

Aus der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms mittels  
transarterieller Chemoembolisation, Afterloading und Sorafenib

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Fiedler

aus Lichtenstein

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. Berg  
2. Prof. Dr. med. C. Trautwein  
3. Prof. Dr. med. B. Gebauer

Datum der Promotion: 01.02.2013

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
AL	Afterloading
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gy	Energiedosis in Gray
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI	Konfidenzintervall
LITT	Laser induzierte Thermotheapie
LTX	Lebertransplantation
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PEI	Perkutane Ethanol Injektion
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RFA	Radiofrequenzablation
RITA	Radiofrequenz induzierte Thermoablation
TAC	Transarterielle Chemoperfusion
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

## **Gliederung**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Epidemiologie</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Ätiologie und Pathogenese</b> .....	<b>7</b>
<b>1.3 Klinik und Diagnostik</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4 Therapie</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4.1 Chirurgische Therapieverfahren</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4.2 Ablationsverfahren</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4.3 Transarterielle Chemoembolisation</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4.4 Brachytherapie - Afterloading</b> .....	<b>14</b>
<b>1.4.5 Sorafenib - Nexavar®</b> .....	<b>17</b>
<b>1.5 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1 Datenerfassung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2 Definition der Endpunkte und des Tumorverhaltens</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3 Diagnose und Zirrhoseklassifikation</b> .....	<b>21</b>
<b>2.4 Klassifikationssysteme des hepatozellulären Karzinoms</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4.1 Okuda-Score</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4.2 CLIP-Score</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4.3 BCLC-Score</b> .....	<b>24</b>
<b>2.4.4 Tokyo-Score</b> .....	<b>24</b>
<b>2.5 Statistik</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1. Beschreibung der Patienten bei Erstdiagnose des HCC</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1.1 Diagnose der Zirrhose</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1.2 Diagnose des HCC</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.3 Ätiologie des HCC</b> .....	<b>28</b>

3.1.4 Tumorstadium bei Diagnosestellung.....	29
3.1.5 AFP-Wert bei Diagnosestellung .....	29
3.2 Lebertransplantation als kurative Therapie .....	30
3.3 Therapiegruppen der Studie.....	31
3.4 Interventionelle Therapien.....	31
3.4.1 Anzahl und Durchführung der Interventionen .....	31
3.4.2 Charakterisierung der interventionell therapierten Patienten.....	33
3.4.3 Tumorverhalten nach lokaler Therapie .....	34
3.4.4 Nebenwirkungen.....	37
3.4.5 Überleben in den verschiedenen Therapiegruppen.....	37
3.5 Prognostische Einflussgrößen .....	39
3.5.1 Überleben in Abhängigkeit der Staging-Systeme .....	39
3.5.1.1 TOKYO-Score.....	40
3.5.1.2 CLIP-Score .....	41
3.5.1.3 BCLC-System.....	42
3.5.1.4 Okuda-Score .....	43
3.5.2 Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Überleben und progressionsfreie Überleben.....	44
3.6 Prä- und postinterventionelle Laborparameter .....	49
3.7 Systemische Therapie mit Sorafenib.....	51
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1 Grunderkrankungen und Zirrhose.....	54
4.2 Interventionelle Therapieverfahren.....	55
4.3 Tumorstaging und prognostische Parameter .....	59
4.4 Sorafenib .....	60
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken ca. 600.000 Menschen neu an einem hepatozellulären Karzinom (HCC). Dem zufolge steht das HCC an sechster Stelle aller Krebserkrankungen weltweit wenngleich eine hohe regionale Variabilität besteht (Sherman 2005, Montalto et al. 2002). Während in Westeuropa und Nordamerika weniger als 10 Erkrankungsfälle pro 100000 Einwohner auftreten, sind es in Teilen Afrikas und Asiens 50 – 150 Fälle (Blum 2005). Die Inzidenz des HCC weltweit veranschaulicht Abbildung 1. Als Hauptursache dieser geographischen Variabilität wird die Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) angesehen (Allgaier et al. 2002). Das primäre hepatozelluläre Karzinom ist ein hochmaligner, epithelialer Tumor mit rascher Progredienz und schlechter Prognose je nach Tumorstadium. Es belegt die dritte Stelle der durch Krebs bedingten Todesursachen (Parkin 2001). Da meist das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung, die Leberzirrhose, bei einem HCC vorliegt, ist diese Erkrankung häufiger in höheren Altersklassen vorhanden. Eine Infektion perinatal kann allerdings auch schon zu erkrankten Patienten in der 3. Lebensdekade führen. Letztendlich ist mehr die Dauer der Erkrankung als das tatsächliche Alter entscheidend (Parikh 2007). Da Männer häufiger von chronischen Lebererkrankungen, insbesondere von viralen Hepatitiden betroffen sind und häufiger eine zusätzliche Belastung durch Alkohol besteht, ist das männliche Geschlecht häufiger erkrankt. Der Wandel der gesellschaftlichen Normen beschreibt jedoch eine steigende Zahl erkrankter Frauen (Bosetti et al. 2008).

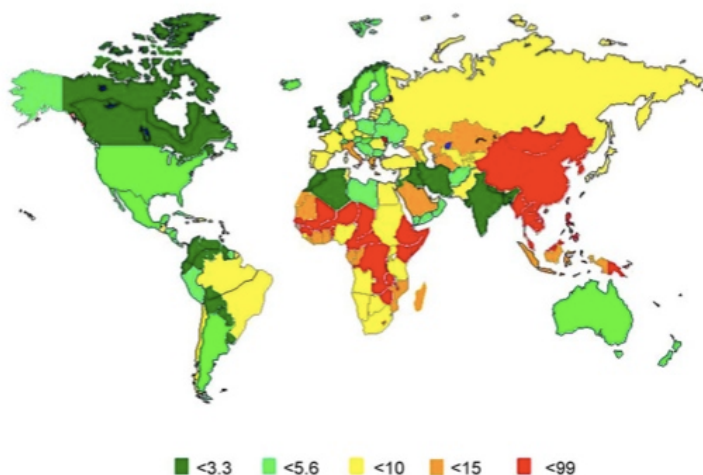


Abb. 1: Weltweite Inzidenz des HCC unter Männern im Jahr 2000 (Parkin 2001).

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Verschiedenen Präkanzerosen begünstigen das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (Davilla 2004). Da sich mehr als 80% aller hepatozellulären Karzinome auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln, ist die Leberzirrhose als Endstufe aller chronischen Lebererkrankungen ein Hauptrisikofaktor, unabhängig von ihrer Ätiologie (Allgaier et al. 2002, Blum et al. 2003, Bosch et al. 1999). Weltweit sind die viralen Hepatitiden die häufigste Ursache für die Entstehung einer Leberzirrhose und damit auch für das Auftreten eines HCC. Während in Asien und Afrika die chronische Hepatitis B-Infektion die Hauptursache für das Entstehen eines HCC darstellt, ist diese in Europa, Japan und in den USA eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C-Virus.

Eine chronische Hepatitis B-Infektion stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC dar, auch ohne Leberzirrhose als Präkanzerose. Ein Zusammenhang mit der Höhe der HBV-DNA und der Wahrscheinlichkeit ein HCC zu entwickeln, wurde 2006 von Chen belegt (Chen et al. 2006). Chronischer Alkoholabusus ist ein zunehmendes Problem und somit wird auch diese Entität einer Lebererkrankung gehäuft mit dem Auftreten eines HCC vergesellschaftet sein. Dies trifft auch für die nicht alkoholische Steatohepatitis zu, verursacht durch metabolische Faktoren wie Adipositas und/oder Diabetes mellitus. Daten für die Inzidenz bei NASH liegen leider kaum vor, da diese als potentiell Risiko für die Entstehung einer Leberzirrhose erst in den letzten Jahren vermehrt wahrgenommen wurde. Ursachen wie hereditäre Erkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel), Autoimmunhepatitiden oder cholestatische Lebererkrankungen sind seltener einem HCC zugrundeliegend. Tritt durch diese Erkrankungen jedoch eine Leberzirrhose ein, ist diese ebenso als Risikofaktor zu werten (El Serag 2004, Calle et al. 2003). Eine Koexistenz mehrere Risikofaktoren, beispielsweise die zusätzliche Exposition gegenüber exogenen Faktoren wie Aflatoxin, Tabakrauch und Vinylchlorid oder chronischer Alkoholabusus auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis erhöht signifikant das Erkrankungsrisiko (Mori et al. 2000, Ming et al. 2002, Hassan et al. 2002, Yu et al. 2004). Die beiden pathologischen Prozesse, die gemeinsam zum Umbau der Leberstruktur und damit zur Entwicklung der Leberzirrhose führen, sind Leberzellnekrosen und entzündliche Bindegewebsreaktionen. Da das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut das Leberläppchen von der Peripherie her durchströmt, liegen die vulnerablen Abschnitte des Läppchens in der Mitte, um die Zentralvene. Hier kommt es daher - zum Beispiel

bei der alkoholischen Zirrhose - als erstes zur Vermehrung von Fasern und Bindegewebe und zur Nekrose von Leberzellen. Solche Bindegewebsstränge verbinden schließlich die Zentralvenen und es entstehen Areale von Lebergewebe, die bindegewebig abgegrenzt sind, aber nicht mehr den ursprünglichen Läppchen entsprechen. Diese Strukturen werden als „Pseudolobuli“ bezeichnet. In der weiteren Entwicklung nimmt das Faserreichtum zu, die Bindegewebsnarben schrumpfen, während es an anderen Stellen zur Bildung von Regeneratknoten kommt. Im weiteren Verlauf kann es dann durch eine gesteigerte Mitoserate zur Entstehung eines HCC kommen (Blum et al. 2003).

### **1.3 Klinik und Diagnostik**

Patienten die ein HCC haben, zeigen keine spezifischen Symptome. Allerdings werden Leistungsschwäche, Gewichtsverlust oder Nachtschweiß von vielen Patienten angegeben. Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung oder gar Zirrhose werden anhand solcher Symptome sicherlich zügiger auf das Vorliegen eines HCC getestet und letztendlich auch diagnostiziert. Zudem wird bei Patienten mit bekannter Lebererkrankung eine Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung des AFP-Wertes alle 6 Monate empfohlen (Bruix et al. 2005). Somit werden nicht selten auch asymptomatische Patienten diagnostiziert. Durch die deutlich verbesserten therapeutischen Möglichkeiten vor allem im frühen Stadium der Erkrankung konnte eine Mortalitätssenkung in mehreren Analysen nachgewiesen werden (Llovet et al. 2004).

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom bei denen keine chronische Lebererkrankung bekannt war und diese erst durch die HCC-Diagnose festgestellt wurde, präsentieren sich häufig in einem schon fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Nach der offiziellen Empfehlung der „European Association for the Study of the Liver“ genügt für die Diagnosestellung eines HCC der bildmorphologische Nachweis (Bruix et al. 2001). Mittels zweier unterschiedlicher bildgebender Verfahren (Ultraschall, CT, MRT, Angiographie) muss eine fokale Leberläsion >2cm detektiert werden, die eine arterielle Hypervaskularisierung mit Auswaschphänomen in der venösen Phase aufzeigt. Auch eine typische Bildgebung plus der Nachweis von AFP > 200ng/ml gilt als beweisend für ein HCC (Bruix et al. 2005). Eine Erhöhung des Alpha-Fetoprotein (AFP) ist nicht zwingend erforderlich, was auf lediglich befriedigende Daten hinsichtlich Sensitivität und Spezifität (Sensitivität bzw. Spezifität: 39–64% bzw. 76–91%)



(Spangenberg et al. 2004) dieses Tumormarkes zurück zu führen ist. Der AFP Wert ist bei ca. 70% der HCC-Patienten erhöht, aber auch eine akute Hepatitis oder Schwangerschaft führen zu steigenden AFP-Werten. Ein Wert über 50–100 ng/ml sowie niedrigere, aber langsam steigende Werte sind dringend verdächtig auf das Vorliegen eines HCC. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Daten bezüglich des AFP als Tumormarker wird derzeit intensiv an zuverlässigeren Markern geforscht. Weitere Marker für das HCC sind z.B. Des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), Glypican-3 (GPC3) und Alpha-L-fucosidase (AFU) und nur letztgenannter ist dem AFP mit einer Sensitivität und Spezifität mit 81,7% und 70,7% überlegen (Giardina et al. 1998). Zahlreiche Zytokine wie VEGF (vascular endothelial growth factor), Il-8 (interleukine-8), TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor), TSGF (tumor specific growth factor) oder IGF-II (insulin like growth factor II) sind mittlerweile untersucht worden und scheinen zukünftig als Marker für Diagnostik und Therapie vielversprechend zu sein. Ein Routineeinsatz ist bislang aber aufgrund fehlender Überlegenheit gegenüber AFP noch nicht denkbar.

## **1.4 Therapie**

Zur Therapie eines HCC stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die Entscheidung für eine Therapie hängt vom Stadium des HCC (Größe, Anzahl der Noduli, Gefäßinfiltration) als auch von den Patientencharakteristika (Alter, Wunsch, Stadium der Zirrhose, Begleiterkrankungen) ab. Prinzipiell sollten kurative Ansätze bei allen Patienten in Erwägung gezogen werden. Dazu zählen die Lebertransplantation (OLT), und die chirurgische Resektion. In Abhängigkeit von der Tumorgröße werden die lokal ablativen Verfahren entweder ebenso den kurativen oder bei größeren Tumoren den palliativen Verfahren zugeordnet.

### **1.4.1 Chirurgische Therapieverfahren**

Die chirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms ist nur bei ca. 20% aller Patienten in kurativer Absicht durchführbar (Blum 2003). Außerdem ist die chirurgische Option ganz entscheidend von der funktionellen Reservekapazität des verbleibenden Leberanteils abhängig. Daher ist das Ausmaß der zirrhotischen Leberschädigung für die Auswahl der Therapie entscheidend. Bismuth et al. empfahl für Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-A max. 50% des Leberparenchyms zu entfernen,

während bei Patienten mit Child-B-Zirrhose lediglich noch 25% des Parenchym reseziert werden können (Bismuth 1998). Bei Child-C-Zirrhose sollte von einer Leberresektion abgesehen werden. Neuere Methoden erlauben heutzutage eine differenzierte Aussage zur Syntheseleistung des Leberparenchyms. Der 13C-Methacetin-Atemtest wird in vielen Kliniken angewendet um beispielsweise präoperativ eine genauere Einschätzung der Leberfunktion zu erhalten. Das 13C - Methacetin ist ungiftig, tritt im natürlichen Stoffwechsel nicht auf und wird über die Leber zu Paracetamol demethyliert. Der Test findet nüchtern, nach 8-stündigem Fasten statt. Nach oraler Gabe einer gewichtsadaptierten Menge wird dann in der Ausatemluft 13C bestimmt. Anhand der Konzentration können dann Rückschlüsse auf die Syntheseleistung der Leber gezogen werden.

Trotz histologisch nachgewiesener R0-Resektion bleibt die Rezidivrate gerade bei Patienten mit gleichzeitiger Leberzirrhose extrem hoch. Über einen 5-Jahreszeitraum werden kumulative Rezidivraten zwischen 62% und 100% berichtet (Spangenberg 2004). Häufigste Ursache für frühe Rezidive sind zum Zeitpunkt der Resektion bereits vorhandene intrahepatische Mikrometastasen. Ein weiterer Grund für die hohe Rezidivrate nach primärer R0-Resektion liegt in dem Problem der Multizentrität des HCC, d. h. die bereits bestehende Leberzirrhose bringt, in Abhängigkeit der Entität der Lebererkrankung und dem Stadium der Zirrhose das Risiko der Entstehung neuer unabhängiger HCC Herde mit sich (Blum 2003).

Die Lebertransplantation hat bei Patienten mit einer Leberzirrhose und begrenztem HCC einen großen Stellenwert mit ausgezeichneter Langzeitprognose. Die Mailand-Kriterien definieren die Patientengruppe mit den besten Überlebenschancen nach einer Lebertransplantation (Mazzaferro et al. 1996). Diese beinhalten eine maximale Größe eines Solitär tumors bis zu 5 cm oder bis zu 3 cm bei mehr als einem aber maximal drei HCC Herden. Die 5- Jahres-Überlebensrate liegt dabei mit etwa 70% höher als nach einer Resektion. Die Rezidivrate ist kleiner als 15% (Mazzaferro et al. 1996; Sala et al. 2004). Eine weitere Klassifikationsmöglichkeit bieten die UCSF-Kriterien (University of California, San Francisco) für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation. Hiernach kann die Größe eines Einzeltumors bis zu 6,5 cm von 3 Tumoren bis zu 4,5 cm betragen. Der Summendurchmesser muss jedoch unter 8 cm liegen. Auch hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 75% (Yao et al. 2002).

Für die Vergabe der Spenderorgane wird der MELD-Score genutzt. Hierbei fließen die Parameter Bilirubin, Kreatinin und INR ein. Das HCC zählt hierbei zu den sogenannten

Standard Exceptions und wird daher dem matchMeld zugeordnet. Dieser zugewiesene MELD-Score entspricht einem Score, wie er sich hinsichtlich Dringlichkeit und Erfolgsaussicht für vergleichbare Patienten mit anderen Lebererkrankungen berechnet. Dies soll eine frühestmögliche Transplantation bei voranschreitender Tumorerkrankung ermöglichen. Eine Zuteilung erfolgt bei Eurotransplant nur im Rahmen der Milan-Kriterien.

