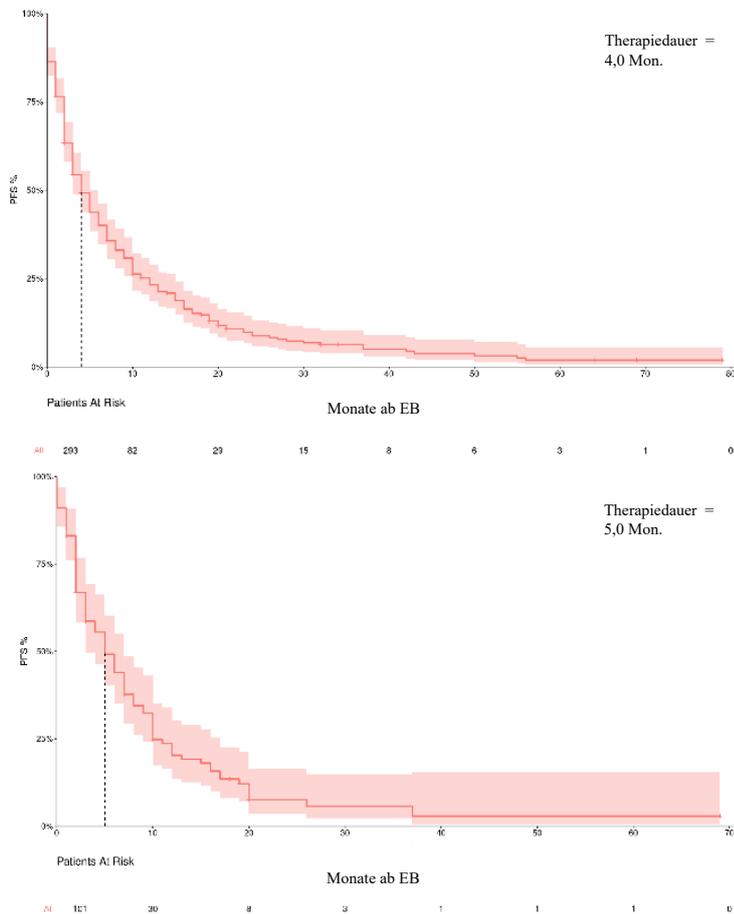


Abbildung 14: Therapiedauer in der MSC (oben) und SSC (unten)

Tabelle 2: Zusammenfassung Outcome

Outcome	UKE		SHARP-Studie	
	MSC (n=293)	SSC (n=101)	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=302)
MÜZ (Mon.)	10,0	10,0	10,7	7,9
95 % CI	8,0-12,0	8,0-13,0	9,4-13,3	6,8-9,1
1-Jahres-Überlebens- Rate (%)	37,0	35,0	44	33
2- Jahres-Überlebens- Rate (%)	14,4	8,0		
ZRP (Mon.)	6,0	7,0	5,5	2,8
95 % CI	6,0-8,0	6,0-8,0	4,1-6,9	2,7-3,9
Therapiedauer (Mon.)	4,0	5,0		
95 % CI	3,0-5,0	3,0-7,0		

Legende: MÜZ – mediane Überlebenszeit, ZRP- Zeit bis zum radiologischen Progress

4.3 Verträglichkeit des Medikaments

4.3.1 Inzidenz verschiedener Nebenwirkungen

Die bedeutendste Ursache für Therapieänderungen im Sinne von Dosisreduktionen oder gar eines Therapieabbruchs im Rahmen einer Behandlung mit Sorafenib stellten Nebenwirkungen dar. Die allgemeine Inzidenz von Nebenwirkungen lag in der SHARP-Studie bei 80,0% der mit Sorafenib behandelten Patienten und bei 52,0% in der Placebo-Kohorte.

Am UKE lag die allgemeine Inzidenz von Nebenwirkungen unter Sorafenib in der SSC bei 83,6%, in der MSC bei 76,2% (p-Wert = 0,18; FDR 0,51). Somit bestand sowohl zwischen der SSC und der Sorafenib-Kohorte der SHARP-Studie (p-Wert = 0,60; FDR 0,75) als auch zwischen der SSC und der MSC der UKE-Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied.

22,6% der Therapieänderungen in der MSC wurden mit Nebenwirkungen begründet. In 17,1% der Fälle kam es hier zu einem kompletten Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. In der SSC erfolgten 22,2% der Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen. Die Abbruchrate lag in der streng selektierten Kohorte bei 15,2%, womit zwischen MSC und SSC kein signifikanter Unterschied lag (p-Wert = 0,72). Verglichen zur SHARP-Studie, in welcher es zu einer 37%igen Abbruchrate in der Sorafenib-Kohorte und einer 38%igen Abbruchrate in der Placebo-Kohorte kam es am UKE sowohl in der SSC als auch in der MSC zu einer signifikant geringeren Abbruchrate (p-Wert < 0,01).

Tabelle 3: Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur SHARP Studie

Nebenwirkung (%)	UKE		SHARP		p-Wert		False discovery rate	
	MSC (n=293)	SSC (n=101)	Sorafenib (n=297)	Placebo (n=303)	MSC vs. SSC	SSC vs. SHARP	MSC vs. SSC	SSC vs. SHARP
Allgemeine Inzidenz	76,2	83,6	80	52	0,18	0,60	0,51	0,75
Verschlechterung des AZ								
Fatigue	36,6	30,4	22	16	0,35	0,09	0,51	0,25
Gewichtsverlust	3	0	9	1				
Dermatologische Nebenwirkungen								
Alopezie	3	0	14	2				
Hand-Fuß-Syndrom	17,3	21,7	21	3	0,41	0,96	0,51	0,96
Pruritus	4	0	8	7				
Hauttrockenheit	<1	0	8	4				
andere	18	10,4	21	12				
Gastrointestinale Nebenwirkungen								
Diarrhoe	36,6	43,5	39	11	0,26	0,49	0,51	0,75
Nausea	6,3	2,9	11	8				
Vomitus	2,6	1,4	5	3				
Stimmenveränderung	1	0	6	1				
Hypertonus	5,2	8,7	5	2				
Hepatische Dysfunktion	6	13,4	<1	0				
Abdominelle Schmerzen	4	2,9	8	3				
Blutungen	4	2,9	7	4				
Abbruchrate aufgrund v. Nebenwirkungen	17,1	15,2	37,0	38,0	0,72	0,00	0,72	0,00

In der SHARP-Studie zeichneten sich Diarrhöen (39%), die Fatigue (22%) und das Hand-Fuß-Syndrom (21%) als besonders häufige Nebenwirkungen ab. Diese spielten auch in den Kohorten des UKE die bedeutendste Rolle. In der MSC traten Diarrhöen und Fatigue mit jeweils 36,6% häufig auf. 17,3% der Patienten erlitten unter der Behandlung mit Sorafenib ein Hand-Fuß-Syndrom. In der SSC lag die Inzidenz von Diarrhöen bei 43,5%, womit jedoch sowohl gegenüber der MSC (p-Wert = 0,26; FDR = 0,51) als auch der SHARP-Kohorte kein signifikanter Unterschied bestand (p-Wert = 0,49; FDR = 0,75). Das Hand-Fuß-Syndrom kam mit 21,7% in der SSC nicht signifikant häufiger vor als in der MSC (p-Wert = 0,41; FDR = 0,51). Die Inzidenz der Fatigue lag in der SSC bei 30,4%.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere der arterielle Hypertonus, traten selten auf (SHARP 5%, MSC 5,2%, SSC 8,7%). Unter denjenigen Patienten mit erhöhten Blutdrücken unter der Therapie mit Sorafenib kam es in Einzelfällen zu Myokardinfarkten. Genaue Zahlen hierzu liegen jedoch nicht vor.

4.3.2 Nebenwirkungen per Child-Pugh-Stadium

Am UKE wurden sowohl in der MSC (n= 293) als auch in der SSC (n= 101) Nebenwirkungen abhängig vom Child-Pugh-Stadium untersucht.

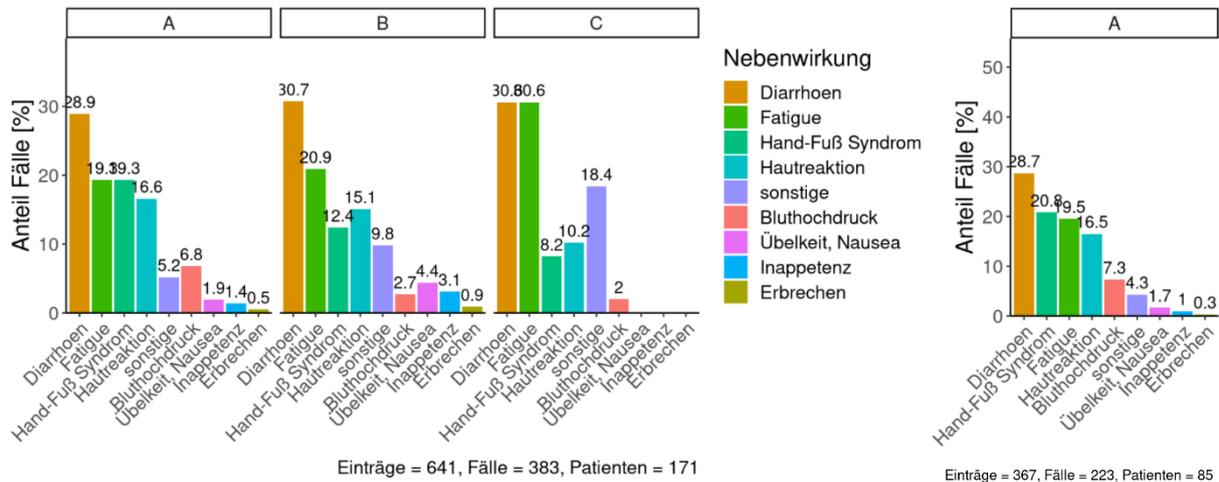


Abbildung 15: Nebenwirkungen per Child-Pugh-Stadium in der MSC (links) und SSC (rechts)

In der MSC gaben 171 von 293 Patienten im Verlaufe ihrer Behandlung mit Sorafenib Nebenwirkungen an. Unabhängig vom Child-Pugh-Stadium zeigten sich in der MSC Diarrhöen als häufigste Nebenwirkung. Unter den mit Child-Pugh-Stadium A gescorten Patienten (n= 117) litten 28,9% an Diarrhöen. 30,7% der Child-Pugh-Stadium B (n= 69) und 30,8% der Child-Pugh-Stadium C (n= 10) gescorten Patienten gaben Diarrhöen als Nebenwirkung der Therapie mit Sorafenib an, womit zwischen den Subgruppen kein statistischer Unterschied bestand. Neben den Diarrhöen traten weitere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen selten auf.

Die Fatigue kam bei Child-Pugh-Stadium A-Patienten (19,3%) mit ähnlicher Häufigkeit vor wie bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B (20,9%) einer Leberzirrhose (p-Wert 0,73; FDR= 0,73). Im Child-Pugh-Stadium C gaben 30,6% der Patienten an, unter einer Fatigue zu leiden. Auch das Hand-Fuß-Syndrom gehörte erwartungsgemäß zu den bedeutenden Nebenwirkungen. Es wurde von 19,3% der Child-Pugh-Stadium A-, 12,4% der Child-Pugh-Stadium B- und 8,2% der Child-Pugh-Stadium C-Patienten angegeben, womit insbesondere zwischen Child-Pugh A- und Child-Pugh B- Patienten ein signifikanter Unterschied bestand (p-Wert=0,04; FDR=0,12). Es ist bekannt, dass Bluthochdruck eine seltenere Nebenwirkung von Sorafenib ist. Der Bluthochdruck ist jedoch nicht zu vernachlässigen, da er nicht selten mit lebensbedrohlichen kardialen Events einhergeht (Schmidinger et al., 2008). Patienten der MSC fielen in Child-Pugh-Stadium A zu 6,8%, in Child-Pugh-Stadium B zu 2,7% und in Child-Pugh-Stadium C zu 2,0% durch einen erhöhten Blutdruck unter der Therapie mit Sorafenib auf.