#### **1.4.2 Ablationsverfahren**

Perkutane lokalablativ Verfahren stellen eine Therapieoption bei nicht resezierbarem HCC oder bei Patienten mit Kontraindikation für eine LTX dar. Das Prinzip der Ablationstechniken ist eine selektive Zerstörung des malignen Gewebe unter Schonung vitalen Lebergewebes. Insgesamt sind diese Methoden als komplikationsarm und kostengünstig einzustufen. Neben dem perkutanen Weg können diese Verfahren auch laparoskopisch eingesetzt werden. Eine Möglichkeit ist die Tumordestruktion mittels chemischer Methoden, beispielsweise die Tumorablation mit Alkohol oder Essigsäure. Bei solitären HCC-Herden bis zu 5 cm liegen die Überlebensraten nach 5 Jahren bei 47%, bei multifokalem Befall sinkt sie rasch auf unter 30% ab (Livraghi et al. 1995). Insgesamt schneidet dieses Verfahren jedoch deutlich schlechter ab als moderne Techniken und wird nur noch gelegentlich eingesetzt.

Neuere Methode basieren auf thermischen Verfahren und führen damit eine Tumornekrose herbei. Hierzu zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die hochfrequenzinduzierte Thermotheapie (HITT) oder die laserinduzierte Thermotheapie (LITT) und Kryotherapie. Im Vergleich zur chemischen Ablation wird mittels der thermischen Ablation meist in einem Ansatz eine komplette Nekrose erreicht. Die perkutane Radiofrequenzablation wurde 1993 erstmalig von Rossi und Buscarini beschrieben (Rossi et al. 1993). Radiofrequenzwellen (480-500 kHz) erzeugen eine lokale Hyperthermie von 80-105°C und führen so zu einer Destruktion des Tumorgewebes entsprechend einer Koagulationsnekrose (Lencioni et al. 2003). Prognostisches Kriterium ist vor allem die Tumorgröße. So wurde in mehreren Studien von kompletten Destruktionen bei Tumoren kleiner als 2 cm berichtet. Bei HCC-Herden zwischen 3-5 cm betrug die Ablationsrate 80-90% und zwischen 5-9,5 cm nur noch 48% (Kettenbach et al. 2003, Hansler et al.2003, Livraghi et al. 1999, Livraghi et al. 2000, Poon et al. 2002). Die 5- Jahresüberlebensrate liegt bei etwa 48% (Lencioni et al.

2004). In einer Studie von Livraghi et al. war die Rate kompletter Ablationen nach RFA höher im Vergleich zur PEI (90% vs. 80%) und auch die Rezidivrate zeigte sich niedriger in der RFA-Gruppe (4% statt 17%) (Livraghi et al. 1999). Das Auftreten von Lokalrezidiven ist hauptsächlich durch inkomplette Zellnekrosen im Tumorgewebe bedingt und tritt durch eine unzureichende Überlappung der Ablationszone auf (Kettenbach et al. 2003). Im Gegensatz zur PEI ist die RFA auch bei größeren HCC Läsionen einsetzbar. So wurden in einer italienischen Arbeit eine 90-100% Nekrose bei HCC Herden von bis zu 11 cm erreicht, wenn gleichzeitig die Lebervenen blockiert wurden (Rossi et al. 2000). Neben den erwähnten Lokalrezidiven ist die Prognose wesentlich von neu auftretenden Herden bestimmt. Dies ist Ausdruck der multizentrischen Karzinogenese bei bestehender Leberzirrhose (Curley 2000). Die Komplikationsrate wird mit 2,3% angegeben und aufgetretene Ereignisse sind peritoneale Blutungen, intrahepatische Abszesse und Darmperforationen (Livraghi et al. 2003). Limitationen dieser Technik sind bei Tumoren in der Nähe großer Gefäße durch deren Kühleffekt gegeben, da diese die eingebrachte Wärmeenergie rasch wieder abführen und dadurch die Effektivität der Ablation mindern. Außerdem ist die RFA bei Lage des HCC nahe großer Gallenwege oder gastrointestinalen Strukturen, therapierefraktärem Aszites oder portaler Hypertension nicht möglich (Kettenbach et al. 2003). Zudem sollten nicht mehr als 4 HCC-Herde bestehen und als relative Einschränkung sind Läsionen größer 5cm und Child-Pugh-C Patienten zu nennen.

### **1.4.3 Transarterielle Chemoembolisation**

Neoplasien in der Leber werden überwiegend durch arterielle Gefäße mit Blut versorgt, während das normale Lebergewebe portalvenös und arteriell perfundiert wird (Breedis 1954). Angiographisch lassen sich hepatozelluläre Karzinome meist durch das pathologische Gefäßmuster gut innerhalb des Lebergewebes abgrenzen. Das Prinzip der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) ist durch eine Embolisation der tumorversorgenden Gefäße die Perfusion zu unterbrechen und ggf. durch zeitgleiche Applikation eines Chemotherapeutikums hohe Konzentrationen von diesem im Tumor zu erreichen. Zunächst wird über einen in die Arteria femoralis eingeführten Katheter die Arteria hepatica und darüber das Tumor versorgende Gefäß aufgesucht und mit oder ohne Zugabe eines Chemotherapeutikums embolisiert. Die selektive Applikation führt hierbei zu einer relativen Dosiserhöhung des Chemotherapeutikums im

Lebergewebe um das ca. 100fache im Vergleich zur systemischen Gabe. Studien haben gezeigt, dass das lange Verweilen des Chemotherapeutikums an den Tumorzellen und vor allem die Reperfusion des Tumors verhindert wird (Covey et al. 2006, Yuen et al. 2003, Stuart 2003). Für zuletzt genannten Effekt wird in den meisten Zentren Lipiodol (Lipiodol Ultra-Fluid®, Byk Gulden, Konstanz), ein öliges Röntgenkontrastmittel, als Zytostatikumträgersubstanz verwendet. Letztendlich wird die Tumornekrose durch die lokale Zytostatikakonzentration und die Gefäßokklusion bedingte Hypoxie/Anoxie hervorgerufen. Als Chemotherapeutika finden zumeist Doxorubicin, Cisplatin, Mitomycin C und Epirubicin Einsatz.



Abb. 2: 66-jähriger Patient mit hepatozellulärem Karzinom vor und nach TACE-Therapie. Die frühe (Abb. 2A) und späte (Abb. 2B) Phase des kontrastmittel-verstärkten CT zeigen einen großen Tumor im rechten Leberlappen (Pfeile). Außerdem bildet sich ein Füllungsdefekt der Vena cava inferior durch einen Tumorthrombus aus der rechten Lebervene ab (langer Pfeil). Die Leberangiographie (Abb. 2C) zeigt einen infiltrativen Tumor im rechten Leberlappen mit arteriovenösen Shunts (Pfeile). Eine viermalige

TACE-Therapie wurde mit 15ml Lipiodol und 50mg Doxorubicin durchgeführt. Fünf Monate später (Abb. 2D) erfolgte erneut eine Angiographie und es zeigte sich eine fast vollständige Rückbildung der Tumervaskularisierung (Shin 2009).

Nach durchschnittlich 4-8 Wochen wird eine Kontrolle mittels Bildgebung (Kontrastmittel CT, ggf. MRT) durchgeführt. Kann weiterhin eine Vaskularisation des Tumors nachgewiesen werden und ist das applizierte Lipiodol weitgehend entspeichert, kann eine erneute TACE durchgeführt werden. Unter Umständen und je nach Tumorausbreitung werden mehrere Sitzungen notwendig. Abbildung 2 zeigt einen Casus vor und nach TACE. Das Vorliegen einer kompletten Pfortaderthrombose oder eines retrograden Flusses im Pfortadersystem (z.B. auch nach TIPS) sind Kontraindikationen für die TACE, da es bei fehlender portaler Leberperfusion nach Embolisation im arteriellen System zum Leberversagen kommen kann (Huppert et al. 1994). Bei einseitiger Thrombose eines Pfortaderastes kann eine Chemoperfusion ohne Embolisation ipsilateral oder eine Chemoembolisation auf der kontralateralen Seite erfolgen (Allgaier et al. 1998).

#### **1.4.4 Brachytherapie - Afterloading**

Bei der interstitiellen Brachytherapie wird eine Strahlenquelle mit hoher Aktivität über implantierte Katheter direkt im Tumor positioniert. Neben dem HCC wird das Afterloading-Verfahren schon länger bei gynäkologischen Tumoren (Mamma, Vulva), in der Urologie beim Prostatakarzinom oder in der Dermatologie beim malignen Melanom angewendet. In der Therapie von Lebertumoren wurde die interstitielle HDR-Brachytherapie (HDR = High Dose Rate; > 12 Gy/h) bereits in den späten 1980er- und frühen 1990er- Jahren intraoperativ genutzt (Thomas et al. 1993, Holt et al. 1988, Dritschilo et al. 1988). Im Gegensatz zur standardisiert eingesetzten RFA gibt es keine Beschränkung der Anwendung durch die Tumorgöße. Die Brachytherapie gilt als sicher auch bei hilusnahen Tumoren oder in der Nähe großer Gefäße. Der therapeutische Effekt dieser neuen Methode wird nicht durch die bereits genannten Kühleffekte naheliegender Gefäße gestört. Die Brachytherapie ist indiziert bei relativen oder absoluten Kontraindikationen einer chirurgischen Resektion. Sie kann sowohl beim primären HCC als auch bei Lebermetastasen durchgeführt werden. (Bergk et al. 2005, Ricke et al. 2002, Ricke et al. 2004, Ricke et al. 2005, Wieners et al. 2006). Mittels CT-

oder MRT-gesteuerter Positionierung des 192-Iridium Applikators wird eine äußerst exakte Dosimetrie erreicht. Die Katheterimplantation erfolgt unter bildgeführter Nadelpunktion in Seldinger-Technik. Daraufhin wird der Katheter durch eine flexible Schleuse ersetzt, über die der eigentliche Afterloadingkatheter in den Tumor eingebracht wird. Abschließend werden kontrastmittelgestützte CT- oder MRT-Datensätze der Leber erstellt. Die 3D-Koordinaten der Katheter und die Begrenzung des Tumors werden mit Hilfe von Softwareprogrammen (z. B. BrachyVision, Palo Alto, USA; Nucletron, Veenendaal, Niederlande) erfasst und anhand derer lassen sich die Tumordosis und die Dosisverteilung auf benachbarte Risikoorgane mit der Isodosenverteilung genau berechnen und planen (Ricke et al. 2004). In Abbildung 3 ist die intrainterventionelle Planung mit den Isodosenkurven in Projektion auf den Tumor und das umliegende Gewebe exemplarisch dargestellt.

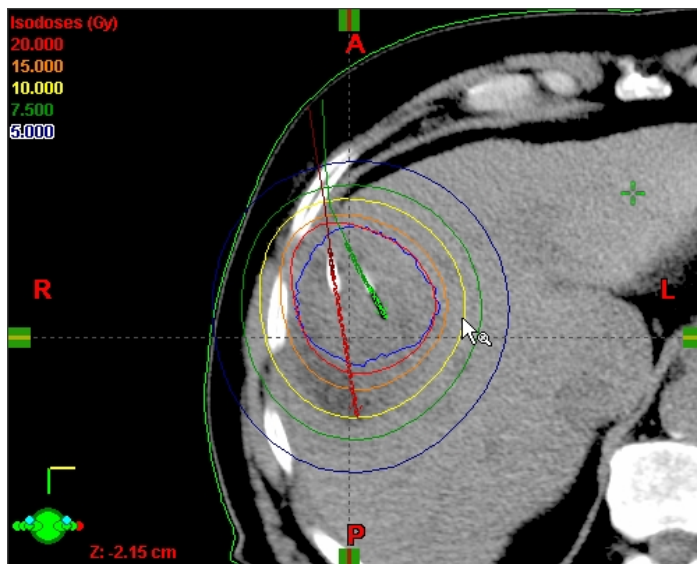


Abb. 3: HCC bei einem 64-jährigen Patienten im rechten Leberlappen mit Darstellung der Isodosenkurven zur Planung der Afterloading-Sitzung.

Nun erfolgt die Bestrahlung über die zuvor eingebrachten Katheter im sog. Nachladeverfahren (Afterloading). Die angestrebte Zieldosis beträgt je nach Tumorentität und Ausdehnung 15–25 Gy. Grundsätzlich ist die interstitielle Brachytherapie ein einzeitiges Verfahren. Es hat sich jedoch bewährt, bei der Bestrahlungszeit 60 Minuten nicht zu überschreiten. Daher kann es bei sehr großen Tumoren (>8 cm) sinnvoll sein, zunächst eine Tumorthälfte und dann im Abstand von 14 Tagen überlappend die andere Hälfte zu behandeln. Nach Beendigung der Behandlung werden die Katheter entfernt, im Rückzug wird der Punktionskanal mit thrombogenem

Material verschlossen. Risiken des Afterloadings sind zum einen Komplikationen im Zusammenhang mit der Katheterpositionierung (z.b. Pneumothorax oder Blutungen) und zum anderen Schäden benachbarter Organe durch die Bestrahlung (z.b. Magen, Duodenum, Kolon). Weitere Nebenwirkungen wie Schüttelfrost oder Übelkeit können durch den Tumorzerfall und Freisetzung proinflammatorischer Substanzen im Einzelfall auftreten. Die Arbeitsgruppe von Mohnicke et al. konnte 2009 bei einer Untersuchung mit 83 Patienten zeigen, dass die Brachytherapie eine ausgezeichnete lokale Tumorkontrolle von 96% im ersten Jahr nach Therapie erzielen kann (Mohnicke et al. 2009). Daten bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium waren nicht eruiert. Die Abbildung 4 zeigt einen Patienten vor (4A, 4B) und nach (4C, 4D) einer Afterloading-Therapie.

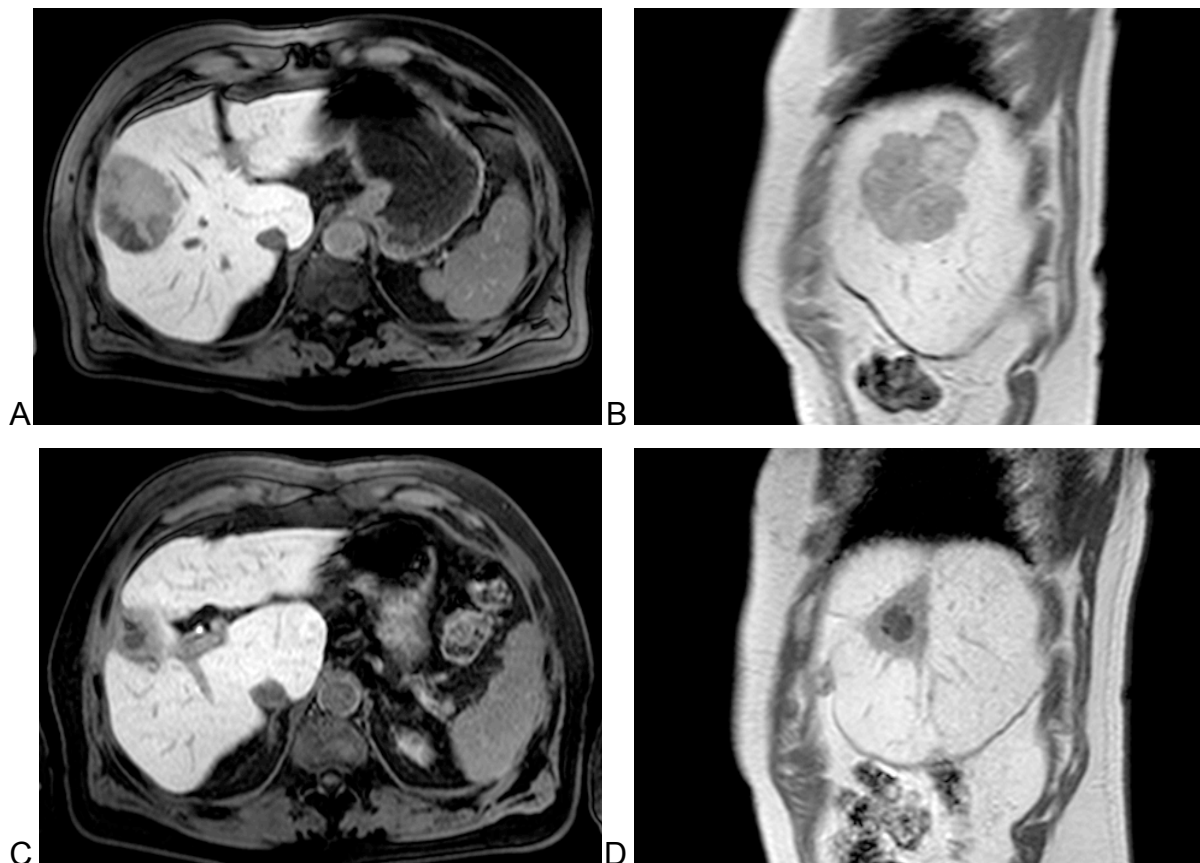


Abb. 4: 65 jähriger Patient mit HCC, das mit Afterloading therapiert wurde.

**A und B:** Initial diffuser HCC-Herd im rechten Leberlappen 11/07

**C und D:** Nach 2-maligem Afterloading deutliche Regredienz des HCC 06/08

Als weitere Zukunftsperspektive in der Therapie des HCC ist die SIRT (selektive interne Radiotherapie) zu nennen. Die SIRT ist eine minimal-invasive Therapie: Über einen Katheter werden Mikrosphären (ca. 35  $\mu$ m Durchmesser), die mit radioaktivem



Yttrium-90 versehen sind, in die Leberarterie eingeschwenkt. Diese Technik ähnelt der TACE, ist aber ähnlich des Afterloadings noch nicht etabliert.

#### **1.4.5 Sorafenib - Nexavar®**

Systemische Chemotherapie war für das HCC bis zum Jahre 2007 keine wirkliche Alternative. In mehreren Studien konnten weder systemische Chemotherapien (z. B. Doxorubicin) noch andere systemische Therapieansätze, wie Octreotid, Anti-Androgene oder Tamoxifen die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung verbessern. Auch erste Ergebnisse mit Substanzen aus der Klasse der gezielten («targeted») Therapeutika wie Bevacizumab (Antiangiogenese), Cetuximab (Tyrosinkinaseinhibitor) und Imatinib (Tyrosinkinaseinhibitor) blieben enttäuschend. Lediglich für Erlotinib (Tyrosinkinaseinhibitor) konnte in einer Phase II-Studie eine geringe Wirksamkeit nachgewiesen werden (Philip et al. 2005). Die einzige Substanz, die bisher statistisch signifikant gegenüber Placebo ( $p=0,00058$ ) eine Lebensverlängerung zeigen konnte, ist Sorafenib, das im Herbst 2007 die erweiterte Zulassung für die Therapie des HCC erhielt (Llovet et al. 2007). Sorafenib ist bereits seit einigen Jahren für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Es handelt sich um einen Multi-Kinase-Inhibitor, der intrazelluläre Kinasen (Raf-1/b-Raf) und nachfolgende Kaskaden blockiert, die maßgeblich an der Tumorpheriferation beteiligt sind. Weiterhin blockiert es Rezeptor-Tyrosinkinasen (z.B. VEGFR-2/3 und PDGFR- $\beta$ ) welche eine wichtige Funktion in der Angiogenese an Endothelzellen innehaben (Wilhelm et al. 2004, Wilhelm et al. 2007). Die multiplen Wirkungen von Sorafenib sind in Abbildung 5 dargestellt. Sorafenib wird primär über die Leber metabolisiert. Zum einen durch oxidativen Abbau über CYP3A4 und zum anderen durch UGT1A9-vermittelte Glukuronidierung (Lathia et al. 2006). Die Tagesdosis beträgt 800mg und wird in 2x2 Tabletten à 200mg unabhängig von einer Mahlzeit verabreicht. In der im Jahre 2007 durchgeführten Phase-III-Studie (SHARP; Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) erhielten 299 HCC-Patienten ohne vorangegangene Therapie zweimal täglich 400mg Sorafenib und 303 Patienten Placebo. In der Zwischenanalyse dieser rezenten Studie lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit von mit Sorafenib behandelten Patienten bei 10,7 Monaten vs. 7,9 Monaten mit Placebo. Diese Daten repräsentieren eine 44%ige Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Sorafenib.

Dadurch waren die Kriterien für ein vorzeitiges Studienende erreicht, die Studie wurde abgebrochen und die erweiterte Zulassung für das HCC erteilt.

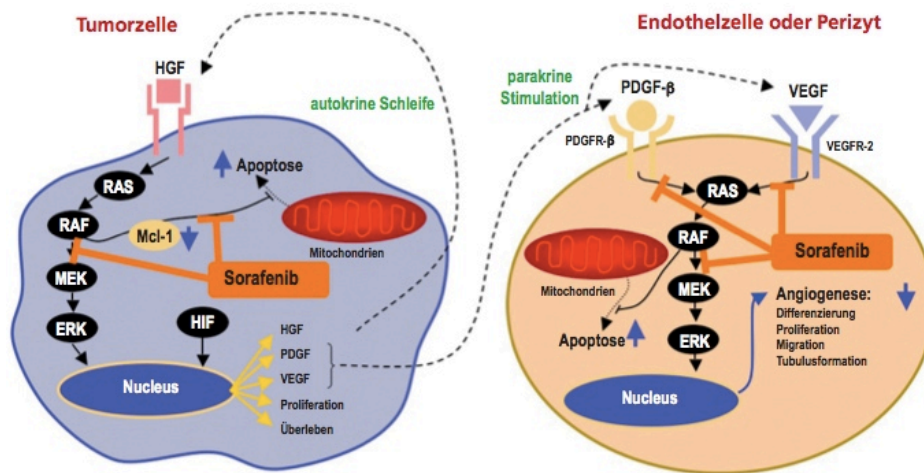


Abb. 5: Wirkmechanismus von Sorafenib auf die Angiogenese und Tumorzellproliferation (Wilhelm et al. 2004, Semela et al. 2004, Avila et al. 2006, Liu et al. 2006, adaptiert nach Sherman et al. 2008).

Insgesamt ist Sorafenib nur mäßig verträglich. Als häufigste Nebenwirkungen treten aufgrund der direkt antiproliferativen Wirkung Hand-Fuß-Haut-Reaktionen, Diarrhoe, Übelkeit, Haarausfall und Müdigkeit auf (Abou-Alfa et al. 2006, Llovet et al. 2007). Eine Dosisreduktion kann zur Linderung der Nebenwirkungen versucht werden. Sorafenib ist die erste Substanz, die eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit fortgeschrittenem HCC demonstrieren konnte. Derzeit laufen Studien, die die Wirksamkeit der Kombination lokalablativer Verfahren und Sorafenib überprüfen.

## 1.5 Ziele der Arbeit

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms steigt weiter an. Dies liegt unter anderem an der steigenden Prävalenz von Lebererkrankungen, auf deren Prophylaxe und Früherkennung wiederum ein großes Interesse liegt. Dennoch werden viele Betroffene das Endstadium erreichen und somit ein hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC haben. Die Relevanz der Früherkennung eines HCC auf die Prognose des Überlebens wurde in mehreren Studien belegt.

Ziel dieser Arbeit war es in einem Kollektiv von HCC-Patienten Prävalenzunterschiede der Genese der zugrunde liegenden Lebererkrankung auf statistische Unterschiede hin zu überprüfen. Zudem sollte erhoben werden, in welchem Krankheitsstadium sich die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden und welche Einflussfaktoren auf das Überleben definiert werden konnten. Weiterhin wurde analysiert, welches der gängigen Scoringsysteme (Okuda, CLIP, BCLC, Tokyo) am zuverlässigsten die Prognoseabschätzung bezüglich des Überlebens vorhersagen kann.

Von besonderem Interesse war, welche der untersuchten Therapien das längste Überleben sichert. Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt im Vergleich der Überlebenszeit und Verträglichkeit zwischen der weit verbreiteten Methode der TACE und der jungen, nur vereinzelt angewandten Brachytherapie (Afterloading). Zudem wurde untersucht, welche prognostischen Parameter Einfluss auf das Überleben hatten.

Auch Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit Sorafenib erhielten, wurden hinsichtlich Ansprechen auf die Therapie, unerwünschter Ereignisse unter Therapie und das assoziierte Überleben untersucht.

## **2. Methoden**

### **2.1 Datenerfassung**

144 Patienten bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2009 ein HCC diagnostiziert wurde, konnten die Einschlusskriterien erfüllen und wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patientendaten einschließlich des Todeszeitpunktes wurden anhand von Krankenakten, digitalen Arztbriefen und radiologischen Befunden aus dem Patientenverwaltungsprogramm Medvision und durch telefonische Befragung des Hausarztes ermittelt. Die Krankenakten wurden aus dem Archiv der medizinischen Poliklinik oder dem Zentralarchiv des Virchow-Klinikums entnommen. Als Grundlage für das initiale Staging dienten die unter 2.3 definierten Parameter, die max. 4 Wochen vor der ersten Therapie erhoben wurden. Das Verlaufslabor wurde zwischen 2 Wochen bis 2 Monate nach der Intervention erhoben. Das Verlaufs-CT bzw. MRT wurde 4 bis 12 Wochen postinterventionell durchgeführt.

Die Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden, waren über den Therapiezeitraum hinweg im Abstand von 4-8 Wochen in der Ambulanz vorstellig. Dabei wurden die Patienten zur Verträglichkeit der Therapie befragt, Labor bestimmt und nach Indikationsstellung eine Bildgebung veranlasst.

Einschlusskriterien waren, dass nach gängigen Methoden (Bildgebung und AFP) ein HCC diagnostiziert wurde. Zudem war erforderlich, dass die Patienten mit TACE, Afterloading oder beiden Therapien in Kombination therapiert wurden. Zusätzlich wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine systemische Therapie mit Sorafenib (Nexavar®) erhielten. Einige der Sorafenib-Behandelten wurden bereits im Vorfeld mit interventionellen oder chirurgischen Optionen behandelt. Ausschlusskriterien waren andere Therapien (PEJ, RFA oder Chemotherapien). Nicht berücksichtigt wurden außerdem alle Patienten, die bereits bei Erstdiagnose nur symptomatisch behandelt wurden oder keinerlei Therapie erhielten.

### **2.2 Definition der Endpunkte und des Tumorverhaltens**

Die Überlebenszeit wurde definiert als Spanne zwischen Diagnosestellung des HCC und Tod des Patienten. War der aktuelle Status des Patienten nicht zu erheben, so wurde das Datum der letzten Visite als Endpunkt festgelegt. Bei Patienten, die bereits im Vorfeld einen chirurgischen Eingriff erhielten, wurde als Beobachtungsstart

stattdessen die erste Behandlung mit TACE oder AL herangezogen. Bei den mit Sorafenib behandelten Patienten hingegen wurde die Überlebenszeit als Spanne zwischen Therapiestart und Tod festgelegt, da diese Patienten sehr oft vorbehandelt wurden. Waren die Patienten zu Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben, fiel das Ende der Beobachtungszeit mit dem Studienende zusammen.

Bei Patienten, die nach einer lokalen Therapie einer Lebertransplantation (LTX) unterliefen, wurde das Ende der Beobachtung auf den OP-Tag gelegt. Für die Indikation zur LTX dienten hierbei die Milan-Kriterien.

Mittels CT/MRT wurde innerhalb von 4-12 Wochen nach Intervention das lokale Tumorverhalten untersucht. Eine lokale Tumorkontrolle wurde als Stopp des Tumorwachstums oder als Tumorregression definiert. Ein lokaler Tumorprogress wurde verzeichnet, wenn es zu einer Vergrößerung des therapierten Leberareals kam.

Bei den mit Sorafenib therapierten Patienten wurde unterschieden zwischen kompletter Remission (vollständige Tumorzerstörung), partieller Remission (ca. 30% der Tumormasse hat sich zurückgebildet), stabiler Erkrankung (weder Tumorzunahme noch Tumorabnahme) und progressiver Tumorerkrankung (Vergrößerung bestehender Herde um mehr als 20% bzw. Neuauftreten von Tumoren).

### **2.3 Diagnose und Zirrhoseklassifikation**

Die Diagnose des HCC erfolgte zum einen radiologisch (MRT, CT und Sonographie) und laborchemisch (v.a. durch Bestimmung des AFP-Wertes). Bei grenzwertigem AFP-Wert und unklarem bildgebendem Befund wurde mittels Feinnadelpunktion eine Histologie gewonnen. Da die Zirrhose an sich als Risikofaktor für das Entstehen eines HCC anzusehen ist, wurde zunächst bei allen Patienten der Child-Pugh-Score bestimmt. Die Prognose der HCC-Patienten korreliert eng mit der Leberfunktion, die allgemein mit dem Child-Pugh Score evaluiert wird. Dieses System besteht aus den laborchemischen Parametern Albumin, gesamtes Bilirubin und Thromboplastinzeit und den klinischen Parametern Aszites und Enzephalopathie (Tab. 1). Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien und die Berechnung des Scores im Detail.

## Child-Pugh-Score

Tab. 1: Berechnung des Child-Pugh-Scores modifiziert nach Pugh et al. 1973

Befunde	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40
Aszites	kein	mäßig	hochgradig
Enzephalopathie	keine	mäßig	hochgradig
Addition der Punkte: <b>Child A</b> = 5 - 6 Punkte <b>Child B</b> = 7 - 9 Punkte <b>Child C</b> = 10 - 15 Punkte			

## 2.4 Klassifikationssysteme des hepatozellulären Karzinoms

Für das Staging des HCC stehen unterschiedliche Klassifikationen zur Verfügung. Aktuell haben sich vor allem der Okuda-Score, der CLIP-Score, der Tokyo-Score und der BLCL-Score für die Prädikation des Überlebens etabliert. Die Übereinstimmungen und Unterschiede werden in den folgenden Punkten dargestellt.

### 2.4.1 Okuda-Score

Der Okuda-Score besteht aus 2 klinischen Parametern (Leberbefall, Aszites) und 2 laborchemischen Parametern (Albumin, Bilirubin).

Die medianen Überlebenszeiten betragen für Stadium I 11 Monate, für Stadium II 3 Monate und für Stadium III nur 1 Monat. In Tabelle 2 ist die Zusammensetzung des Okuda-Scores gezeigt.

Tab. 2: Berechnung des Okuda-Scores nach Okuda et al. 1985

Je 1 Punkt wenn,	Stadieneinteilung
Leberbefall mehr als 50%	0 Punkte: <b>Stadium I</b> 1 - 2 Punkte: <b>Stadium II</b> 3 - 4 Punkte: <b>Stadium III</b>
Aszites vorhanden	
Bilirubin > 3mg/dl	
Albumin < 3 g/dl	

#### 2.4.2 CLIP-Score

Eine weitere Stadieneinteilung bietet der CLIP-Score. Er beinhaltet neben morphologischen HCC-Kriterien auch das Stadium der Leberfunktion (Tabelle 3).

Im Gegensatz zum Okuda-Score besteht der CLIP-Score aus dem Child-Pugh-Stadium, dem AFP und dem Vorhandensein einer Portalvenenthrombose. Die Berechnung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Berechnung des CLIP-Score modifiziert nach The Cancer of the Liver Italian Program Investigators (CLIP 1998).

Befunde		Punkte
Child-Pugh-Stadium	A	0
	B	1
	C	2
Tumorausbreitung	≤ 50% Leberbefall, solitärer Tumor	0
	≤ 50% Leberbefall, multiple Tumoren	1
	> 50% Leberbefall	2
AFP (ng/mg)	< 400	0
	≥ 400	1
Portalvenenthrombose	Nein	0
	Ja	1
Addition der Einzelpunkte ergibt den <b>Gesamtwert</b>		

### 2.4.3 BCLC-Score

Die BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver-Cancer) beinhaltet neben dem Okuda-Score und dem Child-Pugh-Score, den Bilirubin-Wert, die Beurteilung einer portalen Hypertension und die Tumorgröße. Zudem stellen das Vorliegen einer Gefäßinvasion oder einer Fernmetastase weitere wichtige Prognosefaktoren in diesem Score dar. Zusätzlich wird beim BCLC-Score der Leistungsindex des Patienten in Form des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) berücksichtigt. Hierbei ist die steigende Punktezahl Ausdruck einer eingeschränkten Lebensqualität. Die Ermittlung des jeweiligen BCLC-Stadiums ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Berechnung des BCLC-Score nach Llovet et al. 1999

Stadium	Tumor	OKUDA-Score	Leberfunktion	ECOG-Stadium
A1	Solitär, < 5cm	I	Keine portale Hypertension und Bilirubin normal	ECOG 0
A2	Solitär, < 5cm	I	Wenn portale Hypertension und Bilirubin normal	ECOG 0
A3	Solitär, < 5cm	I	Wenn portale Hypertension und Bilirubin erhöht	ECOG 0
A4	3 Tumoren < 3cm	I-II	Child-Pugh A oder B	ECOG 0
B	Multilokulär	I-II	Child-Pugh A oder B	ECOG 0
C	Vaskuläre Invasion oder extrahepatische Ausbreitung	I-II	Child-Pugh A oder B	ECOG 1-2
D	Alle	III	Child-Pugh C	ECOG 3-4

### 2.4.4 Tokyo-Score

Der aktuellste Score, die Prognose von Patienten mit HCC abzuschätzen, ist der Tokyo-Score (Tateishi et al. 2005). Der Tokyo-Score besteht aus zwei laborchemischen Parametern (Albumin und Bilirubin) und aus zwei klinisch-radiologischen Angaben (Anzahl der Tumoren und Tumorgröße). Somit liegt eine strukturelle Ähnlichkeit zum



Okuda-Score vor, allerdings nehmen die Autoren des Tokyo-Score noch eine Staffelung bezüglich der Parameter vor. Die Berechnung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Berechnung des Tokyo-Scores nach Tateishi et al. 2005

Punkte	0	1	2
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dl)	< 1	1 - 2	> 2
Tumorgröße (cm)	< 2	2 - 5	> 5
Anzahl der Tumoren	Bis 3		> 3
Addition der Einzelpunkte ergibt den <b>Gesamtwert</b>			

## 2.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde das Computerprogramm Predictive Analysis Software 18 (PASW) verwendet.

Die Werte von parametrischen Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD). Nicht-parametrische Daten sind als Median (m) ausgedrückt. Signifikanzen wurde mit dem Chi-Quadrat- und t-Test berechnet. Es galt ein p-Wert von  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant und ein p-Wert von  $p \leq 0,001$  als hoch signifikant. Die Überlebensanalysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Auch das mediane Überleben wurde nach Kaplan-Meier berechnet. Die statistische Signifikanz der Überlebenszeiten wurde mit dem Log-Rank-Test ermittelt.

Multivariate Analysen wurden mit dem Cox-Regressions-Modell berechnet. Dabei wurden die signifikanten Variablen der univariaten Analyse in das Modell eingeschlossen. Der Exp(B) ist der Wert, um den sich das Risiko für ein Ereignis verändert, wenn die untersuchte Variable um eine Einheit steigt. Ein Wert von eins lässt das Risiko unverändert. Ist der Wert  $>1$  steigt das Risiko für ein Ereignis, ist der Wert  $<1$  sinkt das Risiko.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Beschreibung der Patienten bei Erstdiagnose des HCC

#### 3.1.1 Diagnose der Zirrhose

79% der eingeschlossenen Patienten waren männlichen Geschlechts (n=114). Bei 96,5% der Patienten (n=139) lag bei Diagnosestellung des HCC eine Leberzirrhose vor. Das mediane Alter bei Diagnosestellung der Zirrhose lag bei 65 Jahren. Bei nur 12% wurde eine Zirrhose bereits im Alter unter 50 Jahren diagnostiziert. Die Altersverteilung bei Diagnose der Zirrhose ist in Abbildung 6 dargestellt.