In der SSC gaben 85 der 101 Patienten im Laufe ihrer Chemotherapie Nebenwirkungen an. Auch in dieser Kohorte litten 28,7% der Patienten an Diarrhöen unter der Therapie, bei 20,8% kam es zu einem

Hand-Fuß-Syndrom und 19,5% der Patienten gaben eine Fatigue an. Lediglich 4,3% der Patienten wurden durch einen Bluthochdruck auffällig.

Unter anderem Yau et al. vermuteten eine hämatologische Toxizität und ein vermehrtes Auftreten gastrointestinaler Blutungen bei Patienten im Child-Pugh-Stadium B gegenüber Patienten im Child-Pugh-Stadium A (Yau et al., 2009). Hämatologische Veränderungen im Sinne einer Anämie kamen vereinzelt vor und auch gastrointestinale Blutungen konnten bei Patienten am UKE verzeichnet werden. Sie traten jedoch in so geringem Maße auf, dass diese Nebenwirkungen nicht einzeln in der Statistik geführt wurden.

4.4 Psychische Belastung unter der Behandlung

Der psychische Befund der am UKE behandelten Patienten wurde bei stationär behandelten Patienten im Rahmen ärztlicher oder pflegerischer Visiten abgefragt. Bei ambulanter Betreuung erfolgte die Befragung während der regelmäßig erfolgten Sprechstunden. Angaben zu depressiven Verstimmungen oder subjektivem Wohlbefinden wurden der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation in der elektronischen Patientenakte entnommen und zu Liver.net übertragen. Aus der elektronischen Patientenakte konnte zu 141 Patienten aus der MSC (n= 293) zuverlässige Angaben entnommen werden. In 51% der Fälle wurden keine psychischen Befunde dokumentiert und diese Patienten somit unter „keine Angabe“ geführt.

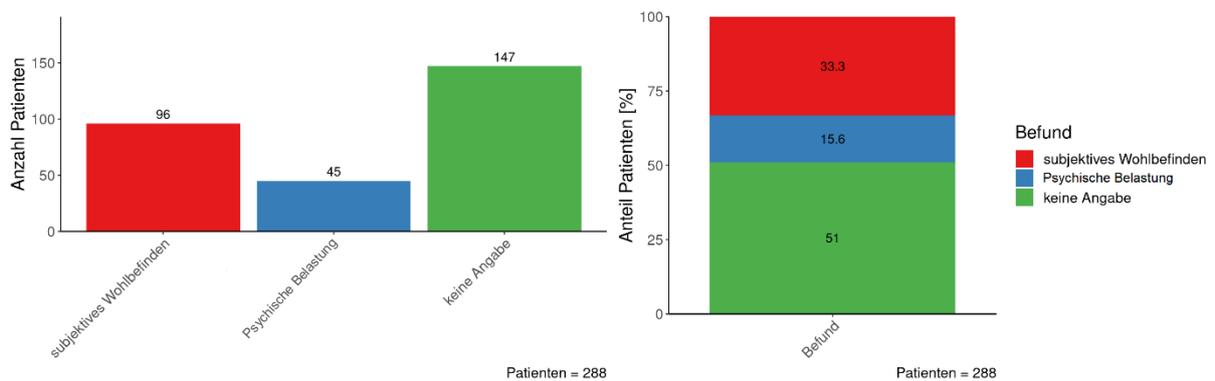


Abbildung 16: Psychischer Befund in der MSC mit Patienten ohne Angabe

Unter den 141 Patienten der MSC, zu denen explizite Angaben vorhanden waren, gaben 68,1% über den gesamten Zeitraum ihrer Behandlung ein subjektives Wohlbefinden an. Die Prozentzahl der Patienten, welche mindestens einmalig im Zeitraum ihrer Behandlung mit Sorafenib angaben, sich unter der Therapie psychisch belastet und depressiv verstimmt zu fühlen, lag bei 31,9%.

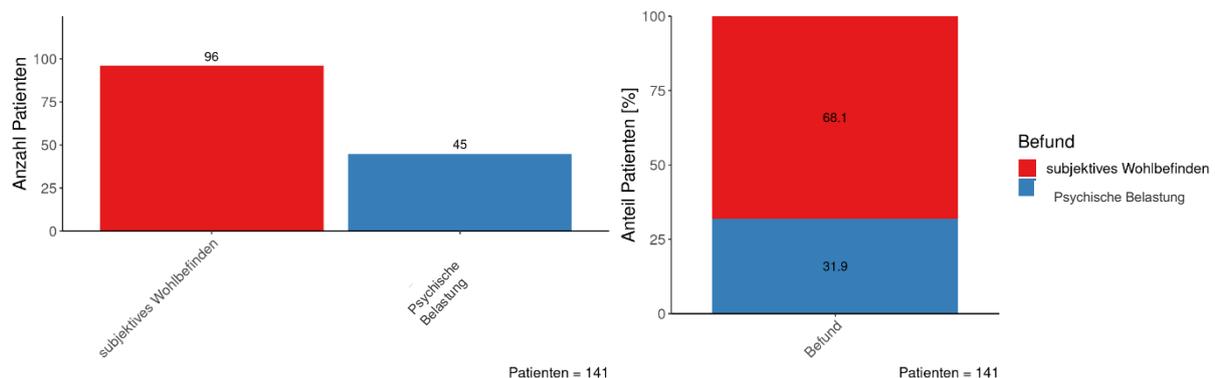


Abbildung 17: Psychischer Befund in der MSC

In der SSC wurden lediglich zu 52 der 101 Patienten Daten über das psychische Befinden der Patienten erfasst. Aufgrund mangelnder Angaben und damit wenig verlässlicher Daten, wurde in dieser Kohorte auf weitere Auswertungen in Hinsicht auf die psychische Belastung der Patienten verzichtet.

4.5 Mediane Überlebenszeit nach Subgruppen

4.5.1 Mediane Überlebenszeit nach BCLC-Stadium

Die MÜZ in der MSC des UKE betrug für Patienten mit einem HCC im BCLC-Stadium B (n= 89) 12,0 Monate (95% CI= 9-16 Mon.), während Patienten der SSC im selben Stadium (n= 39) eine MÜZ von 14,0 Monaten (95% CI= 11-20 Mon.) aufwiesen, eine statistische Signifikanz bestand nicht (p = 0,61). Die MÜZ von Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium BCLC-Stadium C lag sowohl in der MSC (n= 157; 95% CI= 6-10 Mon.) als auch in der SSC (n= 61, 95% CI= 6-12) bei nur 8,0 Monaten.

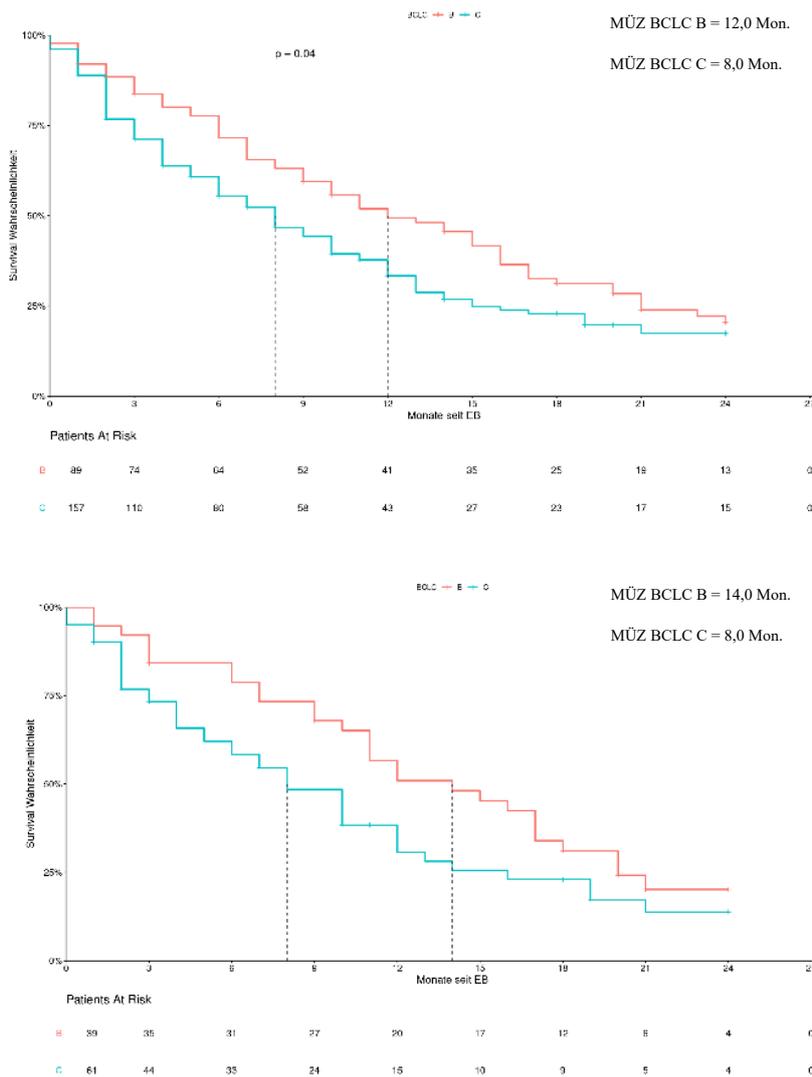


Abbildung 18: MÜZ nach BCLC-Stadium in der MSC (oben) und der SSC (unten)

4.5.2 Mediane Überlebenszeit nach Ätiologie

Die MÜZ der Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC variiert in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ätiologie stark. Am UKE lagen der Entwicklung eines HCC in der MSC und der SSC zumeist Alkohol-, Hepatitis B- und Hepatitis C -assoziierte Erkrankungen zugrunde.

Patienten mit einem Alkohol-assoziierten HCC wiesen sowohl in der MSC (n= 105; MÜZ = 9,0 Mon.; 95% CI= 7-13 Mon.) als auch in der SSC (n= 42; MÜZ= 8,0 Mon.; 95% CI= 6-12 Mon.) eine der Gesamtkohorte unterlegene mediane Überlebenszeit (MÜZ gesamt= 10,0 Mon.) auf. Zwischen den Kohorten zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,62).

Am UKE zeigte sich in der Gruppe der Patienten, welche auf dem Boden einer chronischen Hepatitis B ein HCC entwickelt hatten, eine deutlich bessere mediane Überlebenszeit. In der MSC (n= 39) lag die mediane Überlebenszeit bei 10,0 Monaten (95% CI= 7-13 Mon.). Die Patienten der nach strengen Kriterien selektierten Kohorte (SSC) erreichten mit 11,0 Monaten ein etwas besseres MÜZ. Ein signifikanter Unterschied zwischen MSC und SSC bestand nicht (p = 0,26).

Eine besonders gute MÜZ zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einer Hepatitis C-assoziierten Erkrankung. In der MSC lag diese bei 15,0 (95% CI= 8-20) und in der SSC bei 16,0 Monaten, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten (p = 0,51).