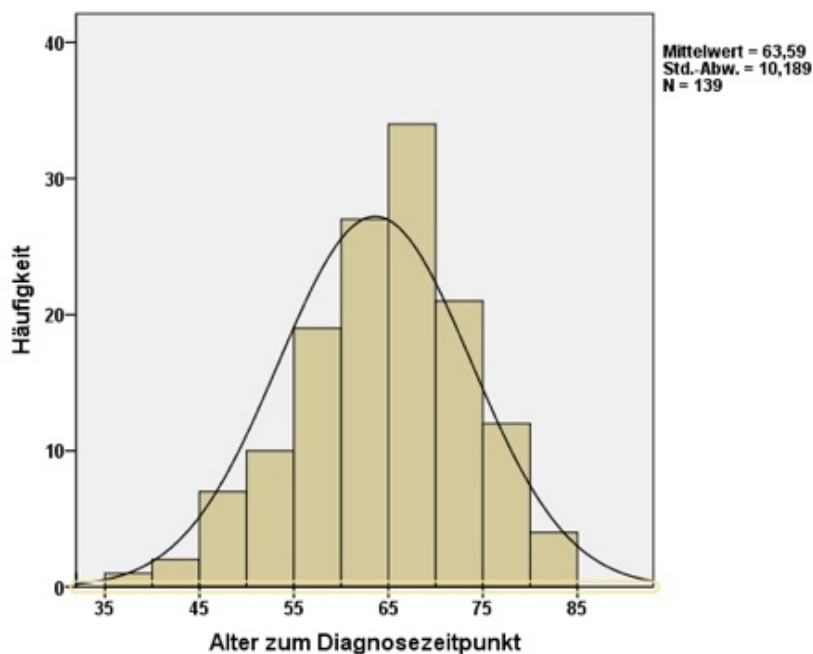


Abb. 6: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt der Zirrhose.

Die Verteilung des Child-Pugh-Scores der 139 Patienten mit Leberzirrhose ist in Tabelle 6 dargestellt. Bei 67% (n=93) lag eine kompensierte Leberzirrhose im Stadium Child A vor, 25% (n=35) wurden gemäß der Child-Pugh-Klassifikation als Child B eingestuft und 8% (n=11) der Patienten zeigten bereits ein Child C Stadium. Bei 5 Patienten lag keine nachweisbare Leberzirrhose vor. Bei einem dieser Patienten konnte mittels Leberbiopsie eine NASH nachgewiesen werden. Bei den anderen 4 Patienten konnte keine Lebererkrankung diagnostiziert werden.

Tab.6: Absolute und prozentuale Verteilung der Zirrhosestadien nach Geschlecht.

	<b>Gesamt n (%)</b>	<b>davon männlich n (%)</b>	<b>davon weiblich n (%)</b>
<b>Child-Pugh-Score</b>			
Stadium A	93 (65)	79 (85)	14 (15)
Stadium B	35 (24)	23 (66)	12 (34)
Stadium C	11 (8)	8 (73)	3 (27)
keine Zirrhose	5 (3)	4 (80)	1 (20)

### 3.1.2 Diagnose des HCC

Das mediane Alter bei Diagnosestellung des HCC lag bei 67 Jahren. Dieses unterschied sich nicht zwischen Männern (67,5 Jahre) und Frauen (67 Jahre). Die Diagnosestellung der HCC erfolgte durchschnittlich 2 Jahre nach der Diagnose der Zirrhose. Die meisten Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt des HCC zwischen 65 und 70 Jahre alt. Die Altersverteilung bei Diagnose des HCC ist in Abbildung 7 dargestellt.

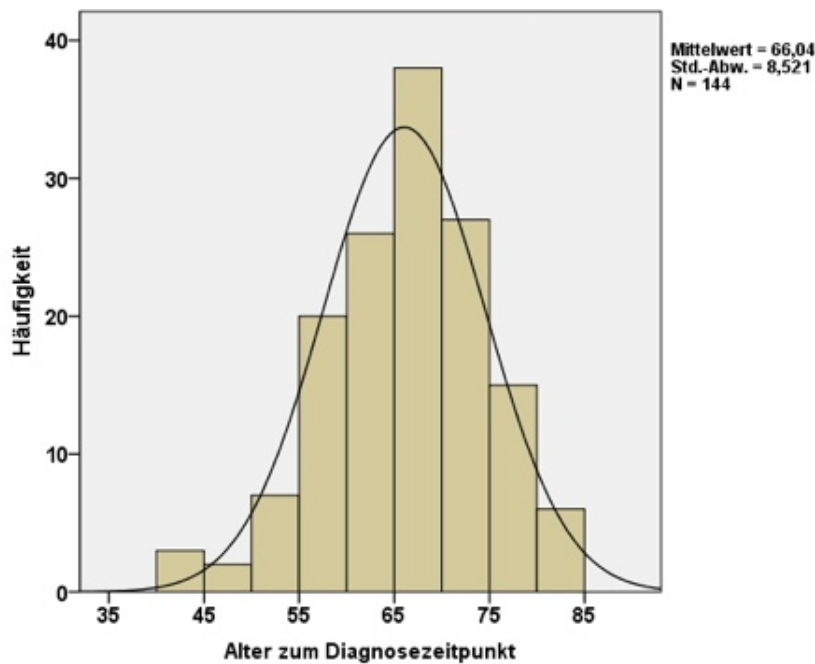


Abb. 7: Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt des HCC.

### 3.1.3 Ätiologie des HCC

Die Genese des HCC wurde bei 47% der Patienten (n=68) eine chronische Virushepatitis, 12% (n=18) hatten eine chronische Hepatitis B und 35% (n=50) eine chronische Hepatitis C Infektion. Die zweithäufigste Ursache der Lebererkrankung war in der untersuchten Patientenkohorte eine ethyltoxische Genese mit 33% (n=47). Bei 10% der Patienten konnte die Ursache der Lebererkrankung nicht definiert werden (kryptogene Leberzirrhose). Die autoimmunen Lebererkrankungen, Hämochromatose und die cholestatischen Lebererkrankungen machten mit 5% (n=7) nur einen sehr geringen Teil des Patientenkollektives aus (siehe Abbildung 8).

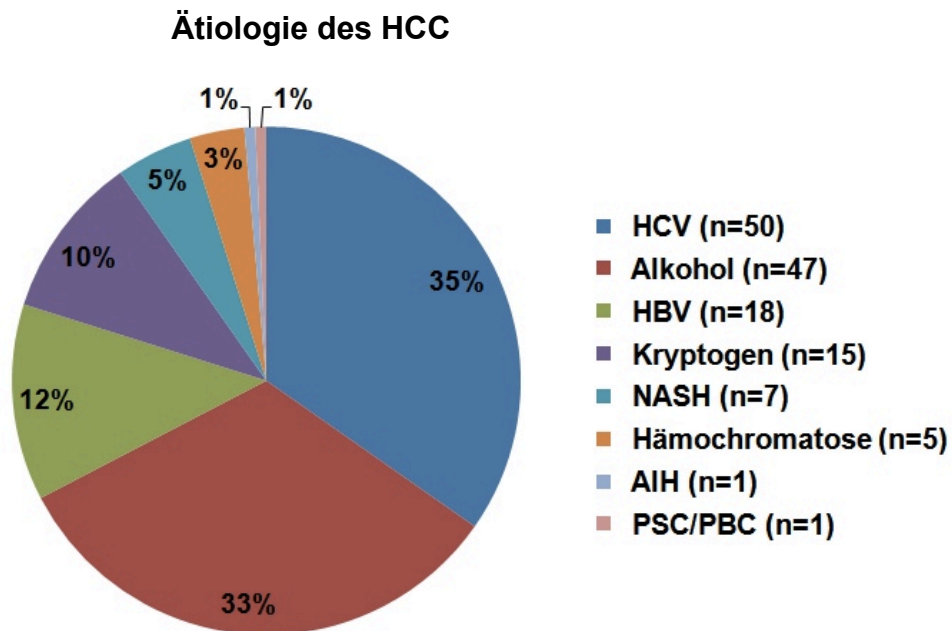


Abb. 8: Verteilung der dem HCC zugrunde liegenden Erkrankung.

### 3.1.4 Tumorstadium bei Diagnosestellung

Nur ein geringer Anteil der Patienten (3,5-6,9%) wurden hierbei jeweils in die Endkategorie klassifiziert. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Patienten in den vier in dieser Studie verwendeten Tumorklassifikationen.

Tab. 7: Tumorstadien aller Patienten in den unterschiedlichen Tumorklassifikationen.

Klassifikation	n (%)
BCLC-Score Stadium A	47 (32,6)
Stadium B	71 (49,3)
Stadium C	21 (14,6)
Stadium D	5 (3,5)
CLIP-Score Score: 0 und 1	79 (54,9)
Score: 2 und 3	55 (38,2)
Score: 4 bis 6	10 (6,9)
Tokyo-Score Score: 0 bis 2	60 (41,7)
Score: 3 bis 5	74 (51,4)
Score: 6 bis 8	10 (6,9)
OKUDA-Score Stadium I	97 (67,4)
Stadium II	40 (27,8)
Stadium III	7 (4,9)

### 3.1.5 AFP-Wert bei Diagnosestellung

Der Normwert des alpha1-Fetoproteins (AFP) Referenzlabors an der Charité lag zum Untersuchungszeitraum bei <20ng/ml. 40% (n=58) aller eingeschlossenen Patienten hatten einen AFP-Wert im Normbereich. Unter Annahme des genannten Grenzwertes ergab sich für das AFP eine Sensitivität von 60% für das Vorliegen eines HCC. Der Mittelwert dieses Tumormarkers betrug  $3818 \pm 17260$  ng/ml. Da einige Patienten extrem erhöhte Werte aufwiesen (bis zu 165.420 ng/ml), erklärt sich die große Standardabweichung. Im Median betrug der AFP-Wert 40ng/ml. Abhängig vom Tumorstadium nach CLIP ergaben sich mediane AFP-Werte von 19ng/ml (CLIP 0-1), 121ng/ml (CLIP 2-3) und 17300 (CLIP 4-6).

Abbildung 7 zeigt die logarithmisch graphische Darstellung der Verteilung der AFP-Werte bei Diagnosestellung.

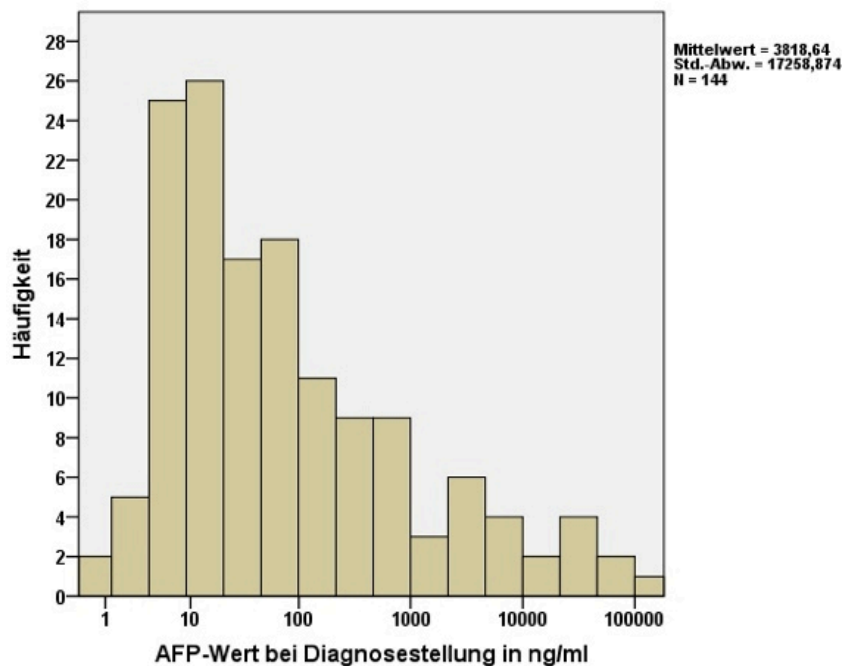


Abb. 7: Logarithmische Darstellung der AFP-Werte bei Diagnosestellung

### 3.2 Lebertransplantation als kurative Therapie

10 Patienten unserer Studienkohorte erhielten als kurativen therapeutischen Ansatz des HCC eine orthotope Lebertransplantation. Bei 3 Patienten wurde zuvor ein Afterloading, bei 5 Patienten eine TACE und bei 2 Patienten beide Verfahren als Primärtherapie durchgeführt. 18 weitere Patienten erfüllten zum Diagnosezeitpunkt des HCC die Milankriterien. Diese Patienten wurden jedoch aus diversen Gründen nicht für eine Lebertransplantation vorgesehen (Alter, Patientenwunsch). Bei 106 Patienten lag das Stadium der Tumorerkrankung ausserhalb der Milankriterien. Meist lagen dann mehr als 3 Tumorherde zum Diagnosezeitpunkt vor (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Erfüllung bzw. Nichterfüllung der Milan-Kriterien in absoluten und prozentualen Angaben.

Milan-Kriterien n = 134	n (%)
erfüllt	28 (21)
nicht erfüllt	
Herd mit mehr als 50mm	26 (19)
Mehr als 3 Herde/bis 3 Herde größer als 30mm	62 (46)
Extrahepatische Metastasen	18 (14)

### 3.3 Therapiegruppen der Studie

49 (34%) bzw. 61 (42%) Patienten erhielten eine Monotherapie mit TACE und Afterloading. 21 (15%) Patienten wurden mit einer Kombination aus TACE und AL therapiert. Weiterhin erhielten 28 Patienten eine systemisch medikamentöse Therapie mit Sorafenib. Davon erhielten 13 Patienten ausschließlich Sorafenib und 15 wurden zuvor oder währenddessen mit einem lokal ablativem Verfahren behandelt. Eine Übersicht der Therapiegruppen gibt Tabelle 9.

Tab. 9 Patientenzahlen in den unterschiedlichen Therapiegruppen

Therapie	n (%)
<b>Interventionelle Therapien</b>	
Afterloading	61 (42%)
TACE	49 (34%)
TACE+AL	21 (15%)
<b>Systemische Therapie</b>	
Sorafenib	13
<b>Gesamt</b>	<b>144</b>

### 3.4 Interventionelle Therapien

#### 3.4.1 Anzahl und Durchführung der Interventionen

Insgesamt wurden bei allen Patienten (n=131) 214 TACE- und 141 Afterloading-Sitzungen durchgeführt. Im Mittel erhielten die Afterloading-Therapierten 1,7 Sitzungen und die TACE-Therapierten 3,0 Sitzungen. Während beim Afterloading mit 2 oder weniger Therapiesitzungen bereits 85% der Patienten ein adäquates Ergebnis erzielten, waren dafür bei der TACE 4 oder weniger Sitzungen notwendig. Bei einem Patienten wurden im Verlauf mehrerer Jahre das Maximum von 18 Sitzungen notwendig, um das HCC zu therapieren. Die Verteilung der notwendigen Interventionen in den unterschiedlichen Therapiegruppen und verteilt über die Dauer der Studie ist in den Abbildungen 8 und 9 ersichtlich.

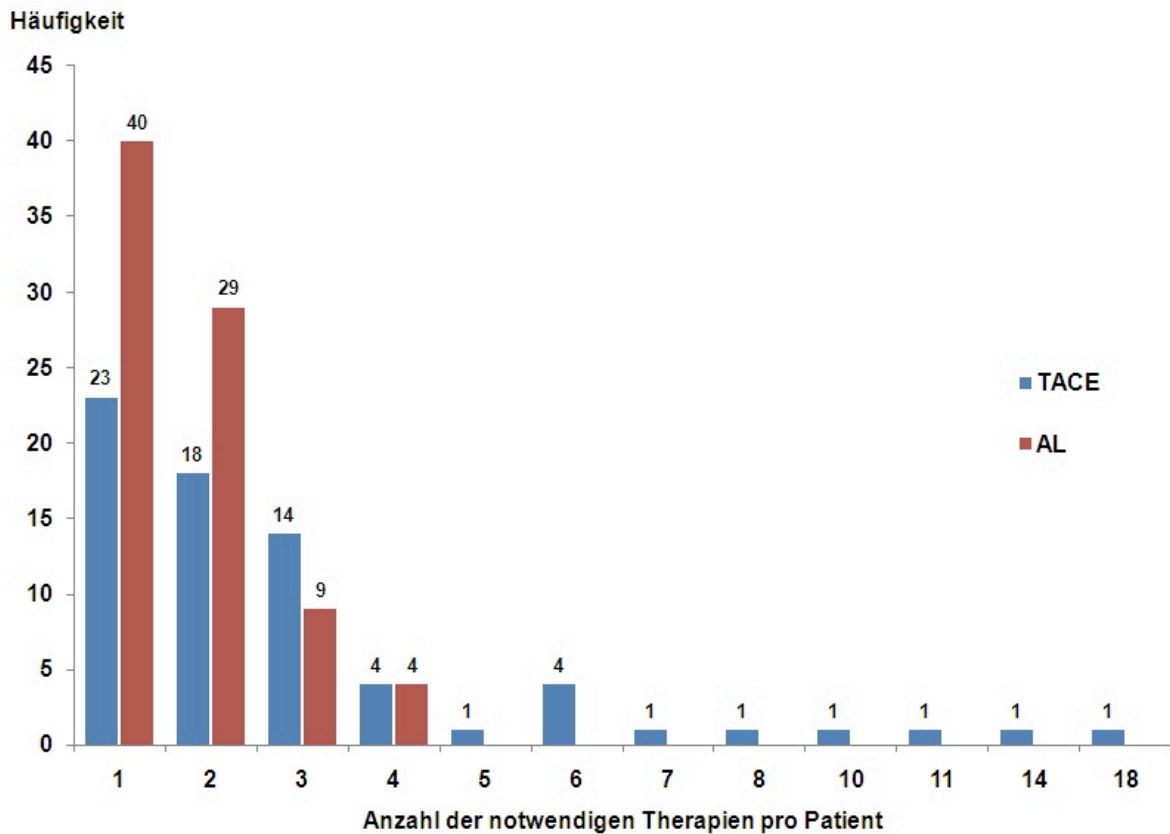


Abb. 8: Verteilung der Anzahl notwendiger Therapien pro Patient bei AL und TACE.

Die ersten AL-Interventionen wurden 2003 durchgeführt und steigerten sich dann auf ein Maximum von 26 im Jahr 2008. Insgesamt ist festzuhalten, dass die Anzahl der therapeutischen Interventionen zugenommen hat. Im Jahre 2009 sind die Zahlen deshalb regredient, weil nicht mehr alle der erstmalig Therapierten in die Studie aufgenommen wurden. Bei diesen Patienten wäre die Beobachtungsdauer zu kurz gewesen. Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten betrug  $19,2 \pm 16,8$  Monate (Median=15 Monate). Bei den Afterloading-Interventionen wurden Dosierungen von 15 bis 25 Gy genutzt (Mittelwert= $18,00 \pm 3,14$  Gy). Dabei kamen bei 38 Patienten (48%) 15Gy, bei 36 Patienten (45%) 20 Gy und bei 6 Patienten (7%) 25 Gy zum Einsatz.



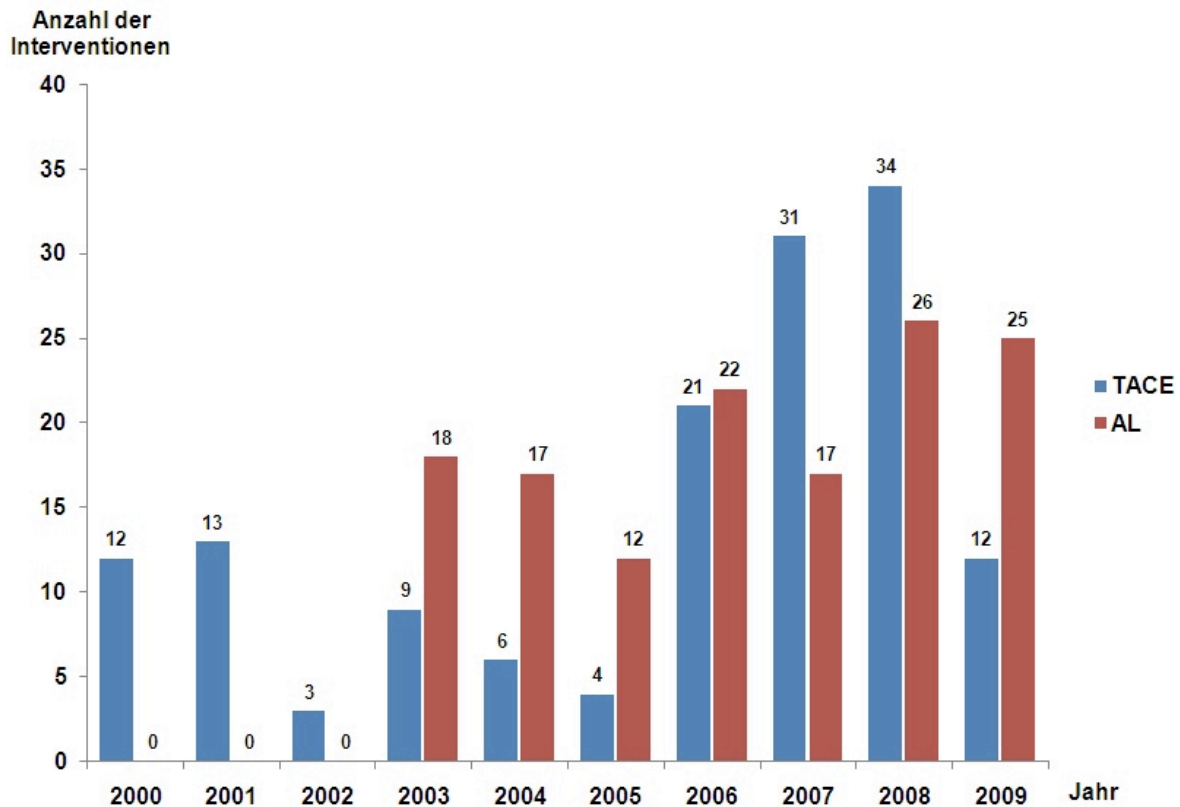


Abb. 9: Verteilung der TACE und AL-Interventionen auf der Zeitachse.

### 3.4.2 Charakterisierung der interventionell therapierten Patienten

Mithilfe des Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, ob sich die interventionellen Therapiegruppen hinsichtlich der patienten- und tumorbeschreibenden Parameter unterschieden. Es konnte bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, so dass wir davon ausgehen konnten, dass die Gruppen bezüglich der überprüften Größen homogen waren.

Im Speziellen war uns wichtig aufzuzeigen, dass sich die TACE und AL-Gruppe im Hinblick auf die Tumorgröße nicht signifikant unterschieden. Wie Tabelle 10 zeigt, sind die beiden Gruppen bezüglich der Tumoren > 50mm annähernd gleich (45% vs. 44%).

Tab. 10: Charakterisierung der interventionell therapierten Patienten mit Hilfe relevanter tumor- und patientenbeschreibender Parameter

Parameter	Gesamt n (%)	TACE n (%)	AL n (%)	TACE+AL n (%)	p-Wert
Tumorgröße					0,202
< 20mm	31 (24)	9 (18)	18 (30)	4 (19)	
20 bis 50mm	45 (34)	18 (37)	16 (26)	11 (52)	
> 50mm	55 (42)	22 (45)	27 (44)	6 (29)	
Tumor					0,402
Uninodulär	42 (32)	11 (23)	23 (38)	8 (38)	
Multinodulär	80 (61)	33 (67)	35 (57)	12 (57)	
> 50% d. Leber	9 (7)	5 (10)	3 (5)	1 (5)	
TOKYO					0,158
0 - 2	59 (45)	17 (35)	32 (52)	10 (48)	
3 - 5	67 (51)	28 (57)	28 (46)	11 (52)	
6 - 8	5 (4)	4 (8)	1 (2)	0 (0)	
CLIP					0,345
0 - 1	78 (59)	24 (49)	40 (66)	14 (67)	
2 - 3	48 (37)	22 (45)	19 (31)	7 (33)	
4 - 6	5 (4)	3 (6)	2 (3)	0 (0)	
BCLC					0,285
A	46 (35)	12 (25)	27 (44)	7 (33)	
B	67 (51)	27 (55)	27 (44)	13 (62)	
C	16 (12)	9 (18)	6 (10)	1 (5)	
D	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	
OKUDA					0,765
Stadium I	91 (70)	34 (69)	41 (67)	16 (76)	
Stadium II	37 (28)	13 (27)	19 (31)	5 (24)	
Stadium III	3 (2)	2 (4)	1 (2)	0 (0)	
Child-Pugh					0,406
A	93 (71)	31 (63)	46 (75)	16 (76)	
B	30 (23)	13 (27)	12 (20)	5 (24)	
C	8 (6)	5 (10)	3 (5)	0 (0)	
AFP					0,507
< 20	53 (41)	16 (33)	26 (43)	11 (52)	
20 - 200	45 (34)	18 (37)	22 (36)	5 (24)	
> 200	33 (25)	15 (30)	13 (21)	5 (24)	
Alter					0,960
≤ 65	52 (40)	19 (39)	25 (41)	8 (38)	
> 65	79 (60)	30 (61)	36 (59)	13 (62)	

### 3.4.3 Tumorverhalten nach lokaler Therapie

98% der mit AL behandelten Patienten zeigten nach einer einzigen Intervention eine lokale Tumorkontrolle. In der TACE-Gruppe konnten nach der 1. Sitzung im Vergleich nur lokale Kontrollraten von 80% erreicht werden. Dieser Unterschied zeigte sich hochsignifikant ( $p=0,004$ ). In Tabelle 11 sind die Ergebnisse diesbezüglich dargestellt.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes wurden Tumorkontrollraten von 93,4% (AL), 55,1% (TACE) und 71,4% (TACE+AL) mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  erreicht.

Tab. 11: Postinterventionelles lokales Tumorverhalten nach der ersten Intervention in den unterschiedlichen Therapiegruppen.

Therapiegruppe	Tumorkontrolle lokal n (%)	Tumorprogress lokal n (%)	p-Wert
<b>TACE</b> (n=49)	39 (80)	10 (20)	<b>0,004</b>
<b>AL</b> (n=61)	60 (98)	1 (2)	
<b>TACE+AL</b> (n=21)	17 (81)	4 (19)	

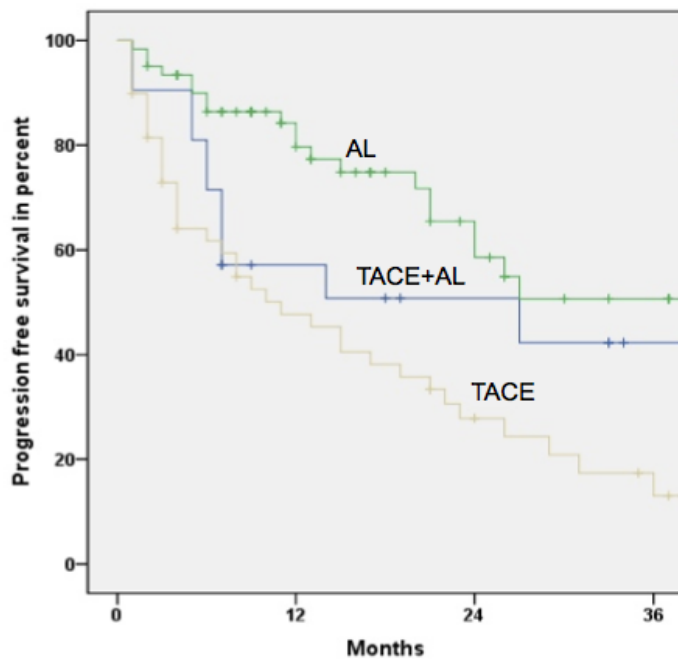
Die Progressrate lokal nach Therapie betrug in der TACE-Gruppe nach der 1. Therapiesitzung 20%, in der Kombination aus TACE+AL 19% und bei AL nur 2%.

In unserer Studie zeigten 36 Patienten (73%) der TACE-Gruppe postinterventionell einen Progress der gesamten Tumorerkrankung (neue HCC-Herde oder Progress der Primärläsionen). Vergleichend wurde bei nur 12 Patienten (57%) der TACE+AL-Gruppe und 21 Patienten (34%) der AL-Gruppe ein Gesamtprogress der Tumorerkrankung im beobachteten Zeitraum verzeichnet. Im Median stellte sich dieser nach 11 Monaten (TACE), 27 Monaten (TACE+AL) bzw. 60 Monaten (AL) ein. Tabelle 12 und die Abbildung 10 zeigen die Progressionsraten bzw. grafisch das progressionsfreie Überleben. Dabei kommt die recht niedrige Progressionsquote der AL-Gruppe gut zum Ausdruck und zeigte sich auch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Tab. 12: Gesamtprogress der Tumorerkrankung in den unterschiedlichen Therapiegruppen.

Therapiegruppe (n)	Gesamtprogress n (%)	Zeit bis zum Progress (Median in Monaten)	p-Wert
TACE (n=49)	36 (73)	11	<b>&lt; 0,001</b>
AL (n=61)	21 (34)	60	
TACE+AL (n=21)	12 (57)	27	

## Progressionsfreies Überleben



patients at risk				
TACE+AL	21	7	4	2
AL	61	28	14	6
TACE	49	15	7	2

Abb. 10: Progressionsfreies Überleben abhängig von der Therapie nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p < 0,001$  (Log-Rank).

In Tabelle 13 ist dargestellt, weshalb in den unterschiedlichen Gruppen eine erneute Therapie erforderlich war. Dabei fällt auf, dass bei den Patienten, die mit TACE therapiert wurden, eine sehr hohe Rate (82%) der Folgeinterventionen aufgrund des Ausgangstumors nötig war. Hingegen waren es in der AL-Gruppe zum Großteil neue Tumorherde (51%), die einen weiteren Eingriff verlangten. Teilweise war die Zuteilung in eine der Gruppen nicht eindeutig durchführbar. Dies war z.B. bei Patienten der Fall, die multiple HCC-Herde aufwiesen und aufgrund dessen mehrere TACE-Sitzungen benötigten. Zeigte sich nun nach der 1. Behandlung ein lokaler Progress war die eindeutige Zuordnung in eine Gruppe nicht mehr möglich. Da die Behandlung des Primarius dann meist im Vordergrund stand, wurden die Patienten dieser Gruppe zugewiesen.

Tab. 13: Indikation für eine zweite Intervention in den unterschiedlichen Therapiegruppen.

Therapiegruppe	Primärläsion (geplante Intervention) n (%)	lokaler Tumorprogress n (%)	Neuer Tumorherd n (%)
TACE (n=33)	27 (81,8)	4 (12,1)	2 (6,1)
AL (n=33)	15 (45,4)	1 (3,0)	17 (51,5)
TACE + AL (n=33)	11 (84,6)	1 (7,7)	1 (7,7)

### 3.4.4 Nebenwirkungen

Lediglich schwerwiegende oder Nebenwirkungen, die eine weitere spezifische Therapie nach sich gezogen hätten, konnten ausgewertet werden. Bei Patienten, die mit Afterloading behandelt wurden, ereigneten sich Strahlenbelastungen durch Expositionen folgender nahe liegender Organe: Duodenalexposition (n=2), Gallenblasenexposition (n=1), Magenexposition (n=1) und Lungenexposition (n=1). In den drei Fällen der gastroduodenalen Strahlenbelastung wurde postinterventionell eine hochdosierte Protonenpumpeninhibitoren-Therapie eingeleitet. In der TACE-Gruppe beklagten 2 Patienten intra- bzw. postinterventionell starke Schmerzen. Ein Todesereignis während oder iatrogen durch die Intervention konnte nicht nachgewiesen werden.

### 3.4.5 Überleben in den verschiedenen Therapiegruppen

59% (n=29) der Patienten die eine TACE-Monotherapie erhielten, waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben, während es bei AL- und TACE+AL nur 36% und 43% waren. Den Status der Patienten am Ende der Studie zeigt Tabelle 14.

Tab. 14: Status der Patienten in den unterschiedlichen Therapiegruppen.

Variable	TACE n (%)	AL n (%)	TACE+AL n (%)
<b>Status</b>			
lebend	13 (26,5)	33 (54,1)	9 (42,9)
verstorben	29 (59,2)	22 (36,1)	9 (42,9)
unbekannt	7 (14,3)	6 (9,8)	3 (14,3)

Das mediane Überleben der TACE-Patienten lag bei 30 Monaten. Signifikant länger überlebten Patienten die mit einer AL oder einer Kombination von TACE+AL behandelt wurden (42 und 72 Monate,  $p=0,015$ ). Diesen Sachverhalt veranschaulicht Tabelle 15 und Abbildung 11.

Tab. 15: Univariate Analyse des Überlebens nach Therapiegruppe. Medianes Überleben in Monaten nach Kaplan-Meier.

Therapie	Anzahl Patienten n	Medianes Überleben in Monaten (95% KI)	p-Wert
TACE	49	30 (22,3-37,7)	<b>0,023</b>
AL	61	42 (33,8 - 50,2)	
TACE+AL	21	72 (43,8-100,2)	

### Überleben - Therapieform

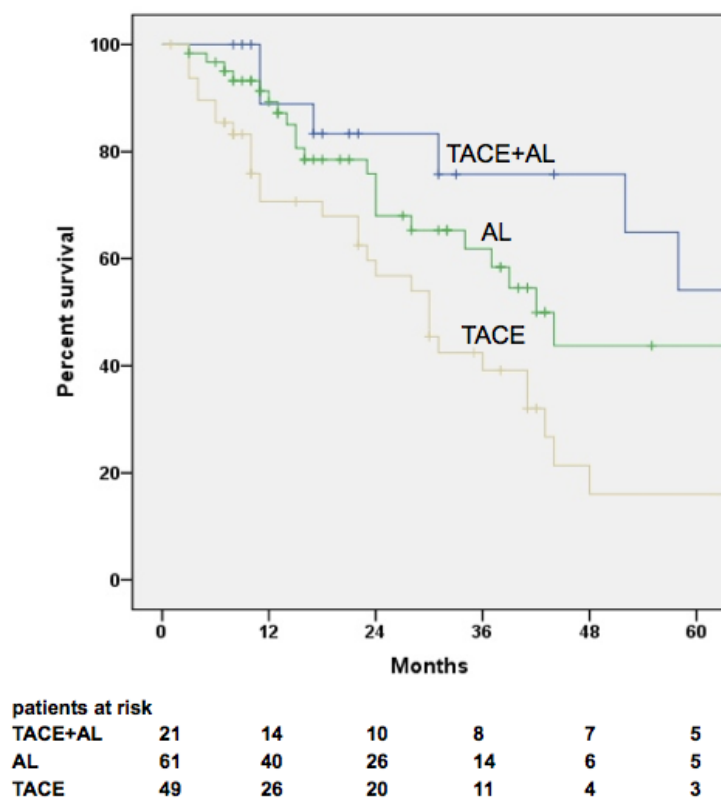


Abb. 11: Überleben der interventionell Therapierten (n=131) abhängig von der Therapie nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p=0,023$  (Log-Rank).