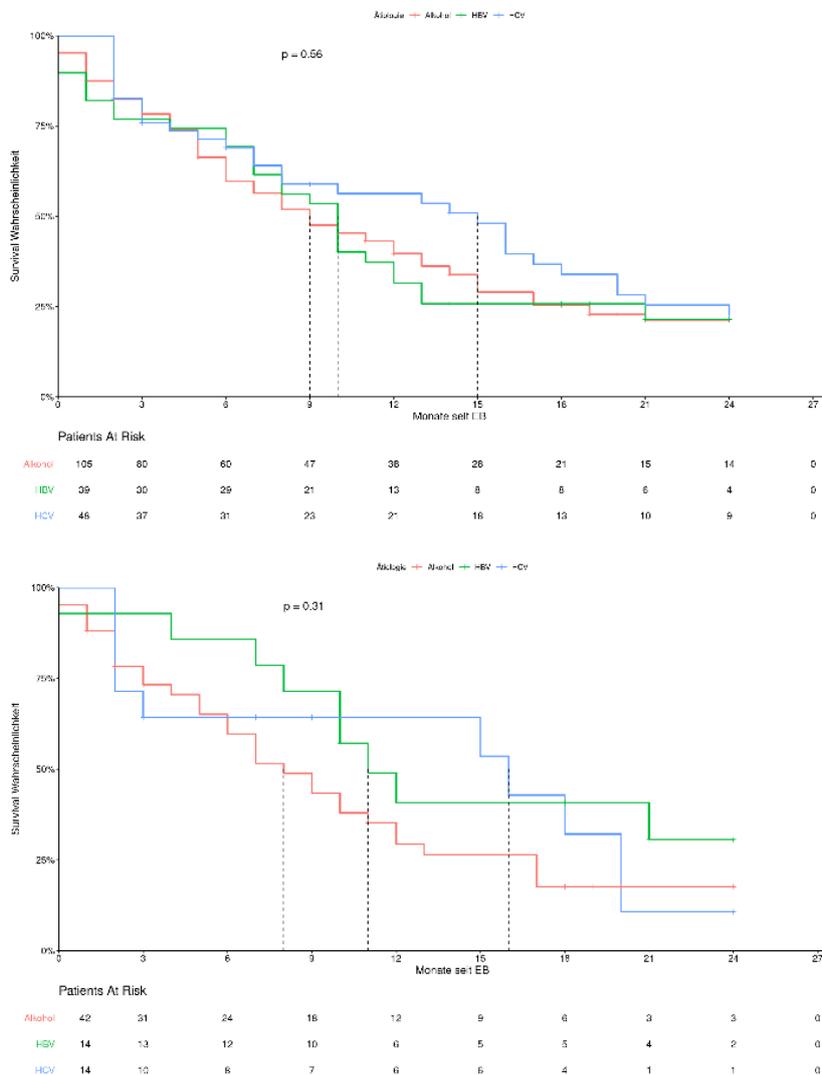


Abbildung 19: MÜZ nach Ätiologie in der MSC (oben) und der SSC (unten)

4.5.3 Mediane Überlebenszeit nach Child-Pugh-Stadium

Da Patienten mit einer Leberzirrhose in Stadien über Child-Pugh-Stadium A hinaus nicht in der SHARP-Studie untersucht wurden, ist es von besonderem Interesse zu untersuchen, ob diese Patienten auch von einer Behandlung mit Sorafenib profitieren.

Am UKE erreichte die SSC (n= 101), welche ebenfalls nur Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium A enthielt, eine MÜZ von 10,0 Mon. (95% CI= 8-13 Mon.).

In der MSC befanden sich Patienten des klinischen Alltags, welche je nach Klinik und nach Einzelfallentscheidungen auch mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh-Stadium B mit Sorafenib behandelt worden waren. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den medianen Überlebenszeiten. Während Child-Pugh-Stadium A gescorte Patienten auf eine MÜZ von 10,0 Monaten (95% CI= 8-13 Mon.) kamen, lag die MÜZ der Child-Pugh-Stadium B gescorten Patienten lediglich bei 5,0 Monaten (95% CI= 3-8 Mon.).

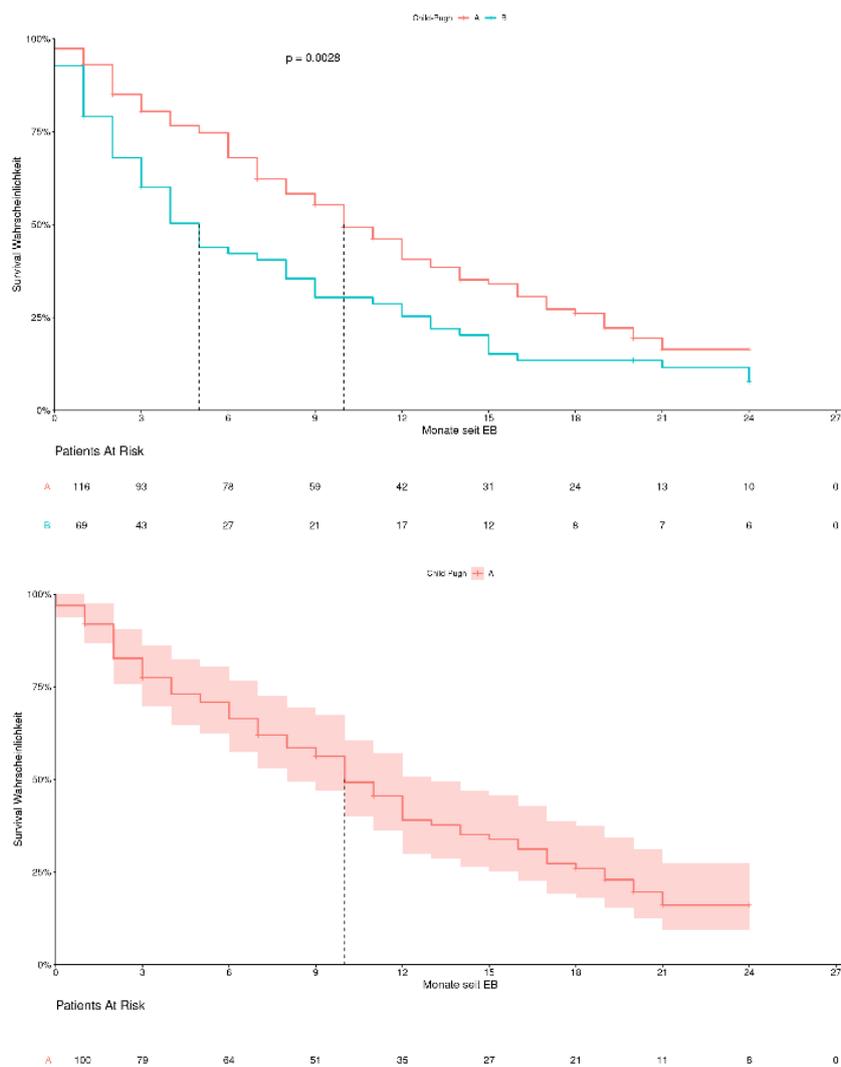


Abbildung 20: MÜZ nach Child-Pugh-Stadium in der MSC (oben) und der SSC (unten)

4.5.4 Mediane Überlebenszeit nach Höhe des AFP-Werts bei Erstbehandlung

Der AFP-Wert der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstbehandlung mit Sorafenib bestimmt. Wir untersuchten die mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit der Höhe des AFP-Werts bei Erstbehandlung

Sowohl in der SSC als auch in der MSC zeigten Patienten mit einem AFP-Wert von <20 ng/ml kurz vor der Erstbehandlung eine deutlich längere MÜZ, als Patienten mit höheren AFP-Werten. In der SSC erreichte die Subgruppe mit AFP-Werten <20 ng/ml eine MÜZ von 18,0 Monaten und auch in der MSC lag die MÜZ bei 16,0 Monaten ($p = 0,84$). Mit steigendem AFP-Wert bei Erstbehandlung nahm die MÜZ am UKE ab. Erreichten die Patienten Werte von 20- 199 ng/ml, so betrug die MÜZ in der MSC 13,0 Monate und in der SSC 11,0 Monate ($p = 0,36$). Bei Werten >400 ng/ml minimierte sich die MÜZ auf 5,0 Monate in der MSC und 6,0 Monate in der SSC ($p = 0,94$).

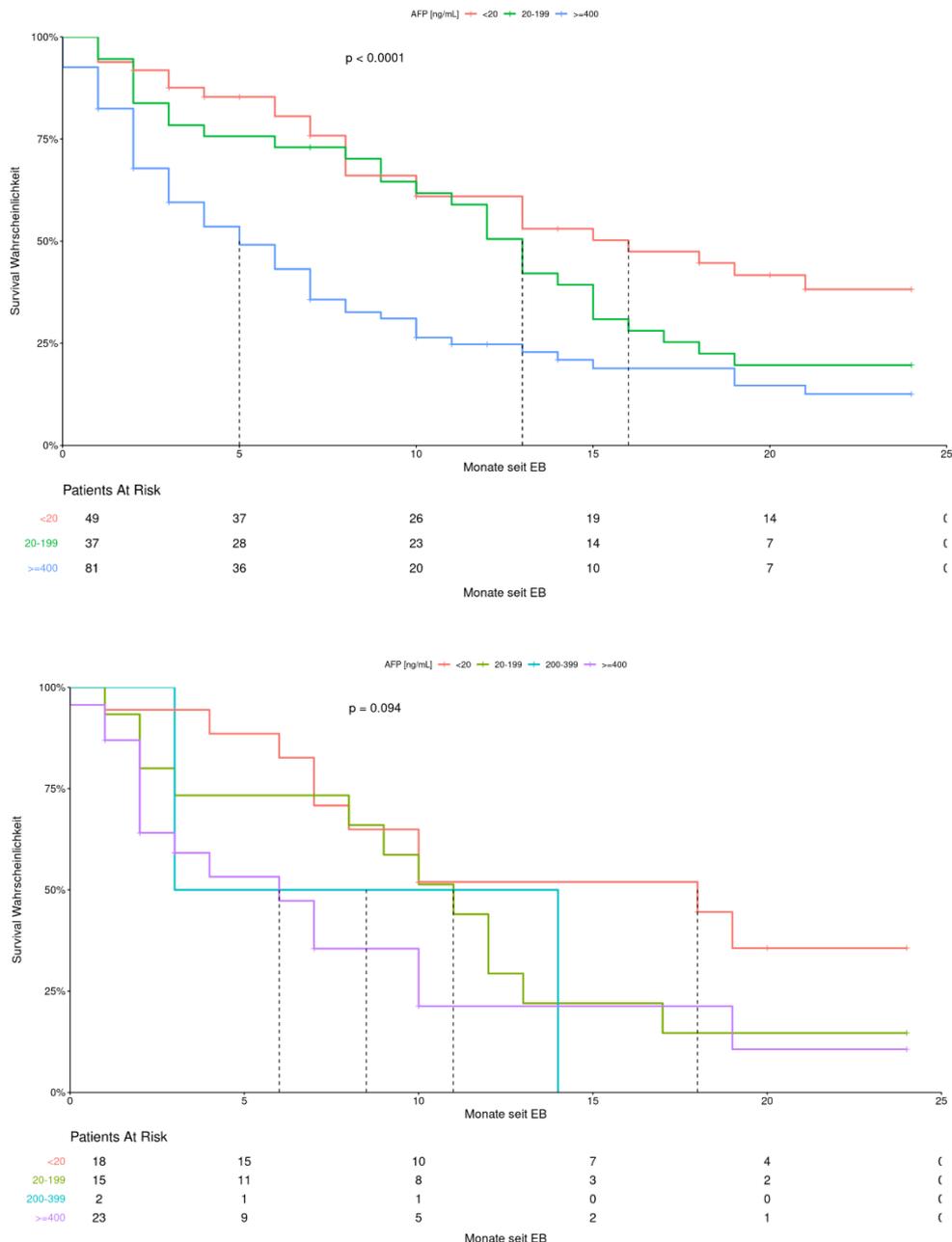


Abbildung 21: MÜZ nach AFP-Wert bei Erstbehandlung in der MSC (oben) und SSC (unten)

Tabelle 4: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen hinsichtlich der medianen Überlebenszeit

Mediane Überlebenszeit	MSC (n=293)	SSC (n=101)	p-Wert
BCLC- Stadium (Mon.)			
B	12,0	14,0	0,61
C	8,0	8,0	-
Ätiologie (Mon.)			
alkoholassoziiert	9,0	8,0	0,62
Hepatitis C	15,0	16,0	0,51
Hepatitis B	10,0	11,0	0,26
Child-Pugh-Stadium (Mon.)			
A	10,0	10,0	0,94
B	5,0	-	-
AFP (ng/ml)			
<20	16,0	18,0	0,84
20-199	13,0	11,0	0,36
200-399	-	8,5	-
>400	5,0	6,0	0,94

5 Diskussion

Seit seiner Zulassung im Jahr 2008 gilt Sorafenib nun bereits über 10 Jahre als Erstlinientherapie für Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC. Im Rahmen der SHARP-Studie konnte eine verbesserte mediane Überlebenszeit gegenüber einem Placebo gezeigt werden (MÜZ 10,7 vs. 7,9 Mon.). Anhand der Daten von 293 Patienten, welche über einen Zeitraum von fast 10 Jahren am UKE behandelt wurden, konnten diese Ergebnisse in der alltäglichen klinischen Praxis eines spezialisierten Leberzentrums reproduziert werden. Des Weiteren konnten Subgruppenanalysen objektivieren, dass auch Patienten, welche die strengen SHARP-Kriterien nicht erfüllten, von einer Behandlung mit Sorafenib profitierten.

Im Gegensatz zur SHARP-Studie, einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie, wurde am UKE eine retrospektive Längsschnittstudie durchgeführt, womit ein höheres Risiko für eine Stichprobenverzerrung bestand. Um diese weitestgehend zu vermeiden, orientierte sich unsere Studie eng an den Einschlusskriterien und dem Aufbau der SHARP-Studie. Zudem konnten am UKE durch einen langen Beobachtungszeitraum von fast zehn Jahren (vom 01. Januar 2008 bis zum 31.10.2017) hohe Fallzahlen (insgesamt 987 Patienten) erfasst und ausgewertet werden, wodurch sich das Risiko für Verzerrungen minimierte. Der lange Beobachtungszeitraum ermöglichte zudem die Sammlung eines großen Datensatzes für Subgruppenanalysen, zu Nebenwirkungsprofilen und psychischen Befunden. Mithilfe spezialisiert vorgefertigter Templates konnten die Daten strukturiert über Liver.net erfasst werden. Da die Erfassung über mehrere Jahre hinweg durch zwei verschiedene Doktorandenteams erfolgte, kann es zu unterschiedlichen klinischen Einschätzungen gekommen sein.

Die SHARP-Studie konnte nach 1,5 Jahren beendet werden, da sich in diesem Untersuchungszeitraum bereits eine deutlich verbesserte mediane Überlebenszeit (MÜZ) in der Sorafenib-Kohorte abgezeichnet hatte (10,7 Monaten vs. 7,9 Monate (Llovet et al., 2008b)). Sowohl anhand streng nach SHARP-Kriterien selektierter Patienten (SSC, n = 101; MÜZ = 10,0 Mon. (95% CI= 8,0-13,0)) als auch anhand von Patienten des klinischen Alltags (MSC, n= 293; MÜZ = 10,0 Monaten (95% CI= 8,0-12,0)) konnten diese Daten am UKE reproduziert werden. Die Ergebnisse sind vor allem deshalb von Bedeutung, da sie objektivieren, dass ein sehr viel breiteres Patientenspektrum bezüglich der MÜZ von einer Behandlung mit Sorafenib profitiert.

Betrachtet man das Spektrum der am UKE behandelten Patienten aus Hamburg und umliegenden Bundesländern im Vergleich zur SHARP-Studie, welche multizentrisch in 21 Ländern Europas, Nord- und Südamerikas sowie Australiens und Asiens durchgeführt wurde, genauer, so stechen eine unterschiedliche Ätiologie des HCC, weiter fortgeschrittene Tumorstadien sowie höhere AFP-Level heraus.

Weltweit gelten die chronische Hepatitis B und C als Hauptursache des HCC. Diese treten mit einer besonders hohen Prävalenz in Subsahara-Afrika, in Südamerika, im Südpazifik und mittleren Osten auf. Während die SHARP-Studie auch Patienten aus Südamerika und Teilen Asiens untersuchte und damit

in der Sorafenib-Kohorte ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Hepatitis B- (19%), Hepatitis C- (29%) und Alkohol-assoziierten (26%) Erkrankungen bestand, dominierte in Hamburg und Umgebung die alkoholassoziierte Leberzirrhose (44.4%) als Grundlage eines HCC. Lediglich 18,1% der 293 Patienten am UKE hatten ein HCC im Rahmen einer Hepatitis B entwickelt. Diese Zahl ist im weltweiten Vergleich sehr niedrig und durch präventive Maßnahmen wie Impfungen zu erklären.

In den erfolgten Subgruppen-Analysen wird eine verkürzte MÜZ bei Alkohol-assoziierten HCC sowohl in der MSC als auch in der SSC gegenüber anderen Ätiologien deutlich, wobei zwischen den Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Subgruppen-Analysen durch Bruix et al. und Cheng et al. stellten ebenfalls deutlich verbesserte Überlebenszeiten von Patienten mit einem HCV-assoziiertem HCC (14,0 Mon.) verglichen zu HBV- (9,7 Mon.) und Alkohol- assoziierten (10,3 Mon.) Erkrankten fest (Cheng et al., 2009, Bruix et al., 2011).

Ein deutlich verbessertes Überleben von Patienten mit einem HCV-assoziierten HCC unter einer Therapie mit Sorafenib gegenüber HCC anderer Ätiologie ist auf die Wirkung von Sorafenib auf VEGFR-2 und -3 zurückzuführen. Durch Hemmung der Rezeptoren verhindert Sorafenib das Eindringen des Hepatitis C Virus in die Hepatozyten und somit dessen Replikation (Himmelsbach et al., 2009). Zusätzlich konnten neuste Studien nun sogar eine HBV induzierte Sorafenib- Resistenz durch Überregulation einer cIAP2-Expression zeigen (Zhang et al., 2021). Parallel zu einer Systemtherapie mit Sorafenib erfolgten sowohl in der SHARP-Studie als auch am UKE antivirale Therapien mit Sofosbuvir oder Ledipasvir, welche die Prognose der Erkrankung verbessert haben könnten. Im Rahmen dieser Studie wurden keine Daten hierzu erfasst. Liver.net könnte jedoch für zukünftige Studien um die Erfassung einer antiviralen Therapie ergänzt werden.

Alkohol- assoziierte HCC werden sehr häufig erst im Rahmen stationärer Behandlungen dekomponierter Leberzirrhose festgestellt. Dies führt dazu, dass alkohol-assoziierte HCC gegenüber HCC anderer Ätiologien häufig erst in weiter fortgeschrittenen Stadien detektiert werden und so mit einer schlechten Prognose einhergehen (Ganne-Carrie and Nahon, 2019). Die verminderte MÜZ der Patienten bei einem Alkohol- assoziierten HCC unterstreicht die Bedeutung der Prävention im Sinne von Aufklärungskampagnen und konsequenter HCC-Screenings bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus. Zu untersuchen bleibt, ob es durch Alkohol zu Interaktionen mit Sorafenib kommt, welche zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Denkbar ist jedoch vor allem eine Malcompliance der Patienten bei bestehender Suchterkrankung.

Anhand der BCLC- Klassifikation, welche Größe des Tumors, Infiltration, Allgemeinzustand (ECOG) des Patienten und das Stadium der Leberzirrhose berücksichtigt, entscheidet sich die Therapie von HCC-Patienten. Sorafenib gilt als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC, wurde innerhalb der SHARP-Studie dementsprechend zur Behandlung von Patienten in einem BCLC-Stadium C (82%) eingesetzt. Weitere 18% der Patienten erhielten Sorafenib in einem Erkrankungsstadium BCLC B bei Progress nach TACE. Analog dazu enthielt die SSC des UKE lediglich Patienten im BCLC-

Stadium B (38,6%) und BCLC-Stadium C (61,4%). In der MSC dominierte das BCLC-Stadium C (53,9%), gefolgt von 30,4% BCLC-Stadium von B. In dieser Kohorte erhielten Patienten nach Einzelfallentscheidungen auch im BCLC-Stadium A oder D noch eine systemische Therapie mittels Sorafenib.

Eine längere MÜZ konnte sowohl in der MSC also auch in der SSC für Patienten in einem BCLC-Stadium B gegenüber Patienten mit einem BCLC-Stadium C objektiviert werden. Dass Patienten mit einem BCLC-Stadium B in der strenger selektierten SSC eine bessere MÜZ aufwiesen als in der MSC, in der Patienten mit Child-Pugh-Stadium A-C und ECOG von 0-3 vorkamen, verdeutlicht die Heterogenität des BCLC-Stadiums und die Abhängigkeit der Prognose vom Child-Pugh- und ECOG-Score. Ein geringerer Grad der Leberzirrhose und ein besserer Allgemeinzustand führen in diesem BCLC-Stadium zu einem längeren Überleben. Auffällig war, dass bessere BCLC-Stadien eines HCC bei gleichzeitig schlechterer Child-Pugh-Klassifikation der Zirrhose mit einem schlechteren Überleben einhergingen. Dies lässt vermuten, dass der Grad der Zirrhose stärker mit dem Überleben der Patienten unter Systemtherapie einhergeht als das Tumorstadium nach BCLC selbst.

Wie in die SHARP-Studie, wurden in die SSC des UKE lediglich Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Eine Behandlung mittels Sorafenib bei schlechterer Leberfunktion ist laut Leitlinie bisher nicht empfohlen, da für Patienten ab Child-Pugh B kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte. Im klinischen Alltag wiesen am UKE wiesen bei Erstbehandlung mit Sorafenib dennoch 23,5% der Patienten ein Child-Pugh-Stadium B und 3,4% sogar ein Child-Pugh-Stadium C auf. Sowohl innerhalb der SSC als auch in der MSC konnten somit die Ergebnisse der SHARP-Studie reproduziert werden. Zudem konnte die Frage danach, ob auch Patienten in klinisch schlechterem Zustand von einer Therapie mittels Sorafenib profitierten, positiv beantwortet werden.

Da auch in der SHARP-Studie Patienten mit einer Leberzirrhose in Stadien über Child-Pugh-Stadium A hinaus nicht untersucht wurden, ist der Benefit von Patienten ab einem Child-Pugh-Stadium B weiterhin interessanter Gegenstand vieler Studien. So zum Beispiel wurden im Jahre 2016 die Ergebnisse der GIDEON-Studie im Journal of Hepatology veröffentlicht. Diese multizentrische prospektive Studie untersuchte den Nutzen und die Verträglichkeit einer Sorafenib-Therapie bei 3202 Patienten mit Leberdysfunktion. Die MÜZ von Patienten mit einer Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A lag in der GIDEON-Studie bei 13,6 Monaten (95% CI= 12,8-14,7). Child-Pugh-Stadium B Patienten wiesen eine MÜZ von lediglich 5,2 Monaten (95% CI= 4,6-6,3) auf (Marrero et al., 2016).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Auswertungen am UKE. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den MÜZ (Child-Pugh-Stadium A 10,0 Mon. vs. Child-Pugh-Stadium B 5,0 Mon.). Diese Ergebnisse dürfen jedoch nicht dazu verleiten, Patienten ab einem Stadium Child-Pugh-Stadium B kategorisch auszuschließen, da diese Patientengruppe sehr heterogen ist. Die GIDEON-Studie untersuchte Child-Pugh-Stadium B Patienten in Abhängigkeit von ihrer im Score erreichten Punktzahl und konnte zeigen, dass Child-Pugh-Stadium B7 Patienten zwar mit 6,2 Monaten eine

deutlich kürzere mediane Überlebenszeit als Child-Pugh-Stadium A Patienten (13,6 Monate (95% CI= 12,8-14,7)), aber gegenüber Child-Pugh-Stadium B8 Patienten (4,8 Monate) und Child-Pugh-Stadium B9 Patienten (3,7 Monate) einen deutlichen Überlebensvorteil aufwiesen. Besonders unter dem Aspekt, dass Sorafenib im Stadium Child-Pugh-Stadium B eine gute Verträglichkeit zeigte, sollten Patienten im klinischen Alltag hinsichtlich ihrer Leberzirrhose genau gescort werden und eine Therapie mit Sorafenib weiterhin erwogen werden.