Auch die Langzeitüberlebensdaten der verschiedenen Gruppen unterscheiden sich deutlich in den verschiedenen Therapiegruppen (Tabelle 16 und Abb. 10). Während nach 5 Jahren postinterventionell noch 41 bzw. 51% der Patienten in der AL bzw. AL +TACE Gruppe überlebt hatten, waren dies in der TACE Monotherapie 17%. Auch nach einem Jahr war der Überlebensvorteil der AL und TACE+AL (91% bzw. 85%) behandelten Patienten gegenüber der TACE Gruppe (71%) nachweisbar

Tab. 16: Darstellung der therapieabhängigen prozentualen 1- ,2- und 5-Jahresüberlebensraten und des medianen Überlebens in Monaten.

Therapie	1-JÜR in %	2-JÜR in %	5-JÜR in %	Medianes Überleben
TACE	71	60	17	30 Monate
AL	91	75	44	42 Monate
TACE+AL	85	79	51	72 Monate

### 3.5 Prognostische Einflussgrößen

#### 3.5.1 Überleben in Abhängigkeit der Staging-Systeme

Ein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Klassifikation konnte für alle untersuchten Scoringsysteme nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich sowohl im OKUDA, im Child-Pugh, im CLIP als auch im BCLC-Score ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in den einzelnen Untergruppen. Die Abbildungen 12-15 stellen das Überleben anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven der unterschiedlichen Scoringsysteme dar und veranschaulichen den Überlebensvorteil bei Vorhandensein eines niedrigen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt. Im OKUDA-Stadium III beispielsweise lag bereits das 1-Jahresüberleben bei 0%. In den dreistufigen Scoringsystemen unserer Studie (TOKYO-Score und CLIP-Score) konnten vergleichbare Überlebensraten in den entsprechenden Gruppen gezeigt werden (siehe Tabellen 17-20).

Das Afterloading konnte sowohl im TOKYO als auch im CLIP-Score seine Überlegenheit im Überleben gegenüber der TACE zeigen. Allerdings konnten aufgrund der geringen Patientenzahl in den Subgruppen nicht überall Ergebnisse ermittelt werden.

### 3.5.1.1 TOKYO-Score

Tab. 17: Überleben in Abhängigkeit von der Punktzahl im TOKYO-Score und der Therapieform.

Punkte	1 - JÜR (%)	2 - JÜR (%)	5 - JÜR (%)	Medianes Überleben
0 - 2 (n=59)	93	84	38	48 Monate
AL	100	92	65	
TACE	87	80	42	
TACE+AL	80	70	64	
3 - 5 (n=67)	77	61	30	30 Monate
AL	84	59	22	
TACE	64	53	28	
TACE+AL	90	64	-	
6 - 8 (n=5)	40	20	-	10 Monate
AL	-	-	-	
TACE	50	25	-	
TACE+AL	-	-	-	

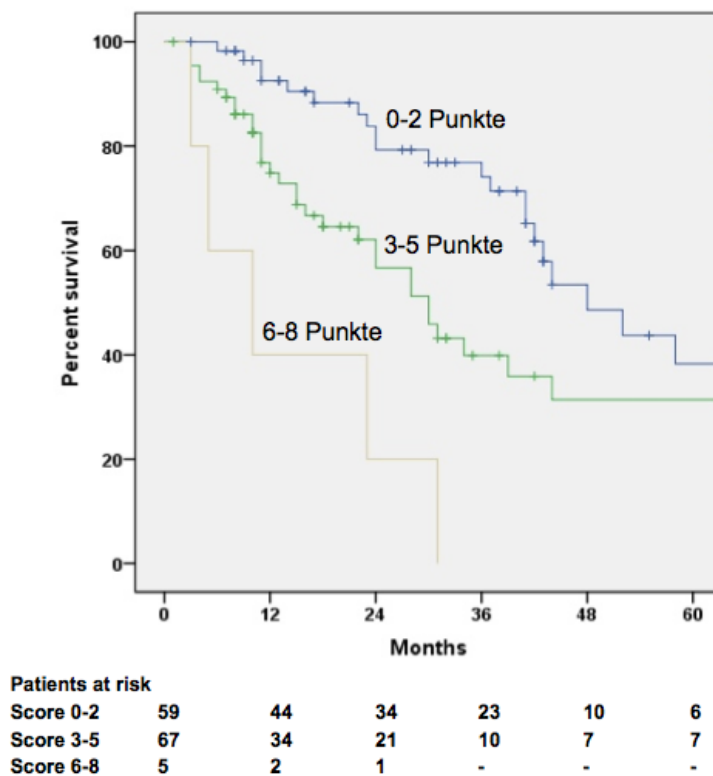


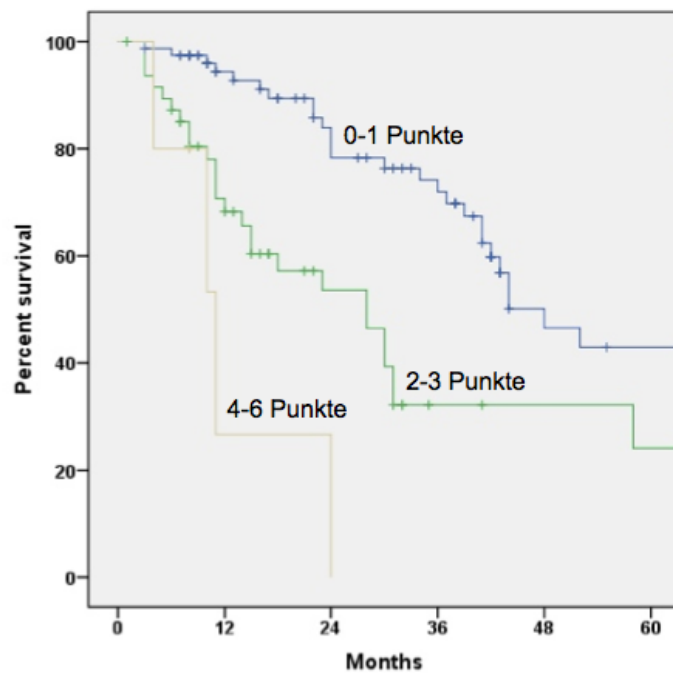
Abb. 12: Überleben aller Patienten (n=131) abhängig vom TOKYO-Score nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p < 0,001$  (Log-Rank).



### 3.5.1.2 CLIP-Score

Tab. 18: Überleben in Abhängigkeit von der Punktzahl im CLIP-Score und der Therapieform.

Punkte	1 - JÜR (%)	2 - JÜR (%)	5 - JÜR (%)	Medianes Überleben
0 - 1 (n=78)	93	83	42	48 Monate
AL	100	89	55	
TACE	86	76	22	
TACE+AL	85	75	56	
2 - 3 (n=48)	71	54	22	28 Monate
AL	78	49	35	
TACE	60	47	13	
TACE+AL	86	64	43	
4 - 6 (n=5)	33	-	-	11 Monate



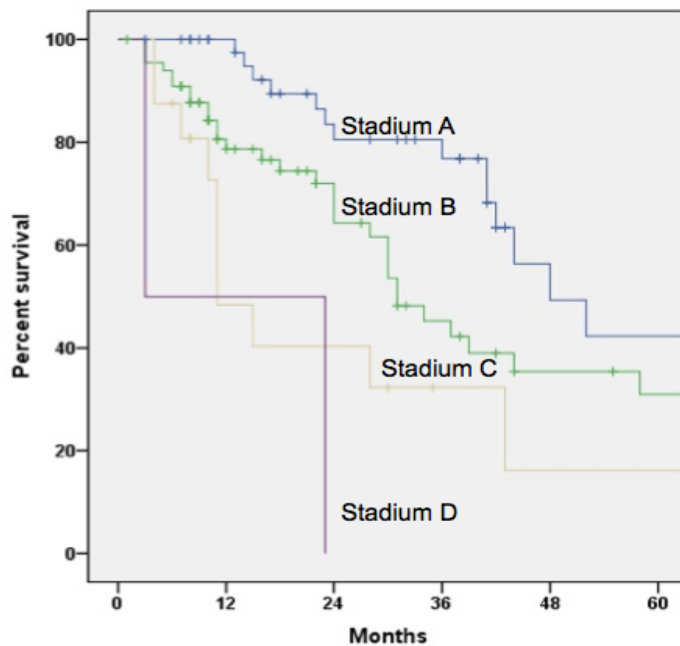
patients at risk	0	12	24	36	48	60
Score 0-1	78	54	42	28	13	10
Score 2-3	48	25	13	5	4	3
Score 4-6	5	1	1	-	-	-

Abb. 13: Überleben aller Patienten (n=131) abhängig von CLIP-Score nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p < 0,001$  (Log-Rank).

### 3.5.1.3 BCLC-System

Tab. 19: Überleben in Abhängigkeit vom BCLC-System und der Therapieform.

Stadium	1 - JÜR (%)	2 - JÜR (%)	5 - JÜR (%)	Medianes Überleben
Stadium A (n=46)	98	82	42	48 Monate
AL	100	82	66	
TACE	100	90	21	
TACE+AL	85	66	33	
Stadium B (n=67)	80	71	31	31 Monate
AL	91	80	25	
TACE	63	53	18	
TACE+AL	92	92	64	
Stadium C (n=16)	52	43	16	11 Monate
AL	64	42	21	
TACE	50	-	-	
TACE+AL	-	-	-	
Stadium D (n=2)	-	-	-	3 Monate



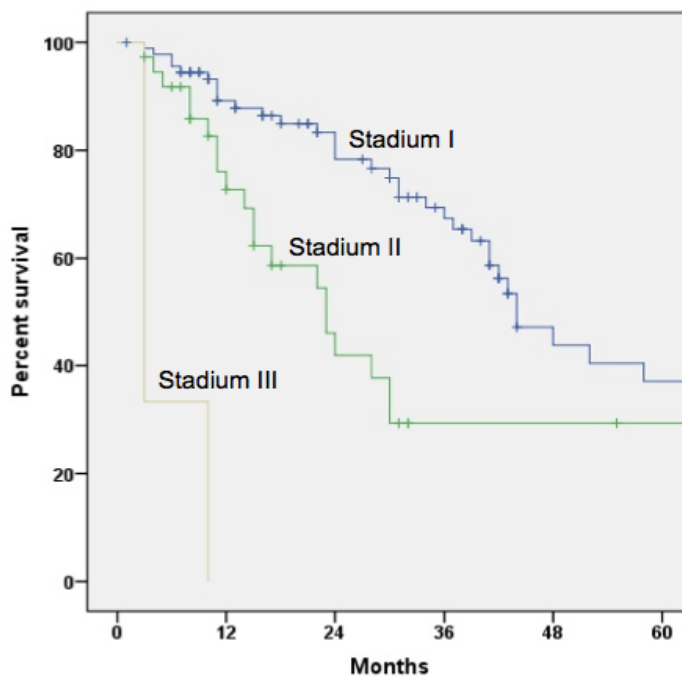
patients at risk	0	12	24	36	48	60
Stadium A	46	36	25	17	8	5
Stadium B	67	37	26	13	8	7
Stadium C	16	6	4	2	1	-
Stadium D	2	1	-	-	-	-

Abb. 14: Überleben aller Patienten (n=131) abhängig von BCLC-Score nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p < 0,001$  (Log-Rank).

### 3.5.1.4 Okuda-Score

Tab. 20: Überleben in Abhängigkeit vom Stadium des Okuda-Stadium.

Stadium	1 - JÜR (%)	2 - JÜR (%)	5 - JÜR (%)	Medianes Überleben
Stadium I (n=91)	88	82	37	44 Monate
AL	97	90	52	
TACE	80	72	18	
TACE+AL	81	81	48	
Stadium II (n=37)	76	47	27	23 Monate
AL	83	50	32	
TACE	58	37	12	
TACE+AL	100	67	-	
Stadium III (n=3)	-	-	-	3 Monate



patients at risk	0	12	24	36	48	60
Stadium I	91	59	46	29	14	10
Stadium II	37	21	9	4	3	3
Stadium III	3	-	-	-	-	-

Abb. 15: Überleben aller Patienten (n=131) abhängig vom OKUDA-Stadium nach Kaplan-Meier in Monaten.  $p < 0,001$  (Log-Rank).

### 3.5.2 Untersuchung von Einflussfaktoren auf das Überleben und progressionsfreie Überleben

Die Auswertung der univariaten Analyse zeigte, dass 12 der 17 untersuchten Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der HCC-Patienten hatten. Faktoren wie Alter, Tumorgröße und die Ätiologie der Lebererkrankung hatten dabei keinen Einfluss auf das Überleben. Es zeigten sich alle Tumorklassifikationen, die durchgeführte Therapie und viele der tumorbeschreibenden Parameter signifikant mit dem Überleben in Korrelation. Die Darstellung der Ergebnisse zeigt Tabelle 21.

#### Univariate Analyse Gesamtüberleben

Tab. 21: Univariate Analyse relevanter Parameter bezüglich des Überlebens nach Log-Rank unabhängig von der Therapie. Medianes Überleben nach Kaplan-Meier in Monaten.

Parameter	Patienten n	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert
Alter ≤ 65 > 65	52 79	30 44	0,143
AFP (ng/ml) <20 20 - 200 >200	53 45 33	44 31 28	<b>0,014</b>
Child-Pugh-Score Stadium A Stadium B Stadium C	93 30 8	44 30 15	<b>&lt; 0,001</b>
TOKYO-Score 0 - 2 Punkte 3 - 5 Punkte 6 - 8 Punkte	59 67 5	48 30 10	<b>&lt; 0,001</b>
Tumorgröße Bis 20mm 20 bis 50mm Größer 50mm	31 45 55	44 41 31	0,323
OKUDA-Stadium Stadium I Stadium II Stadium III	91 37 3	44 23 3	<b>&lt; 0,001</b>
BCLC Stadium A1-A4 Stadium B Stadium C Stadium D	46 67 16 2	48 31 11 3	<b>0,002</b>

Parameter	Patienten n	Medianes Überleben (Monate)	p-Wert
CLIP-Score 0 und 1 Punkt 2 und 3 Punkte 4 bis 6 Punkte	78 48 5	48 28 11	<b>&lt; 0,001</b>
Abdom. Lymphknotenvergrößerung Nein ja	104 27	41 30	0,371
Portale Hypertension Nein Ja	63 68	44 24	<b>0,011</b>
Aszites Nein Leicht Hochgradig	97 25 9	44 23 14	<b>&lt; 0,001</b>
Splenomegalie Nein Ja	75 56	44 24	<b>0,007</b>
Tumor <50%, solitär <50%, multinodulär >50%, multinodulär	42 80 9	48 39 11	<b>0,002</b>
Läsionen 1 2 3 multilokulär	45 38 13 35	48 44 72 24	<b>0,017</b>
Bilirubin in mg/dl ≤ 1 1 bis 2 > 2	66 45 20	44 30 23	0,093
Ätiologie viral Alkohol andere	62 44 25	41 37 44	0,283
Therapie TACE AL TACE+AL	49 61 21	30 42 72	<b>0,023</b>

## Multivariate Analyse Gesamtüberleben

Tab. 22: Multivariate Analyse der signifikanten Parameter der univariaten Analyse. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse (signifikante p-Werte fett markiert).

Parameter	Hazard Ratio	95 % KI	p-Wert
OKUDA-Stadium Stadium I Stadium II Stadium III	Ref 1,55 18,85	Ref 0,82 - 2,92 3,32 - 85,36	<b>0,003</b>
CLIP-Score 0 und 1 Punkt 2 und 3 Punkte 4 bis 6 Punkte	Ref 2,47 3,42	Ref 1,26 - 4,86 0,86 - 13,66	<b>0,024</b>
Läsionen 1 2 3 multilokulär	Ref 0,62 0,77 1,82	Ref 0,29 - 1,31 0,28 - 2,13 0,92 - 3,56	<b>0,019</b>
Therapie TACE+AL TACE AL	Ref 1,67 2,32	Ref 0,68 - 4,06 1,00 - 5,40	0,124
Child-Pugh-Score Stadium A Stadium B Stadium C	Ref 0,55 0,44	Ref 0,23 - 1,26 0,08 - 2,28	0,339
Portale Hypertension Nein Ja	Ref 1,17	Ref 0,57 - 2,38	0,670
Aszites Nein Leicht Hochgradig	Ref 1,80 2,79	Ref 0,63 - 5,17 0,72 - 10,84	0,324
TOKYO-Score 0 - 2 Punkte 3 - 5 Punkte 6 - 8 Punkte	Ref 1,02 1,79	Ref 0,46 - 2,23 0,31 - 10,15	0,718
AFP (ng/ml) <20 20 - 200 >200	Ref 1,18 1,31	Ref 0,55 - 2,53 0,58 - 3,09	0,808
Splenomegalie Nein Ja	Ref 1,12	Ref 0,53 - 2,34	0,761
Tumor <50%, solitär <50%, multinodulär >50%, multinodulär	Ref 1,19 1,48	Ref 0,21 - 6,61 0,23 - 9,43	0,910
BCLC Stadium A1-A4 Stadium B Stadium C Stadium D	Ref 0,99 1,27 0,91	Ref 0,35 - 2,75 0,40 - 4,02 0,06 - 15,18	0,967

Die multivariate Analyse konnte einen signifikanten Zusammenhang des Gesamtüberlebens der HCC-Patienten mit den Klassifikationen des CLIP-Score (**p=0,024**), des OKUDA-Score (**p=0,003**) und der Anzahl der Läsionen (**p=0,019**) zeigen. Die durchgeführte Therapie war mit einem p-Wert von 0,124 nicht mehr signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert.

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens wurde ebenso eine uni- und multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei zeigten sich der Parameter Therapie hochsignifikant (**p=0,001**) und das Okuda-Stadium (**p=0,004**), die portale Hypertension (**p=0,050**) und der Tumor (**p=0,020**) signifikant mit dem Überleben korreliert. Eine Übersicht gibt Tabelle 23.

### Uni- und multivariate Analyse progressionsfreies Überleben

Tab. 23: Uni und multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens. Univariate Analyse nach Kaplan-Meier und multivariate Analyse mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse (signifikante p-Werte fett markiert).

Parameter	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
Alter ≤ 65 > 65	0,413	-
AFP (ng/ml) <20 20 - 200 >200	<b>0,048</b>	0,836
Child-Pugh-Score Stadium A Stadium B Stadium C	<b>0,002</b>	0,406
TOKYO-Score 0 - 2 Punkte 3 - 5 Punkte 6 - 8 Punkte	<b>&lt; 0,001</b>	0,566
Tumorgröße Bis 20mm 20 bis 50mm Größer 50mm	<b>0,047</b>	0,148
OKUDA-Stadium Stadium I Stadium II Stadium III	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,004</b>
BCLC Stadium A1-A4 Stadium B Stadium C Stadium D	<b>0,001</b>	0,900

Parameter	p-Wert univariat	p-Wert multivariat
CLIP-Score 0 und 1 Punkt 2 und 3 Punkte 4 bis 6 Punkte	<b>&lt; 0,001</b>	0,270
Abdom. Lymphknotenvergrößerung Nein ja	0,293	-
Portale Hypertension Nein Ja	<b>0,001</b>	<b>0,050</b>
Aszites Nein Leicht Hochgradig	<b>0,008</b>	0,833
Splenomegalie Nein Ja	<b>0,009</b>	0,488
Tumor <50%, solitär <50%, multinodulär >50%, multinodulär	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,020</b>
Läsionen 1 2 3 multilokulär	<b>0,007</b>	0,357
Bilirubin in mg/dl ≤ 1 1 bis 2 > 2	<b>0,012</b>	0,450
Ätiologie viral Alkohol andere	0,359	-
Therapie TACE AL TACE+AL	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>



### 3.6 Prä- und postinterventionelle Laborparameter

Bei allen Patienten wurde bis max. 4 Wochen vor der Therapie das Staging inklusive relevanter Laborparameter durchgeführt. Dieses wurde dann 2 Wochen bis 2 Monate im Anschluss an die Behandlung wiederholt, um ein Verlaufslabor zu gewinnen. In Tabelle 24 sind die Mittelwerte der prä- und postinterventionellen Laborwerte dargestellt.

Tab. 24: Prä- und postinterventionelle Laborparameter in den unterschiedlichen Therapiegruppen. Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung.

Parameter	TACE	AL	TACE+AL
Kreatinin in mg/dl Prä Post	0,92 ± 0,28 0,96 ± 0,32	0,98 ± 0,30 1,02 ± 0,34	1,01 ± 0,52 1,02 ± 0,50
Albumin in g/dl Prä Post	3,70 ± 0,60 3,47 ± 0,65	3,88 ± 0,46 3,62 ± 0,68	3,9 ± 0,55 3,8 ± 0,50
Bilirubin in mg/dl Prä Post	1,86 ± 3,83 1,98 ± 1,94	1,19 ± 0,72 2,95 ± 5,34	1,16 ± 0,83 1,46 ± 1,49
AST in U/l Prä Post	66 ± 47 92 ± 73	89 ± 101 152 ± 524	55,9 ± 28,5 65,3 ± 42,8
ALT in U/l Prä Post	51 ± 40 61 ± 59	75 ± 97 62 ± 42	42,8 ± 21,9 54,3 ± 48,9
GGT in U/l Prä Post	144 ± 133 194 ± 203	213 ± 279 190 ± 181	236,3 ± 402 211,8 ± 226
AFP in ng/ml Prä Post	2183 ± 8277 2439 ± 8626	2286 ± 12100 1426 ± 7145	259,7 ± 609 449,6 ± 1343
Thrombozyten/nl Prä Post	140 ± 71 136 ± 73	150 ± 70 124 ± 66	162 ± 89 127 ± 61
Quick in % Prä Post	79 ± 14 76 ± 15	82 ± 13 76 ± 17	85 ± 12 80 ± 16

Hierbei zeigten sich ALT, GGT und das AFP bei den AL-Therapierten im Verlauf rückläufig. Die Lebersyntheseparameter (Albumin, Quick, Bilirubin) und auch die Thrombozyten zeigten im Verlauf bei allen Therapiegruppen eine Verschlechterung.

### Entwicklung des AFP-Wertes

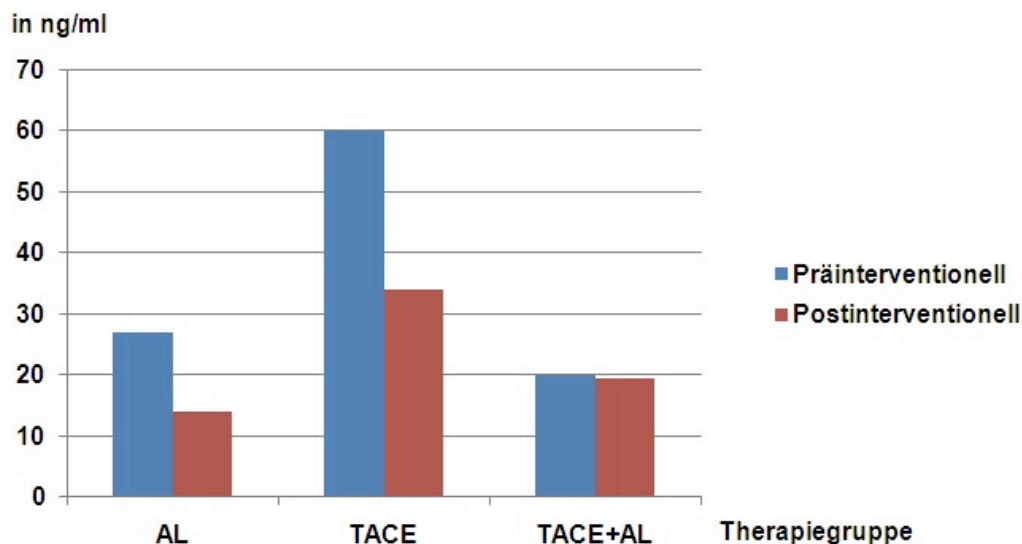


Abb. 16: Vergleich der prä- und postinterventionellen medianen AFP-Spiegel im Serum.

Da es bei den AFP-Werten große Schwankungsbreiten gab (Werte bis zu 165 420 ng/ml), ist in Abbildung 15 der prä- und postinterventionelle mediane AFP-Wert aufgezeigt. Hierdurch wird gut veranschaulicht, dass sich der AFP-Wert durchaus in allen 3 Therapiegruppen verringert hat. Im Gegensatz zum Mittelwert fallen hierbei die extremen Werte nicht so stark ins Gewicht. Am deutlichsten war der Rückgang in der AL-Gruppe zu verzeichnen, in der das AFP um 48% rückläufig war, während es bei den anderen beiden Therapien um 43% (TACE) bzw. 2,5% (TACE+AL) abfiel.

### 3.7 Systemische Therapie mit Sorafenib

Es wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 28 Patienten mit Sorafenib - Nexavar® behandelt. 14 Patienten waren am Ende der Studie verstorben. Bei 13 Patienten wurde alleinig eine Sorafenib-Therapie, bei 6 Patienten begleitend und bei 9 Patienten im Anschluss an eine interventionelle Therapie (TACE oder AL) durchgeführt. Insgesamt handelt es sich um ein Kollektiv mit vorangeschrittenem HCC. 70% der Patienten hatten zu Beginn der Sorafenib-Therapie bereits einen Clp-Score zwischen 2 und 6. Weitere Charakteristika der Sorafenib-Gruppe sind Tabelle 25 zu entnehmen.

Tab. 25: Charakteristika der mit Sorafenib behandelten Patienten in absoluter und prozentualer Angabe.

Parameter	n (%)	Parameter	n (%)
Geschlecht		Alter	
Männlich	24 (85,7)	≤ 65	14 (50,0)
Weiblich	4 (14,3)	> 65	14 (50,0)
Status		Tumor	
lebend	12 (42,9)	<50%, solitär	3 (10,7)
verstorben	14 (50,0)	<50%, multinodulär	19 (67,9)
unbekannt	2 (7,1)	>50%, multinodulär	6 (21,4)
Vortherapie		CLIP-Score	
TACE/AL	15 (53,6)	Score: 0 und 1	8 (28,6)
nein	13 (46,4)	Score: 2 und 3	15 (53,6)
BCLC-Score		Score: 4 bis 6	5 (17,9)
Stadium A	5 (17,9)	Tokyo-Score	
Stadium B	13 (46,4)	Score: 0 bis 2	5 (17,9)
Stadium C	7 (25)	Score: 3 bis 5	18 (64,3)
Stadium D	3 (10,7)	Score: 6 bis 8	5 (17,9)
Child-Pugh-Score		AFP (ng/ml)	
A	15 (53,6)	<20	9 (32,1)
B	10 (35,7)	20-200	9 (32,1)
C	3 (10,7)	>200	10 (35,7)

Zum Ende der Beobachtungsstudie waren 50% der Patienten verstorben. Die mediane Einnahmedauer von Sorafenib betrug 18,5 Wochen. Dabei erhielten zu Ende der Studie 9 Patienten weiterhin das Medikament. Unter Therapie zeigte sich bei 15 Patienten (53,6%) ein progressiver Verlauf, bei 3 Patienten (10,7%) ein partiales Ansprechen und bei 10 Patienten (35,7%) eine stabile Tumorerkrankung. Das mediane Überleben unter

Sorafenib-Therapie betrug 11 Monate (95% KI= 5,5 - 16,5) und das 1-Jahresüberleben lag bei 48%. Die graphische Darstellung des Überlebens ist in Abb. 16 dargestellt. Nebenwirkungen traten bei einem Großteil der Patienten auf (n=26; entspricht 93%).

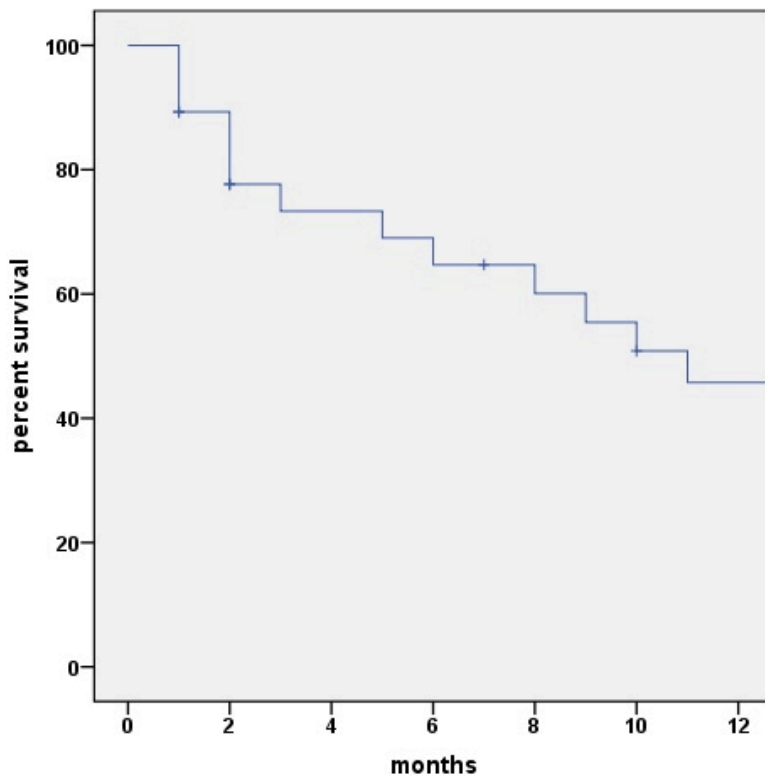


Abb. 17: Überleben unter Sorafenib (n=28) nach Kaplan-Meier in Monaten (Median=11 Monate).

10 Patienten (35,7%) beendeten die Therapie mit Nexavar® vorzeitig. Neben den allgemeinen Nebenwirkungen wie Leistungsschwäche, Müdigkeit und Übelkeit war das Hand-Fuss-Syndrom die häufigste Ursache (n=2; 20%) für einen Therapieabbruch. Bei 50% (n=14) aller Patienten musste im Verlauf die Dosis von ursprünglich 800mg/d auf 400mg/d gesenkt werden. Bei 6 Patienten (43%) war das Hand-Fuß-Syndrom und bei den übrigen 9 Patienten (57%) die Kombination der Nebenwirkungen für die Dosisreduktion ausschlaggebend. Bei den 26 Patienten mit Nebenwirkungen wurde abhängig vom Tumorstaging das Nebenwirkungsprofil untersucht. Wenn vier oder mehr moderate Nebenwirkungen bzw. ein schwerwiegendes Ereignis auftrat (z.B. ausgeprägte Thrombopenie oder Hand-Fuß-Syndrom), wurde dies als gravierender unerwünschter Effekt bewertet. Unsere Analyse zeigte keinen Einfluss des CLIP-Score. Im Stadium 0-1 hatten 75%, im Stadium 2-3 60% und im Stadium 4-6 60% schwere

Nebenwirkungen. In der folgenden Tabelle 26 sind die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen unter Sorafenib aufgelistet.

Tab. 26: Darstellung der häufigsten Nebenwirkungen unter Sorafenib-Therapie.

<b>NW</b>	<b>n (%)</b>
Leistungsschwäche	18 (64,3)
Müdigkeit	17 (60,7)
Gewichtsverlust	16 (57,1)
Diarrhoe	12 (49,0)
Exanthem	11 (39,3)
Hand-Fuss-Syndrom	8 (28,6)
Übelkeit/Erbrechen	4 (14,3)
Thrombopenie	3 (10,7)
Gastrointestinale Blutung	1 (3,6)
Schwindel	1 (3,6)
Hypoglykämie	1 (3,6)

## 4. Diskussion

Das klinische Interesse am hepatozellulären Karzinom hat in den letzten Jahren auf Grund seiner weltweit steigenden Inzidenz zugenommen (Bruix et al. 2002). Zweifellos gibt es auch Fortschritte in Bezug auf die Therapie des HCC, doch trotz neuer molekularer Erkenntnisse und dem Einsatz von Screeningmethoden bei Patienten mit hohem HCC-Risiko, hat sich das Überleben der Patienten in den letzten drei Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert (Blum 2005). Das Hauptproblem liegt darin, dass sich der Tumor auf dem Boden einer langjährigen chronischen Inflammation des Leberparenchyms entwickelt und zum Diagnosezeitpunkt des Tumors die Leber oft zirrhotisch verändert ist. Die daraus resultierende eingeschränkte Leberfunktion trägt neben der Tumorausbreitung zur Limitation der therapeutischen Möglichkeiten bei. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, bei der Auswahl der geeigneten Therapie sowohl die Schwere der Lebererkrankung als auch das Tumorstadium zu berücksichtigen (Blum 2005, Bruix et al. 2001).

### 4.1 Grunderkrankungen und Zirrhose

Von den insgesamt 144 ausgewerteten Patienten waren lediglich 21% weiblich. Diese für Männer höhere Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms wurde in der Literatur auch bereits von anderen Autoren beschrieben (Chiaramonte 1999). Möglicherweise spielen Kofaktoren wie der größere Alkoholkonsum der Männer hierbei eine Rolle. Als wichtigste Präkanzerose eines HCC gilt eine Leberzirrhose, die auch in dieser Studie bei 97% der Patienten vorlag. Ohne Vorliegen einer Leberzirrhose kommt es nur selten zu einem HCC, allerdings ist bekannt, dass bei einer Hepatitis B ein HCC auch in einer nichtzirrhotischen Leber auftreten kann (Villa 1988, Chiesa 2000, Nissen 2002). In der vorliegenden Studie erwiesen sich Virushepatitiden als die häufigste Grundkrankheit des HCC. Insgesamt 47% aller erfassten Personen wiesen zum Zeitpunkt der HCC-Diagnosestellung eine chronische Virushepatitis B oder C auf. Der chronische Alkoholabusus war mit 33% die zweithäufigste Ursache der Zirrhose und zeigte sich damit ca. 13% höher als in anderen Studien westlicher Bevölkerungen (Llovet et al. 2003). Die nichtalkoholische Fettleberhepatitis nimmt in westlichen Ländern als Ursache einer Leberschädigung in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung zu. Ursächlich hierfür ist eine Zunahme des mittleren Körpergewichtes der Bevölkerung,

wobei Insulinresistenz und diabetische Stoffwechsellage für die Pathogenese der Fettleberhepatitis eine Rolle zu spielen scheinen. Insofern kann auch ein bestehender Diabetes mellitus in Zusammenhang mit einer HCC-Entwicklung gebracht werden. In der vorliegenden Studie wiesen 38% der Patienten einen Diabetes auf, was Beobachtungen aus anderen europäischen und amerikanischen Ländern bestätigen (Davila 2005, El Serag 2001). Ob der Diabetes allerdings Folge oder Mitursache der Leberzirrhose ist, kann aus den Daten dieser Studie nicht abgeleitet werden. Es zeigte sich, dass die Leberzirrhose bei vielen Patienten erst kurz vor oder zusammen mit dem HCC diagnostiziert wurde, obwohl sich die Zirrhose sicherlich über viele Jahre entwickelt hat. So betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der Leberzirrhose 65 Jahre und zum Zeitpunkt des Erkennens des HCC waren die Patienten im Mittel 67 Jahre alt. Diese Erkenntnisse decken sich mit anderen Studien. Mels et al. beschrieben 1993 ein durchschnittliches Alter der HCC-Erkrankten von 65,4 Jahren (Mels et al. 1993) und auch eine im Jahre 2000 von Chiesa et al. veröffentlichte Studie bezifferte dieses mit 63,5 Jahren (Chiesa et al. 2000).