Der AFP-Wert gilt als prognostischer Marker zur Verlaufskontrolle des HCC. In der SHARP-Studie lagen die AFP-Werte in der Sorafenib-Kohorte bei einem medianen Wert von 44,3 ng/ml. Der mediane AFP-Wert am UKE betrug in der SSC 113,1 ng/ml und in der MSC 236,0 ng/ml. Der gegenüber der SHARP-Studie verdreifachte bis verfünffachte AFP-Wert in den Kohorten des UKE, wies auf ein fortgeschrittener erkranktes Patientenkollektiv hin und ermöglichte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der MÜZ in Abhängigkeit vom AFP-Wert. Sowohl in der SSC als auch in der MSC zeigten Patienten mit einem AFP-Wert von <20 ng/ml kurz vor der Erstbehandlung eine deutlich längere MÜZ, als Patienten mit höheren AFP-Werten. Mit steigendem AFP-Wert bei Erstbehandlung nahm die MÜZ am UKE ab. Eine deutlich schlechtere Überlebenszeit war bei Werten >400 ng/ml zu verzeichnen. Diese Beobachtungen bestätigen den prognostischen Wert der AFP-Bestimmung. Vor dem Hintergrund deutlich höheren AFP-Werten des Gesamtkollektives des UKE gegenüber der SHARP-Studie sind die ähnlichen Überlebenszahlen erstaunlich. An dieser Stelle wären weiterführende Untersuchungen in Hinblick auf das Ansprechen auf Ramucirumab der Patienten am UKE interessant. Diesbezüglich konnte die REACH-2 Studie 2019 bei Patienten mit einem AFP-Wert von über 400 ng/ml ein verbessertes Überleben unter der Behandlung mit Ramucirumab nach erfolgter Sorafenib-Therapie nachweisen (Zhu et al., 2019).

Bei einer Nebenwirkungsinzidenz von 80% in der Sorafenib- und 52% in der Placebokohorte der SHARP-Studie, kam es zu einem Abbruch der Therapie von 37% in der Sorafenib- und sogar 38% in der Placebo-Kohorte (Llovet et al., 2008b). Diese Zahlen lassen vermuten, dass die Patienten zwar Nebenwirkungen durch die Einnahme von Sorafenib entwickeln, dass aber viele Beschwerden der Patienten auf der Tumorerkrankung oder der zugrundeliegenden Zirrhose selbst beruhen. Eine Nebenwirkungsinzidenz in dieser Größe ließ sich auch am UKE (MSC 76,2% vs. SSC 83,6%, $p = 0,18$) verzeichnen.

Am UKE zeigte sich bei etwa gleicher Inzidenz von Nebenwirkungen eine geringere Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen. Diese lag in der MSC bei 17,1% und in der SSC bei 15,2%, womit sich MSC und SSC nicht signifikant voneinander unterschieden, jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zur SHARP-Studie zu verzeichnen war ($p < 0,05$). Die geringe Abbruchrate am UKE lässt sich neben der routinierten symptomatischen Behandlung der Nebenwirkungen, dem effektiven Management der Beschwerden durch HCC und Leberzirrhose sowie durch eine gezielte Reduktion der Dosis und das Pausieren der Therapie bei Beschwerden erklären, sodass ein Abbruch seltener nötig

wurde. Ein deutlicher Unterschied bestand sicherlich auch für die Patienten, welche am UKE in dem Bewusstsein waren, ein etabliertes Medikament zu erhalten, was in der SHARP-Studie nicht der Fall war.

Wie in der SHARP-Studie wurden Diarrhöen (39%), die Fatigue (22%) und das Hand-Fuß-Syndrom als häufigste Nebenwirkung von einer Therapie mit Sorafenib auch am UKE beschrieben. Sowohl zwischen der MSC und der SSC als auch im Vergleich zur SHARP-Studie ließen sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Sorafenib wurde zur Behandlung von HCC-Patienten zugelassen, welche ein Child-Pugh-Stadium A aufwiesen. Bei einer schlechteren Leberfunktion und einem höheren Grad der Leberzirrhose erwartete man, dass Patienten nicht nur häufiger unter Nebenwirkungen litten, sondern dass diese auch in stärker ausgeprägter Form aufträten. Dies wurde in der SHARP-Studie nicht untersucht. Am UKE wurden sowohl in der MSC (n= 293) als auch in der SSC (n= 101) Nebenwirkungen abhängig vom Child-Pugh-Stadium untersucht. Da die Ergebnisse den klinischen Alltag abbilden, ist zu berücksichtigen, dass sich die Gruppen der nach Child-Pugh-Stadium sortierten Patienten in ihrer Größe deutlich unterscheiden.

Sowohl für die Diarrhö als auch für die Fatigue ließen sich in der MSC und SSC keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Child-Pugh-Stadien erheben. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass für Patienten, deren Leberfunktion vor der Behandlung schlechter als Child-Pugh-A gescort wurden, kein höheres Risiko besteht, unter der Therapie an Diarrhöen zu leiden.

Dennoch ist der Anteil der Patienten, welche unter der Behandlung eine Fatigue entwickeln hoch. Vor diesem Hintergrund sollten Patienten zu Beginn einer Therapie mit Sorafenib in Hinblick auf ihren psychischen Befund und ihre psychiatrische Vorgeschichte evaluiert werden. Des Weiteren unterstreichen diese Ergebnisse die Wichtigkeit eines parallelen psychoonkologischen, physiotherapeutischen sowie ernährungswissenschaftlichen Managements zur Chemotherapie.

Interessant ist die abnehmende Häufigkeit des Hand-Fuß-Syndroms mit progredienter Leberinsuffizienz in der MSC (Child-Pugh A vs. Child-Pugh-B $p = 0,04$), welche ebenfalls im Rahmen der GIDEON-Studie (Marrero et al., 2016) beschrieben wurde. Da sowohl die GIDEON-Studie als auch unsere Studie am UKE zu diesen Ergebnissen führten und die Pathomechanismen zur Entstehung des Hand-Fuß-Syndroms noch nicht bekannt sind, sollten die Zusammenhänge im Rahmen weiterer Studien genauer untersucht werden. Diese könnten aufklären, ob die Entstehung des Hand-Fuß-Syndroms mit metabolischen Synthese- oder Abbauprodukten der Leber einhergeht, welche bei mangelnder Leberfunktion nicht mehr erzeugt werden. Möglicherweise spielt die verabreichte Sorafenib-Dosis hier eine Rolle, welche jedoch in dieser Studie nicht weiter untersucht wurde.

Eine zentrale Rolle dieser Arbeit spielt, wie in der gesamten Onkologie und Palliativmedizin, das psychische Wohlbefinden der Patienten. Symptome des HCC und der Leberzirrhose in Kombination mit Nebenwirkungen der Therapie reduzieren die Lebensqualität. Hinzu kommt der Verlust der sozialen

Rolle durch die Erkrankung. Bereits 2006, noch vor Einführung von Sorafenib als Erstlinientherapie, konnten Yeo et al. mittels EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität von 233 Patienten mit nicht resektablem HCC systematisch erheben und so verdeutlichen, dass eine verminderte Lebensqualität mit einer schlechteren Prognose korreliert (Yeo et al., 2006).

Am UKE wurden die Patienten sowohl im stationären Aufenthalt, im Rahmen pflegerischer und ärztlicher Visiten, als auch in ambulanten Sprechstunden regelmäßig nach ihrem psychischen Wohlbefinden befragt. Angaben zu depressiven Verstimmungen oder subjektivem Wohlbefinden wurden der elektronischen Patientenakte entnommen und zu Liver.net übertragen. Zu 141 der 293 Patienten der MSC konnten regelmäßige und zuverlässige Angaben des psychischen Zustandes der Patienten entnommen und ausgewertet werden. Ausschließlich Patienten, welche über den gesamten Zeitraum ihrer Behandlung mit Sorafenib keine Episode depressiver Verstimmung angegeben hatten, wurden in unserer Auswertung unter „subjektivem Wohlbefinden“ geführt. Sobald es zu mindestens einer depressiven Episode eines Patienten unter der Behandlung kam, wurde dieser unter „psychische Belastung“ eingeordnet. Da zu beachten ist, dass eine einmalige depressive Verstimmung klinisch nicht als Depression gewertet werden kann, kann es hier im Rahmen der Dokumentation sowie der Datenerhebung zu einem Underreporting gekommen sein. Hier wäre eine differenziertere Anpassung der Templates in Liver.net wünschenswert.

Der Anteil psychisch belasteter Patienten lag sowohl in der MSC als auch in der SSC bei über 30%, wobei keine statische Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und Überlebenszeit im Rahmen dieser Dissertation erfolgte.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Angaben der Patienten den Kategorien „subjektives Wohlbefinden“, „Depression“ oder „keine Angabe“ zugeordnet und in Liver.net festgehalten. Hierbei wurde nicht zwischen labilen und stabilen Zuständen differenziert. Konsequenzen bei Angabe psychischer Belastungssituationen im Sinne einer medikamentösen Behandlung oder psychologischen Begleitung wurden nicht festgehalten.

Vor dem Hintergrund, dass in älteren Studien eine Korrelation zwischen Lebensqualität und Überlebenszeit hergestellt werden konnte, ist ein Anteil von 30% psychisch belasteter Patienten hoch und betont den hohen Stellenwert weiterführender Studien zu diesem Thema. Hierzu sollten standardisierte Fragebögen, zur systematischen Datenerhebung, zum Beispiel mittels EORTC QLQ-C30 herangezogen werden. Da eine derartige Erhebung zeitaufwändig ist und im klinischen Alltag im Rahmen von Visiten schwer zu realisieren, wäre ein dreimonatliches Screening der Patienten zu erwägen. Dieses könnte im Rahmen einer psychoonkologischen Betreuung oder durch Doktoranden erfolgen.

Insbesondere Inappetenz, Fatigue und der Verlust der sozialen Rolle des Patienten korrelierten in einer weiterführenden Studie durch Yeo et al. im Jahre 2017 mit einem verkürzten Überleben (Li and Yeo,

2017). Sowohl in der MSC als auch in der SSC gaben knapp über 30% der Patienten eine Fatigue als Nebenwirkung der Systemtherapie an. Eine wechselseitige Bedingung der Fatigue und der psychischen Belastung liegen auf der Hand, weshalb diese Zahlen die Bedeutung einer supportiven Therapie im Sinne einer psychoonkologischen Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen, einer regelmäßigen Physiotherapie, einer Ernährungsberatung und des gründlichen Managements von Nebenwirkungen unter der Therapie untermauern.

6 Zusammenfassung

Sorafenib wurde 2008 als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms (HCC) etabliert, nachdem die SHARP-Studie anhand streng selektierter Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil mit Sorafenib behandelter Patienten gegenüber einer Placebogruppe feststellte (mediane Überlebenszeit (MÜZ) 10,7 vs. 7,9 Mon.). Seit 2008 erfolgt die Behandlung mit Sorafenib auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), wobei in Einzelfallentscheidungen auch Patienten, welche die strengen SHARP-Kriterien nicht erfüllten, eine Systemtherapie erhielten. Hieraus ergab sich zum einen die Frage danach, ob sich die Ergebnisse der SHARP-Studie anhand von Patienten des klinischen Alltags reproduzieren ließen. Zum anderen diente diese Dissertation dazu, Aufschluss darüber zu geben, ob Patienten, welche weniger streng selektiert wurden ebenfalls von einer Therapie mit Sorafenib profitierten.

Über eine vom UKE zu diesem Zwecke entwickelte Datenbank namens „Liver.net“ wurden die Daten von 293 an einem fortgeschrittenen HCC erkrankter Patienten in definierte Templates retrospektiv eingeordnet, wobei über einen fast zehnjährigen Beobachtungszeitraum dreimonatige Intervalle zur Verlaufskontrolle gewählt wurden. Den klinischen Alltag der Patienten am UKE bildete die modified selected cohort (MSC), welche alle 293 mit Sorafenib behandelten Patienten enthielt ab. Aus der MSC wurden 101 Patienten, welche die strengen Einschlusskriterien der SHARP-Studie erfüllten (strictly selected cohort (SSC)) extrahiert, um einen direkten Vergleich zur Zulassungsstudie herzustellen. Als primäre Endpunkte der Untersuchungen wurden die mediane Überlebenszeit sowie die Medikamentenverträglichkeit, als sekundärer Endpunkt, mit zentraler Rolle dieser Dissertation, der psychische Befund unter Systemtherapie gewählt. Tertiäre Endpunkte bildeten Ergebnisse von Subgruppenanalysen hinsichtlich der medianen Überlebenszeit ab.

Die primären Endpunkte ergaben sowohl in der MSC als auch in der SSC eine mediane Überlebenszeit von 10,0 Monaten, womit kein statistischer signifikanter

Unterschied zur medianen Überlebenszeit der Sorafenib-Kohorte der SHARP-Studie bestand. Die Nebenwirkungsinzidenz unterschied sich weder zwischen MSC und SSC noch zwischen SSC und SHARP-Kohorte signifikant, wobei am UKE eine statistisch signifikant geringere Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen verzeichnet wurde. Diese Daten ließen darauf schließen, dass im klinischen Alltag ein breiteres Patientenspektrum ohne verstärkt zu erwartendes Nebenwirkungsprofil behandelt werden kann. Wie in der SHARP-Studie dominierten Diarrhöen, die Fatigue und das Hand-Fuß-Syndrom, wobei in Subgruppen-Analysen eine statistisch signifikante Abnahme der Inzidenz eines Hand-Fuß-Syndroms mit progredienter Leberinsuffizienz verzeichnet wurde. Diese Ergebnisse regen zu weiteren Studien zur Erforschung des Pathomechanismus dieser Nebenwirkung an.

In älteren Studien konnte eine psychische Belastung mit einer verminderten Überlebenszeit korreliert werden, wobei vor allem Nebenwirkungen der Systemtherapie mit Sorafenib wie Inappetenz und

Fatigue aber auch der Verlust der sozialen Rolle von großer Bedeutung waren. 30 % der Patienten, sowohl in der MSC als auch in der SSC gaben im Laufe ihrer Behandlung eine psychische Belastung an. Dieser hohe Anteil untermauert die Bedeutung einer supportiven Therapie inklusive einer psychoonkologischen Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen, einer regelmäßigen Physiotherapie, einer Ernährungsberatung und des gründlichen Managements von Nebenwirkungen unter der Therapie.

In den Subgruppen-Analysen fiel eine verminderte mediane Überlebenszeit der BCLC-C Patienten gegenüber BCLC-B Patienten auf, wobei zwischen MSC und SSC kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Auffällig war, dass bessere BCLC-Stadien eines HCC bei gleichzeitig schlechterer Child-Pugh-Klassifikation mit einem schlechteren Überleben einhergingen. Dies lässt vermuten, dass der Grad der Zirrhose stärker mit dem Überleben der Patienten unter Systemtherapie einhergeht als das Tumorstadium nach BCLC selbst. Child-Pugh A- Patienten hatten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Child-Pugh B-Patienten. Weiterführende Studien anhand der stark heterogenen Child-Pugh B-Patienten zeigten, dass Patienten bis zu einem Child-Pugh Stadium B7 von einer Behandlung mit Sorafenib profitieren. Diese Daten verdeutlichen, dass im klinischen Alltag besonders in dieser Patientengruppe Einzelfallentscheidungen getroffen werden müssen und eine Behandlung von Child-Pugh B- Patienten nicht kategorisch ausgeschlossen werden sollte. Ätiologisch dominierte am UKE das alkoholassoziierte HCC, welches mit einer schlechteren Prognose verglichen zu HCV und HBV bedingten HCC korrelierte. Dies ist bedingt durch eine spätere Detektion des HCC in dieser Patientengruppe, verbesserte Prognosen durch antivirale Therapien und eine zusätzliche hemmende Wirkung von Sorafenib auf die Replikation von HCV. Zu guter Letzt war eine signifikant verschlechterte mediane Überlebenszeit der Patienten, welche bei Erstbehandlung einen AFP-Wert von über 400 ng/ml aufwiesen. Dies verdeutlicht den prognostischen Stellenwert des AFP-Wertes. Zudem wären an dieser Stelle weiterführende Studien und Vergleiche zur REACH-2 Studie interessant, welche einen Überlebensvorteil unter Ramucirumab nach Sorafenib-Behandlung bei AFP-Werten von über 400 ng/ml nachweisen konnte.

Somit ließen sich die Ergebnisse der SHARP-Studie anhand der Patienten des klinischen Alltags des UKE reproduziert und Subgruppenanalysen objektivierte, dass auch Patienten, welche die strengen SHARP-Kriterien nicht erfüllten, von einer Behandlung mit Sorafenib profitierten. Dennoch betonen diese Daten die Bedeutung einer individualisierten Behandlung der HCC-Patienten, wobei neuere zugelassene Systemtherapien Hoffnung machen, viele weitere Fragen aufwerfen und damit weitere Studien ermöglichen.

7 Summary

Sorafenib was established as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in 2008, after the SHARP study showed a significant survival benefit in patients treated with sorafenib compared to a placebo group (median survival, 10.7 vs. 7.9 months). Since 2008, treatment with sorafenib has also been carried out at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), including patients who did not meet the strict SHARP criteria in individual case decisions. On one hand this led to the question of whether the results of the SHARP study could be reproduced within the frame of everyday clinical practice. On the other hand, this dissertation served to provide information on whether patients who were less strictly selected also benefited from therapy with sorafenib.

Using a database called "Liver.net" developed by the UKE for this purpose, data from 293 patients with advanced HCC were retrospectively classified into defined templates, with three-month intervals selected for follow-up over an almost ten-year observation period. The modified selected cohort (MSC), which included all 293 patients treated with sorafenib, represented the clinical everyday life of the patients at the UKE. From the MSC, 101 patients who met the strict inclusion criteria of the SHARP study (strictly selected cohort (SSC)) were extracted for direct comparison to the pivotal study. The primary endpoints of the studies were median survival time and drug tolerability, and the secondary endpoint, with a central role of this dissertation, was psychological findings under system therapy. Tertiary endpoints were results of subgroup analyses regarding median survival.

The primary endpoints yielded a median survival of 10.0 months in both MSC and SSC, indicating no statistically significant difference from the median survival in the sorafenib cohort of the SHARP trial. There was no significant difference in adverse event incidence between MSC and SSC or between SSC and SHARP cohorts, with a statistically significant lower rate of discontinuation due to adverse events recorded at UKE. These data suggested that a broader spectrum of patients can be treated in clinical practice without an increased expected side effect profile. As in the SHARP trial, diarrhea, fatigue, and hand-foot syndrome dominated, with subgroup analyses showing a statistically significant decrease in the incidence of hand-foot syndrome with progressive liver failure. These results encourage further studies to explore the pathomechanism of this adverse event.

In older studies, psychological distress was correlated with decreased survival, with side effects of sorafenib system therapy such as inappetence and fatigue but also loss of social role being of particular importance. 30% of patients in both MSC and SSC reported psychological distress during their treatment. This high proportion underpins the importance of supportive therapy including psycho-oncological care for patients and their relatives, regular physiotherapy, nutritional counseling and thorough management of side effects during therapy.

In the subgroup analyses, a decreased median survival of BCLC-C patients compared to BCLC-B patients was noticeable, with no statistically significant difference between MSC and SSC. Strikingly,

better BCLC stages of HCC concomitant with worse Child-Pugh classification were associated with worse survival. This suggests that the degree of cirrhosis is more strongly associated with survival of patients on system therapy than tumor stage by BCLC itself. Child-Pugh A- patients had a statistically significant survival advantage over Child-Pugh B- patients. Further studies using the highly heterogeneous Child-Pugh B patients showed that patients up to Child-Pugh stage B7 benefit from treatment with sorafenib. These data highlight that in clinical practice, particularly in this patient group, case-by-case decisions must be made and treatment of Child-Pugh B patients should not be categorically excluded.

Etiologically, alcohol-associated HCC dominated at UKE, correlating with a worse prognosis compared to HCV and HBV-related HCC. This is due to a later detection of HCC in this patient group, improved prognosis by antiviral therapies and an additional inhibitory effect of sorafenib on HCV replication. Finally, a significantly worsened median survival of patients who had AFP levels above 400 ng/ml at initial treatment was detected. This highlights the prognostic significance of the AFP level. In addition, further studies and comparisons to the REACH-2 study would be interesting at this point, which demonstrated a survival benefit with ramucirumab after sorafenib treatment at AFP levels above 400 ng/ml.

Thus, the results of the SHARP study could be reproduced using patients from the UKE clinical setting and subgroup analyses objectified that patients who did not meet the strict SHARP criteria also benefited from treatment with sorafenib. Nevertheless, these data emphasize the importance of individualized treatments of HCC patients, with newer approved systemic therapies providing hope, raising many more questions, and thus enabling further studies.

8 Literaturverzeichnis

- ABOU-ALFA, G. K., MEYER, T., CHENG, A. L., EL-KHOUEIRY, A. B., RIMASSA, L., RYOO, B. Y., CICIN, I., MERLE, P., CHEN, Y., PARK, J. W., BLANC, J. F., BOLONDI, L., KLUMPEN, H. J., CHAN, S. L., ZAGONEL, V., PRESSIANI, T., RYU, M. H., VENOOK, A. P., HESSEL, C., BORGMAN-HAGEY, A. E., SCHWAB, G. & KELLEY, R. K. 2018. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 54-63.
- AKUTSU, N., SASAKI, S., TAKAGI, H., MOTOYA, M., SHITANI, M., IGARASHI, M., HIRAYAMA, D., WAKASUGI, H., YAMAMOTO, H., KANETO, H., YONEZAWA, K., YAWATA, A., ADACHI, T., HAMAMOTO, Y. & SHINOMURA, Y. 2015. Development of hypertension within 2 weeks of initiation of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma is a predictor of efficacy. *Int J Clin Oncol*, 20, 105-10.
- AZAD, N. S., ARAGON-CHING, J. B., DAHUT, W. L., GUTIERREZ, M., FIGG, W. D., JAIN, L., STEINBERG, S. M., TURNER, M. L., KOHN, E. C. & KONG, H. H. 2009. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*, 15, 1411-6.
- BAEK, C. K., CHOI, J. Y., KIM, K. A., PARK, M. S., LIM, J. S., CHUNG, Y. E., KIM, M. J. & KIM, K. W. 2012. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol*, 67, 148-56.
- BERZIGOTTI, A., REIG, M., ABRALDES, J. G., BOSCH, J. & BRUIX, J. 2015. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 61, 526-36.
- BIALECKI, E. S., EZENEKWE, A. M., BRUNT, E. M., COLLINS, B. T., PONDER, T. B., BIENEMAN, B. K. & DI BISCEGLIE, A. M. 2006. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 361-8.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BRUIX, J., QIN, S., MERLE, P., GRANITO, A., HUANG, Y. H., BODOKY, G., PRACHT, M., YOKOSUKA, O., ROSMORDUC, O., BREDER, V., GEROLAMI, R., MASI, G., ROSS, P. J., SONG, T., BRONOWICKI, J. P., OLLIVIER-HOURMAND, I., KUDO, M., CHENG, A. L., LLOVET, J. M., FINN, R. S., LEBERRE, M. A., BAUMHAUER, A., MEINHARDT, G., HAN, G. & INVESTIGATORS, R. 2017. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 56-66.
- BRUIX, J., SHERMAN, M. & AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53, 1020-2.
- CABIBBO, G., ENEA, M., ATTANASIO, M., BRUIX, J., CRAXI, A. & CAMMA, C. 2010. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 51, 1274-83.
- CALVISI, D. F., LADU, S., GORDEN, A., FARINA, M., CONNER, E. A., LEE, J. S., FACTOR, V. M. & THORGEIRSSON, S. S. 2006. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology*, 130, 1117-28.
- CATURELLI, E., SOLMI, L., ANTI, M., FUSILLI, S., ROSELLI, P., ANDRIULLI, A., FORNARI, F., DEL VECCHIO BLANCO, C. & DE SIO, I. 2004. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut*, 53, 1356-62.
- CHANG, Y. S., ADNANE, J., TRAIL, P. A., LEVY, J., HENDERSON, A., XUE, D., BORTOLON, E., ICHETOVKIN, M., CHEN, C., MCNABOLA, A., WILKIE, D., CARTER, C. A., TAYLOR, I. C., LYNCH, M. & WILHELM, S. 2007. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59, 561-74.

- 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. & 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. *Lancet Oncol*, 10, 25-34.
- D'AMICO, G., GARCIA-TSAO, G. & PAGLIARO, L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 44, 217-31.
- DAVILA, J. A., MORGAN, R. O., SHAI, Y., MCGLYNN, K. A. & EL-SERAG, H. B. 2005. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*, 54, 533-9.
- DEGEN, A., ALTER, M., SCHENCK, F., SATZGER, I., VOLKER, B., KAPP, A. & GUTZMER, R. 2010. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8, 652-61.
- DURAND, F., REGIMBEAU, J. M., BELGHITI, J., SAUVANET, A., VILGRAIN, V., TERRIS, B., MOUTARDIER, V., FARGES, O. & VALLA, D. 2001. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 35, 254-8.
- ESCUDIER, B., EISEN, T., STADLER, W. M., SZCZYLIK, C., OUDARD, S., SIEBELS, M., NEGRIER, S., CHEVREAU, C., SOLSKA, E., DESAI, A. A., ROLLAND, F., DEMKOW, T., HUTSON, T. E., GORE, M., FREEMAN, S., SCHWARTZ, B., SHAN, M., SIMANTOV, R., BUKOWSKI, R. M. & GROUP, T. S. 2007. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356, 125-34.
- ESCUDIER, B., EISEN, T., STADLER, W. M., SZCZYLIK, C., OUDARD, S., STAEHLER, M., NEGRIER, S., CHEVREAU, C., DESAI, A. A., ROLLAND, F., DEMKOW, T., HUTSON, T. E., GORE, M., ANDERSON, S., HOFILENA, G., SHAN, M., PENA, C., LATHIA, C. & BUKOWSKI, R. M. 2009. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 27, 3312-8.
- ESTFAN, B., BYRNE, M. & KIM, R. 2013. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol*, 36, 319-24.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF, L., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF, C. 2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 48, 599-641.
- FERENCI, P., FRIED, M., LABRECQUE, D., BRUIX, J., SHERMAN, M., OMATA, M., HEATHCOTE, J., PIRATSIVUTH, T., KEW, M., OTEGBAYO, J. A., ZHENG, S. S., SARIN, S., HAMID, S., MODAWI, S. B., FLEIG, W., FEDAIL, S., THOMSON, A., KHAN, A., MALFERTHEINER, P., LAU, G., CARILLO, F. J., KRABSHUIS, J., LE MAIR, A., WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, G. & PUBLICATIONS, C. 2010. World Gastroenterology Organisation Guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Gastrointest Liver Dis*, 19, 311-7.
- FORNER, A., VILANA, R., AYUSO, C., BIANCHI, L., SOLE, M., AYUSO, J. R., BOIX, L., SALA, M., VARELA, M., LLOVET, J. M., BRU, C. & BRUIX, J. 2008. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 47, 97-104.
- GANNE-CARRIE, N. & NAHON, P. 2019. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 70, 284-293.
- 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., DUX, M., FARKAS, S., FOLPRECHT, G., GALLE, P., GEISSLER, M., GERKEN, G., HABERMEHL, D., HELMBERGER, T., HERFARTH, K., HOFFMANN, R. T., HOLTSMANN, M., HUPPERT, P., JAKOBS, T., KELLER, M., KLEMPNAUER, J., KOLLIGS, F., KORBER, J., LANG, H., LEHNER, F., LORDICK, F., LUBIENSKI, A., MANN, M. P., MAHNKEN, A., MOHLER, M., MONCH, 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-BERGMANN, H., VON

- SCHWEINITZ, D., SEEHOFER, D., SITTER, H., STRASSBURG, C. P., STROSZCZYNSKI, C., STROBEL, D., TANNAPFEL, A., TROJAN, J., VAN THIEL, I., VOGEL, A., WACKER, F., WEDEMEYER, H., WEGE, H., WEINMANN, A., WITTEKIND, C., WORMANN, B. & ZECH, C. J. 2013. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol*, 51, 1269-326.
- HASEGAWA, K., KOKUDO, N., MAKUUCHI, M., IZUMI, N., ICHIDA, T., KUDO, M., KU, Y., SAKAMOTO, M., NAKASHIMA, O., MATSUI, O. & MATSUYAMA, Y. 2013. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*, 58, 724-9.
- HERSZENYI, L., FARINATI, F., CECCHETTO, A., MARAFIN, C., DE MARIA, N., CARDIN, R. & NACCARATO, R. 1995. Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol*, 27, 473-8.
- HIMMELSBACH, K., SAUTER, D., BAUMERT, T. F., LUDWIG, L., BLUM, H. E. & HILDT, E. 2009. New aspects of an anti-tumour drug: sorafenib efficiently inhibits HCV replication. *Gut*, 58, 1644-53.
- HOLLEBECQUE, A., CATTAN, S., ROMANO, O., SERGENT, G., MOURAD, A., LOUVET, A., DHARANCY, S., BOLESLAWSKI, E., TRUANT, S., PRUVOT, F. R., HEBBAR, M., ERNST, O. & MATHURIN, P. 2011. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 1193-201.
- HUMPHREYS, B. D. & ATKINS, M. B. 2009. Rapid development of hypertension by sorafenib: toxicity or target? *Clin Cancer Res*, 15, 5947-9.
- ITO, Y., SASAKI, Y., HORIMOTO, M., WADA, S., TANAKA, Y., KASAHARA, A., UEKI, T., HIRANO, T., YAMAMOTO, H., FUJIMOTO, J., OKAMOTO, E., HAYASHI, N. & HORI, M. 1998. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 27, 951-8.
- JAIN, L., SISSUNG, T. M., DANESI, R., KOHN, E. C., DAHUT, W. L., KUMMAR, S., VENZON, D., LIEWEHR, D., ENGLISH, B. C., BAUM, C. E., YARCHOAN, R., GIACCONE, G., VENITZ, J., PRICE, D. K. & FIGG, W. D. 2010. Hypertension and hand-foot skin reactions related to VEGFR2 genotype and improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib. *J Exp Clin Cancer Res*, 29, 95.
- KHALILI, K., KIM, T. K., JANG, H. J., HAIDER, M. A., KHAN, L., GUINDI, M. & SHERMAN, M. 2011. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol*, 54, 723-8.
- KIM, J. E., KIM, S. H., LEE, S. J. & RHIM, H. 2011. Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoteric acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 196, W758-65.
- LAROCHELLE, P., KOLLMANNNSBERGER, C., FELDMAN, R. D., SCHIFFRIN, E. L., POIRIER, L., PATENAUDE, F., RUETHER, D., MYERS, M. & BJARNASON, G. 2012. Hypertension management in patients with renal cell cancer treated with anti-angiogenic agents. *Curr Oncol*, 19, 202-8.
- LI, L. & YEO, W. 2017. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. *World J Hepatol*, 9, 867-883.
- LI, Y., GAO, Z. H. & QU, X. J. 2015. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 116, 216-21.
- LIVRAGHI, T., MELONI, F., DI STASI, M., ROLLE, E., SOLBIATI, L., TINELLI, C. & ROSSI, S. 2008. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*, 47, 82-9.
- LLOVET, J. M., BRU, C. & BRUIX, J. 1999a. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19, 329-38.
- LLOVET, J. M., BRUIX, J., FUSTER, J., CASTELLS, A., GARCIA-VALDECASAS, J. C., GRANDE, L., FRANCA, A., BRU, C., NAVASA, M., AYUSO, M. C., SOLE, M., REAL, M. I., VILANA, R., RIMOLA, A., VISA, J. & RODES, J. 1998. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*, 27, 1572-7.

- LLOVET, J. M., DI BISCEGLIE, A. M., BRUIX, J., KRAMER, B. S., LENCIONI, R., ZHU, A. X., SHERMAN, M., SCHWARTZ, M., LOTZE, M., TALWALKAR, J., GORES, G. J. & PANEL OF EXPERTS IN, H. C. C. D. C. T. 2008a. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 100, 698-711.
- LLOVET, J. M., FUSTER, J. & BRUIX, J. 1999b. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*, 30, 1434-40.
- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J.-F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J.-L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J.-F., BORBATH, I., HÄUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D. & BRUIX, J. 2008b. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. 359, 378-390.
- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J. L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J. F., BORBATH, I., HAUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D., BRUIX, J. & GROUP, S. I. S. 2008c. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378-90.
- LOK, A. S., SEEFF, L. B., MORGAN, T. R., DI BISCEGLIE, A. M., STERLING, R. K., CURTO, T. M., EVERSON, G. T., LINDSAY, K. L., LEE, W. M., BONKOVSKY, H. L., DIENSTAG, J. L., GHANY, M. G., MORISHIMA, C., GOODMAN, Z. D. & GROUP, H.-C. T. 2009. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136, 138-48.
- MAITLAND, M. L., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CHEN, H. X., DURAND, J. B., ELLIOTT, W. J., IVY, S. P., LEIER, C. V., LINDENFELD, J., LIU, G., REMICK, S. C., STEINGART, R., TANG, W. H. & CARDIOVASCULAR TOXICITIES PANEL, C. B. T. A. T. F. O. T. N. C. I. I. D. S. C. 2010. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 102, 596-604.
- MARENGO, A., ROSSO, C. & BUGIANESI, E. 2016. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med*, 67, 103-17.
- MARRERO, J. A., FONTANA, R. J., SU, G. L., CONJEEVARAM, H. S., EMICK, D. M. & LOK, A. S. 2002. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 36, 1349-54.
- MARRERO, J. A., KUDO, M., VENOOK, A. P., YE, S. L., BRONOWICKI, J. P., CHEN, X. P., DAGHER, L., FURUSE, J., GESCHWIND, J. H., DE GUEVARA, L. L., PAPANDREOU, C., TAKAYAMA, T., SANYAL, A. J., YOON, S. K., NAKAJIMA, K., LEHR, R., HELDNER, S. & LENCIONI, R. 2016. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*, 65, 1140-1147.
- MATUREN, K. E., NGHIEM, H. V., MARRERO, J. A., HUSSAIN, H. K., HIGGINS, E. G., FOX, G. A. & FRANCIS, I. R. 2006. Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR Am J Roentgenol*, 187, 1184-7.
- PARKIN, D. M. 2006. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118, 3030-44.
- PERSONENI, N., BOZZARELLI, S., PRESSIANI, T., RIMASSA, L., TRONCONI, M. C., SCLAFANI, F., CARNAGHI, C., PEDICINI, V., GIORDANO, L. & SANTORO, A. 2012. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 57, 101-7.
- ROAYAIE, S., OBEIDAT, K., SPOSITO, C., MARIANI, L., BHOORI, S., PELLEGRINELLI, A., LABOW, D., LLOVET, J. M., SCHWARTZ, M. & MAZZAFERRO, V. 2013. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology*, 57, 1426-35.
- SANGIOVANNI, A., MANINI, M. A., IAVARONE, M., ROMEO, R., FORZENIGO, L. V., FRAQUELLI, M., MASSIRONI, S., DELLA CORTE, C., RONCHI, G., RUMI, M. G., BIONDETTI, P. & COLOMBO, M. 2010. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*, 59, 638-44.

- SCHMIDINGER, M., ZIELINSKI, C. C., VOGL, U. M., BOJIC, A., BOJIC, M., SCHUKRO, C., RUHSAM, M., HEJNA, M. & SCHMIDINGER, H. 2008. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 26, 5204-12.
- SEMELA, D. & DUFOUR, J. F. 2004. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 41, 864-80.
- SHEU, J. C., SUNG, J. L., CHEN, D. S., YANG, P. M., LAI, M. Y., LEE, C. S., HSU, H. C., CHUANG, C. N., YANG, P. C., WANG, T. H. & ET AL. 1985. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology*, 89, 259-66.
- SHIN, S. Y. & LEE, Y. J. 2013. Correlation of skin toxicity and hypertension with clinical benefit in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 51, 837-46.
- SILVA, M. A., HEGAB, B., HYDE, C., GUO, B., BUCKELS, J. A. & MIRZA, D. F. 2008. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 57, 1592-6.
- STADLER, W. M., FIGLIN, R. A., MCDERMOTT, D. F., DUTCHER, J. P., KNOX, J. J., MILLER, W. H., JR., HAINSWORTH, J. D., HENDERSON, C. A., GEORGE, J. R., HAJDENBERG, J., KINDWALL-KELLER, T. L., ERNSTOFF, M. S., DRABKIN, H. A., CURTI, B. D., CHU, L., RYAN, C. W., HOTTE, S. J., XIA, C., CUPIT, L., BUKOWSKI, R. M. & INVESTIGATORS, A. S. 2010. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer*, 116, 1272-80.
- STARLEY, B. Q., CALCAGNO, C. J. & HARRISON, S. A. 2010. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 51, 1820-32.
- TEUFEL, A., WEINMANN, A., CENTNER, C., PIENDL, A., LOHSE, A. W., GALLE, P. R. & KANZLER, S. 2009. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*, 15, 578-82.
- VILLANUEVA, A., NEWELL, P., CHIANG, D. Y., FRIEDMAN, S. L. & LLOVET, J. M. 2007. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 27, 55-76.
- WALKO, C. M. & GRANDE, C. 2014. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. *Semin Oncol*, 41 Suppl 2, S17-28.
- WANG, P., MENG, Z. Q., CHEN, Z., LIN, J. H., PING, B., WANG, L. F., WANG, B. H. & LIU, L. M. 2008. Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China. *Eur J Surg Oncol*, 34, 541-6.
- WELZEL, T. M., GRAUBARD, B. I., ZEUZEM, S., EL-SERAG, H. B., DAVILA, J. A. & MCGLYNN, K. A. 2011. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*, 54, 463-71.
- WILHELM, S. M., CARTER, C., TANG, L., WILKIE, D., MCNABOLA, A., RONG, H., CHEN, C., ZHANG, X., VINCENT, P., MCHUGH, M., CAO, Y., SHUJATH, J., GAWLAK, S., EVELEIGH, D., ROWLEY, B., LIU, L., ADNANE, L., LYNCH, M., AUCLAIR, D., TAYLOR, I., GEDRICH, R., VOZNESENSKY, A., RIEDL, B., POST, L. E., BOLLAG, G. & TRAIL, P. A. 2004. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64, 7099-109.
- WITTEKIND, C. 2010. [TNM 2010. What's new?]. *Pathologe*, 31 Suppl 2, 153-60.
- WU, S., CHEN, J. J., KUDELKA, A., LU, J. & ZHU, X. 2008. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 9, 117-23.
- YAU, T., CHAN, P., NG, K. K., CHOK, S. H., CHEUNG, T. T., FAN, S. T. & POON, R. T. 2009. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*, 115, 428-36.
- YEO, W., MO, F. K., KOH, J., CHAN, A. T., LEUNG, T., HUI, P., CHAN, L., TANG, A., LEE, J. J., MOK, T. S., LAI, P. B., JOHNSON, P. J. & ZEE, B. 2006. Quality of life is predictive of survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*, 17, 1083-9.

- ZHANG, S., LI, N., SHENG, Y., CHEN, W., MA, Q., YU, X., LIAN, J., ZENG, J., YANG, Y. & YAN, J. 2021. Hepatitis B virus induces sorafenib resistance in liver cancer via upregulation of cIAP2 expression. *Infect Agent Cancer*, 16, 20.
- ZHU, A. X., KANG, Y. K., YEN, C. J., FINN, R. S., GALLE, P. R., LLOVET, J. M., ASSENAT, E., BRANDI, G., PRACT, M., LIM, H. Y., RAU, K. M., MOTOMURA, K., OHNO, I., MERLE, P., DANIELE, B., SHIN, D. B., GERKEN, G., BORG, C., HIRIART, J. B., OKUSAKA, T., MORIMOTO, M., HSU, Y., ABADA, P. B., KUDO, M. & INVESTIGATORS, R.-S. 2019. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20, 282-296.

Anhang

Tabelle 5: TNM- Klassifikation des HCC

TNM	Befund	UICC-Stadium	Erläuterung
T1	Solitärer Primärtumor ohne Gefäßinvasion	I	T1N0M0
T2	Solitärer Primärtumor mit Gefäßinvasion oder multiple Primärtumoren (alle <5cm)	II	T2N0M0
T3a	Multiple Primärtumoren >5cm ohne Gefäßinvasion	III A	T3aN0M0
T3b	Solitärer Tumor oder multiple Tumoren >5cm mit Gefäßinvasion	III B	T3bN0M0
T4	Tumor mit Penetration in extrahepatisches Gewebe bzw. Perforation des viszeralen Peritoneums	III C	T4N0M0
N0	Kein Befall lokoregionärer Lymphknoten		
N1	Befall lokoregionärer Lymphknoten	IV A	Jedes N1 ist IV A
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasierung jeglicher Art	IV B	Jedes M1 ist IV B

Tabelle 6: BCLC- Klassifikation (Greten und Manns, 2008)

BCLC Stadium	Allgemeinzustand (ECOG)	Tumor	Leberfunktion
A1	0	1 Herd <5 cm	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	0	1 Herd <5 cm	portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	0	1 Herd <5 cm	portale Hypertension, Bilirubin erhöht
A4	0	≤3 Herde <3 cm	Child-Pugh-Stadium A oder B
B	0	groß multilokulär	Child-Pugh-Stadium A oder B
C	1-2	Gefäßinvasion oder Metastasen	Child-Pugh-Stadium A oder B
D	3-4	egal	Child-Pugh-Stadium C

Tabelle 7: ECOG-Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität

ECOG	Allgemeinzustand
0	Normale Aktivität, Beschwerdefreiheit, kein Hinweis auf Tumorleiden Geringfügige Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit
1	Deutliche Verminderung von Aktivität und Belastbarkeit Normale Aktivität nicht möglich, selbstständige Versorgung
2	Gelegentliche Hilfsbedürftigkeit Dauerhafte Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich
3	Überwiegende Bettlägerigkeit, spezielle Hilfe erforderlich Dauerhafte Bettlägerigkeit, geschulte Pflegekraft notwendig
4	Schwerkrank, Hospitalisierung mit intensiver Überwachung Moribund

Tabelle 8: Klassifikation der Leberzirrhose nach Child-Pugh

Child-Pugh-Klassifikation			
Punkte	1	2	3
Albuminkonzentration im Serum in g/dL	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubinkonzentration im Serum in mg/dL	<2,0	2,0–3,0	>3,0
Quick in % bzw. INR	>70	40–70	<40
Aszites (sonographisch)	Kein	Mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	>Grad II

Child A: 5–6 Punkte; Child B: 7–9 Punkte; Child C: 10–15 Punkte

9 Abkürzungsverzeichnis

BCLC	Barcelona- Clinic Liver Cancer
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
MRT	Magnetresonanztomografie
MSC	Modified selected cohort
MÜZ	mediane Überlebenszeit
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PDGF- β	Plättchen assoziierten Wachstumsfaktors Rezeptor- β
SFB	Sonderforschungsbereich
SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
SSC	Strictly selected cohort
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZRP	Zeit bis zum radiologischen Progress

10 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Basisdaten der Intention-to-treat-Populationen im Vergleich zur SHARP Studie</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 2: Zusammenfassung Outcome.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 3: Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur SHARP Studie</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4: Zusammenfassung der Subgruppenanalysen hinsichtlich der medianen Überlebenszeit.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 5: TNM- Klassifikation des HCC</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 6: BCLC- Klassifikation (Greten und Manns, 2008).....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 7: ECOG-Index zur Beurteilung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 8: Klassifikation der Leberzirrhose nach Child-Pugh</i>	<i>52</i>

11 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Regionen-spezifische altersadaptierte Inzidenz von Tumoren der Leber nach Geschlecht im Jahre 2018 (Bray et al., 2018).</i>	1
<i>Abbildung 2: Globale Inzidenz der häufigsten Tumorentitäten im Jahre 2018 unter (A) Männern und (B) Frauen (Bray et al., 2018)</i>	2
<i>Abbildung 3: Diagnosealgorithmus gemäß der European Association for the study of the liver (EASLD)</i>	4
<i>Abbildung 4: Behandlungsstrategie in Abhängigkeit vom BCLC-Stadium nach EASL Clinical Practice Guidelines 2018</i>	6
<i>Abbildung 5: Patientenkollektive am UKE *beinhaltet Doppelzählungen</i>	14
<i>Abbildung 6: Behandlungsergebnis zum Stichtag (31.10.2017) in der MSC</i>	16
<i>Abbildung 7: Behandlungsergebnis zum Stichtag (31.10.2017) in der SSC</i>	17
<i>Abbildung 8: Ätiologie in der MSC (links) und SSC (rechts)</i>	17
<i>Abbildung 9: Begleiterkrankungen bei Erstbehandlung in der MSC (links) und der SSC (rechts)</i>	18
<i>Abbildung 10: ECOG-Status in der MSC (links) und SSC (rechts)</i>	18
<i>Abbildung 11: BCLC-Stadium bei Erstbehandlung in der MSC (links) und der SSC (rechts)</i>	19
<i>Abbildung 12: Child-Pugh Stadium in der MSC (links) und SSC (rechts)</i>	19
<i>Abbildung 13: Mediane Überlebenszeit in der MSC (links) und der SSC (rechts)</i>	22
<i>Abbildung 14: Therapiedauer in der MSC (links) und SSC (rechts)</i>	23
<i>Abbildung 15: Nebenwirkungen per Child-Pugh-Stadium in der MSC (links) und SSC (rechts)</i>	26
<i>Abbildung 16: Psychischer Befund in der MSC mit Patienten ohne Angabe</i>	28
<i>Abbildung 17: Psychischer Befund in der MSC</i>	28
<i>Abbildung 18: MÜZ nach BCLC-Stadium in der MSC (oben) und der SSC (unten)</i>	29
<i>Abbildung 19: MÜZ nach Ätiologie in der MSC (oben) und der SSC (unten)</i>	30
<i>Abbildung 20: MÜZ nach Child-Pugh-Stadium in der MSC (oben) und der SSC (unten)</i>	31
<i>Abbildung 21: MÜZ nach AFP-Wert bei Erstbehandlung in der MSC (oben) und SSC (unten)</i>	32

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein herzlicher Dank gilt zunächst Herrn Prof. Henning Wege, meinem Doktorvater, für ein spannendes Thema, für die zuverlässige Betreuung meiner Arbeit und für viele konstruktive Denkanstöße.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. Kornelius Schulze, meinem wissenschaftlichem Betreuer bedanken, der mir stets in fachlichen, in organisatorischen und vielen weiteren Belangen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Herrn Christian Casar möchte ich mich für seine großartige Unterstützung bei der statistischen Auswertung ganz herzlich bedanken. Auch seine Denkanstöße haben meine Arbeit bereichert.

Bei meinen Mitdoktoranden, Jenny Kraczyk und Maximilian Priebe, möchte ich mich für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit danken. Frau Karen Ullrich möchte ich für ihren umfangreichen Einsatz, besonders zu Beginn unserer Arbeit danken.

Zu guter Letzt bin ich meiner Familie, meinen Freunden und vor allem meinem Freund, Peter Kloiber, zutiefst dankbar dafür, dass sie mir bei der Erarbeitung meiner Dissertation so viel Unterstützung und Verständnis entgegengebracht haben und maßgeblich an meinem Werdegang beteiligt waren.

13 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14 Eidesstattliche Erklärung

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.

Datum und Unterschrift: Horgen, den 29.11.2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Kuhn', written in a cursive style.