Die Bestimmung des Tumormarkers Alpha-Fetoprotein erwies sich als Marker mit mäßiger Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen eines HCC. Bei nur 29% der HCC-Erkrankten war dieser mit über 200 ng/ml deutlich erhöht. Leicht erhöhte AFP-Werte kommen auch bei Virushepatitiden vor. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch andere Studien. Chiaramonte et al. beschrieben eine AFP-Erhöhung zum Zeitpunkt der Diagnose bei 47% der Patienten mit HCC (Chiaramonte et al. 1999). Bei erhöhten Werten kann das AFP auch als Verlaufsparemeter eingesetzt werden. So stiegen die Werte bei manchen Patienten während des Untersuchungszeitraumes teilweise auf Höchstwerte von bis zu 165.000 ng/ml an und waren unter Therapie vorübergehend rückläufig. Trotz der geringen Sensitivität wird die Bestimmung des Alpha-Fetoprotein-Wertes in Kombination mit einer Sonographie der Leber im Rahmen einer regelmäßigen Vorsorge bzw. Früherkennung für HCC-Risikopatienten empfohlen (Llovet et al. 2004).

## **4.2 Interventionelle Therapieverfahren**

Da das HCC weitgehend chemoresistent ist und eine perkutane Bestrahlung aufgrund der nicht ausreichenden Strahlendosis nicht von Vorteil ist, waren bisher chirurgische Verfahren am meisten Erfolg versprechend. Die Lebertransplantation ist zweifellos das optimale Therapiekonzept, um den Tumor und die zugrunde liegende Erkrankung

gleichzeitig zu behandeln. Die zunehmende Inzidenz des HCC und der weltweite Organmangel machen diese Therapieoption allerdings nur begrenzt möglich (Befeler et al. 2005). Daher haben regionale lokalablative Behandlungsverfahren und nicht-chirurgische Therapiemodalitäten in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Dabei hat sich vor allem die TACE als sicheres und mehrfach anwendbares Therapiekonzept erwiesen. Hierbei sind vor allem die anatomischen Unterschiede zwischen gesundem Lebergewebe und dem des HCC entscheidend. Während das HCC fast ausschließlich arteriell versorgt wird, wird die Leber zu 75% portal-venös mit Blut versorgt (Allgaier et al. 2001). Bedingt durch eine vorübergehende Ischämie führt die TACE zumindest teilweise zur Tumornekrose und damit zum verlangsamten Tumorwachstum (Trevisani et al. 2001). In der unten stehenden Tabelle 27 sind die bisher durchgeführten randomisierten Studien zur TACE als Monotherapie dargestellt. In einer kürzlich erschienenen Cochrane-Metaanalyse konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der TACE gegenüber der Kontrolle nachgewiesen werden (Oliveri et al. 2011). Nur die beiden neuesten Studien von Lo et al. und Llovet et al. wiesen eine signifikante Lebensverlängerung nach TACE im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen („best supportive care“) nach.

Tab. 27: Darstellung des Ansprechens und des prozentualen Überlebens von HCC-Patienten aus bisher durchgeführten randomisierten Studien. (KT=konservative Therapie der Kontrollgruppe).

Autor, Jahr	Journal	Therapiegruppe (n)	Ansprechrate in %	Überleben in %	
				1 Jahr	2 Jahre
Pelletrier et al., 1990	J Hepatol	TACE (21) KT(21)	33 0	24 33	- -
Groupe d'Étude, 1995	NEJM	TACE (50) KT (46)	16 5	62 43	38 26
Lo et al., 2002	Hepatology	TACE (40) KT (39)	27 2,6	57 32	31 11
Llovet et al., 2002	Lancet	TACE (40) KT (35)	35 0	82 63	63 27

Lo et al. sahen die Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse nach TACE vor allem bedingt in der unterschiedlichen Ätiologie des HCC. Während in Asien die Ursache für chronische Hepatopathien vor allem die chronische Hepatitis B ist, ist die Hauptursache



in westlichen Industrieländern der Alkohol. Es gibt Hinweise dafür, dass der HCC-Spontanverlauf bei chronischer Hepatitis B wesentlich schlechter ist im Vergleich zu HCC-Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose (Lo et al., 2002).

Eine andere, nicht randomisierte Studie von Bronowicki et al., die allerdings in Form einer Fall-Kontroll-Studie angelegt war, konnte 1-, 2- und 4-Jahresüberlebensraten von 64%, 38% und 27% zeigen (Bronowicki et al. 1994). Hierbei wurde nach dem Child-Pugh-Score und dem Okuda-Score stratifiziert, so dass die beiden Gruppen (TACE vs. konservative Therapie; n=127 pro Gruppe) gut verglichen werden konnten. In unserer Studie mit 49 Patienten, die eine TACE als Monotherapie erhielten, konnten ähnliche Überlebensraten reproduziert werden. Die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten betrugen 71%, 60% und 17%.

Die Brachytherapie in Afterloading-Technik ist für die Therapie des HCC eine wenig etablierte Methode. In anderen Disziplinen wie der Gynäkologie (Mammakarzinom, Vulvakarzinom) oder der Urologie (Prostatakarzinom) gehört deren Anwendung hingegen seit Jahren zur Standardtherapie. Es gibt nur wenige Arbeitsgruppen, die sich daher mit diesem Thema befasst haben. Vor allem die Arbeitsgruppe um Mohnike und Ricke et al. haben sich intensiv mit dieser modernen Behandlungsmethode beschäftigt. In einer 2010 erschienenen Studie wurden 83 Patienten mit insgesamt 140 HCC mittels high-dose Brachytherapie therapiert. Das mediane Überleben lag bei 58,9 Monaten (CLIP 0 Punkte), 39,9 Monaten (CLIP 1 Punkt), 23,5 Monaten (CLIP 2 Punkte) und 13,5 Monaten (CLIP > 3 Punkte). Die 1- und 3- Jahresüberlebensraten lagen bei 94% und 86% (CLIP 0 Punkte), 89% und 59% (CLIP 1 Punkt), 76% und 40% (CLIP 2 Punkte) (Mohnike et al. 2010). In unserer Studie lag das mediane Überleben in der Gruppe mit CLIP 0 bis 1 Punkt etwas höher mit 71 Monaten, war jedoch in den anderen Gruppen vergleichbar mit 28 Monaten (CLIP 2-3 Punkte) und 11 Monaten (CLIP 4-6 Punkte). Auch die 1- und 2- Jahresüberlebensraten waren in unserer Studie vergleichend und lagen bei 100% und 89% (CLIP 0-1 Punkte), 78% und 49% (CLIP 2-3 Punkte).

Die Forschergruppe um Pech und Ricke et al. hat ebenfalls die CT-gestützte Brachytherapie untersucht. Allerdings wurden im Gegensatz zu unserer Studie hierbei Patienten mit Metastasen in der Leber bei kolorektalem Karzinom eingeschlossen. In dieser Matched-Pair-Analyse konnten im Vergleich zur interstitiellen Laserablation deutlich bessere lokale Tumorkontrollraten erreicht werden. Nach 6 Monaten war bei 86% der behandelten Läsionen eine lokale Tumorkontrolle zu verzeichnen (Pech et al.

2008). In unserer Studie war 4-12 Wochen postinterventionell im CT bzw. MRT bei 98% der Läsionen eine lokale Kontrolle nach AL zu verzeichnen. Auch Mohnike et al. konnte in der oben beschriebenen Studie eine lokale Tumorkontrolle nach einem Jahr von 96% erzielen (Mohnike et al. 2010). Es scheint sich eine Applikation von 15 - 25Gy bewährt zu haben und nach Untersuchungen von Mohnike et al. ist eine höhere Dosis nicht mit einer besseren Tumornekrose verbunden. Stattdessen werden Dosen von 15Gy sehr gut toleriert, die umgebenden Strahlenschäden sind geringer und eine suffiziente lokale Tumorkontrolle wird gewährleistet (Mohnike et al. 2010).

Die transarterielle Chemoembolisation wird in der Literatur als die am häufigsten angewandte palliative Therapieoption dargestellt, da sie zu keiner vollständigen Tumornekrose führt (Bruix et al. 1998; Lau et al. 2006; Lo et al. 2002; Llovet et al. 2002&2003). Dieser Nachteil kann durch die kombinierte Therapien kompensiert werden. In einer Metaanalyse von Marelli et al. aus dem Jahre 2006 wurden mehrere Therapieformen in Kombination mit TACE genauer untersucht. Gemein haben die jeweiligen Kombinationen, dass die vorausgegangene TACE die Tumorgöße zunächst verkleinern soll, um dann das Nekroseareal zu vergrößern. Zum einen wurden 15 Studien mit 1688 Patienten ausgewertet, die eine kombinierte Therapie von TACE+PEI erhielten. In sechs Studien ließ sich eine signifikante Lebensverlängerung bei HCC mit einer Größe von 20-30mm mit TACE+PEI im Vergleich zu TACE allein nachweisen. In den randomisierten Studien dazu wurden 1,2,3 und 5 Jahres-Überlebensraten von 83%, 66%, 55% und 37% ermittelt (Marelli et al. 2006).

Auch bei der RFA wirkt sich der mittels TACE reduzierte Blutfluss zum Tumor vorteilhaft aus, da es der schnellen Transmission der durch die RFA zugeführten Hitzewellen entgegenwirkt. In vier Kohortenstudien mit insgesamt 142 Patienten konnte auch hier der additive Effekt zweier paralleler Therapien nachgewiesen werden und es wurden 1- und 2-Jahresüberlebensraten von 97% und 81% bestimmt. Es handelte sich hierbei um Patienten mit einer Child A oder B-Zirrhose und mit Tumorknoten von 20-50mm Größe. Das mediane Ansprechen der Kotherapierten betrug 93% und war damit deutlich besser, als in anderen Studien, die mit TACE allein behandelt wurden. Auch Marelli et al. sahen die kombinierte Therapie als ausgezeichnetes Mittel an und konnte trotz der eingeschränkten Studien- und Patientenanzahl eine geringere Mortalität und ein besseres Ansprechen gegenüber der Monotherapie mit TACE nachweisen.

Ähnlich verhält es sich in unserer Studie. Die kombinierte Behandlung mit TACE und Afterloading konnte gute lokale Tumorkontrollraten von 81% aufweisen. Das mediane

Gesamtüberleben lag mit 72 Monaten sogar deutlich über dem des Afterloading. Auch in den Progressraten war die Kotherapie der TACE allein überlegen (57% vs. 73%). Es gibt keine vergleichenden Studien hierzu und einschränkend kommt auch die geringe Patientenzahl unserer Kollektivs hinzu. Da es sich um keine Fall-Kontroll-Studie handelt, ließ sich auch die Gleichheit der Gruppen hinsichtlich der tumorbeschreibenden Kriterien nicht vollständig erfüllen, so dass die TACE+AL Gruppe gegenüber den anderen beiden Gruppen beispielsweise einen geringeren Anteil an Okuda II- und III-Patienten aufwies. Allerdings ließen sich im Vergleich der drei Kohorten keine signifikanten Unterschiede ausmachen (siehe Tab. 10)

Zusammenfassend hat sich das Afterloading als eine wirksame Alternative gegenüber der standardisierten TACE erwiesen. Das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die sehr guten Ansprechraten auf die Therapie waren in der durchgeführten Studie der TACE überlegen.

Vor allem in Bezug auf die die sehr neue Therapieform des Afterloadings sind größere Studien notwendig, um die bisher gefundenen Ergebnisse zu verifizieren. Afterloading als alleinige Therapie hat in unserer Studie hinsichtlich hoher lokaler Ansprechraten, geringer Progress- und Komplikationsraten und aufgrund des überlegenen medianen Überlebens überzeugt. Den Patienten stünde dann in professionellen Zentren eine weitere Therapiemöglichkeit zur Verfügung und könnte dazu beitragen die Prognose nichtoperabler HCC zu verbessern.

### **4.3 Tumorstaging und prognostische Parameter**

Bisher wurden mehrere Klassifikationssysteme entwickelt, die unter Anwendung verschiedener Parameter, eine bessere Einschätzung des Tumorstadiums und des Langzeitüberlebens bei Erstdiagnose ermöglichen sollen. Klassifikationssysteme in denen mehrerer Einflussgrößen berücksichtigt wurden, d.h. die sowohl Tumorgröße als auch die Leberfunktion (Okuda-Score) als Prognoseparameter beinhalten, waren prognostisch wertvoller, als solche, die nur eine einzige Einflussgröße berücksichtigen (TNM-, Child-Score) (Bruix et al., 2002). Von begrenzter Bedeutung sind daher das TNM- Stadium, der Karnofsky-Index oder die Child-Pugh-Einteilung zur prognostischen Einschätzung des HCC (Kleber et al., 2000). Die Okuda-Klassifikation berücksichtigt sowohl Tumorausmaß, als auch Parameter der Leberfunktion und es zeigte sich in unserer Studie ein hochsignifikanter Unterschied im Überleben in den 3 Tumorstadien

( $p < 0,001$ ). Auch in der durchgeführten multivariaten Analyse bestätigte sich die prognostische Relevanz dieser Klassifikation mit hochsignifikantem Ergebnis ( $p=0,003$ ). Neuere Klassifikationssysteme, wie der BCLC-Score, der CLIP-Score oder der TOKYO-Score benutzen mehrere laborchemische und bildgebende Parameter die eine individuelle stadiengerechte HCC-Therapie ermöglichen sollen (CLIP 2000, Bruix et al. 2002, Tateishi et al. 2005). Als weiterer signifikanter Parameter hat sich in unserer Untersuchung der CLIP-Score herausgestellt ( $p=0,024$ ). Auch in anderen Studien hat sich der CLIP-Score als prognostischer Index bewährt (Mohnike et al. 2010, CLIP 2000). Universell hat sich aber bisher keine der existierenden Stadieneinteilungen etabliert, da es aktuell keinen Konsens darüber gibt, welches der Klassifikationssysteme das Überleben von HCC-Patienten am Besten vorhersagt (Marrero et al. 2005, Talwalkar et al. 2004). In der retrospektiven Studie von Marrero et al. wurden 7 Klassifikationen miteinander verglichen. Hierbei lieferte der BCLC-Score das beste prognostische Ergebnis. Es hat sich gezeigt, dass vor allem multimodale Stagingssysteme das Überleben annähernd beschreiben, wohingegen singuläre Parameter dies nicht suffizient leisten können. Allerdings hat sich in unserer multivariaten Analyse auch die Anzahl der HCC-Läsionen als signifikant herausgestellt ( $p=0,019$ ). Immerhin 68% der Patienten hatten zur Diagnosestellung ein multilokuläres HCC.

#### **4.4 Sorafenib**

Da sich das HCC in bisherigen Studien als sehr chemoresistent erwiesen hat, konnte erst aufgrund der Ergebnisse einer Studie mit Sorafenib, das als Multi-Kinase-Inhibitor auf molekularer Ebene sowohl die Tumorprogression, als auch die Neovaskularisation hemmt, eine signifikante Lebensverlängerung nachgewiesen und Sorafenib für die Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassen werden (Llovet et al. 2007).

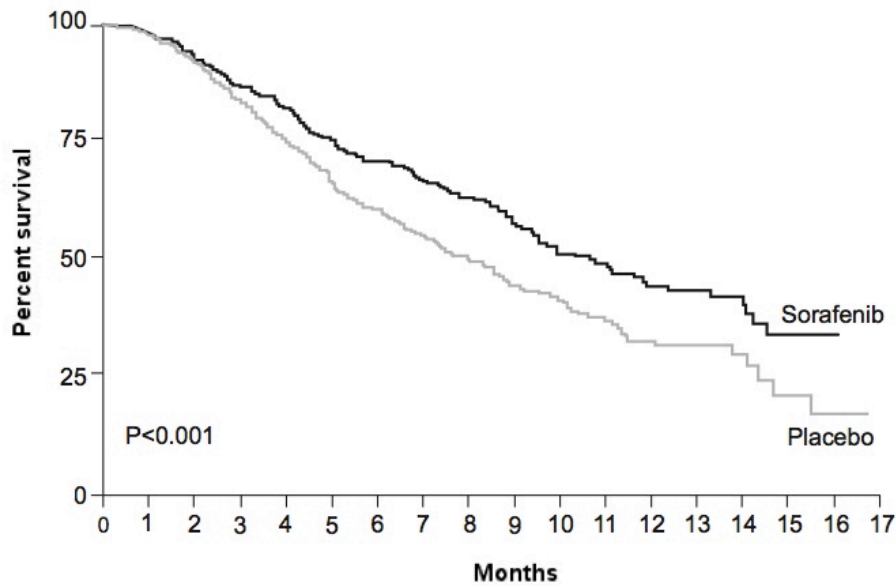
In der SHARP-Studie im Jahre 2008 waren zu fast 90% europäische oder australische Patienten eingeschlossen. Die unterschiedlichen regionalen Ätiologien und Behandlungsmethoden des HCC waren nicht zuletzt Anlass neben der SHARP-Studie eine weitere große randomisierte Studie einzuleiten. Schließlich sollte das Ansprechen auf Sorafenib und die Sicherheit des Medikamentes auch bei diesen unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen erfüllt sein (Bruix et al. 2001, Bruix et al. 2005). Die Asia-Pacific-Studie 2008 sollte die Verträglichkeit und das Ansprechen der Sorafenib-

Therapie im asiatischen Raum untersuchen. Hierbei nahmen die viral bedingten HCC immerhin ca. 75% ein (Cheng et al. 2009). Trotzdem waren in beiden Studien die Hazard Ratios in Bezug auf das Gesamtüberleben sehr ähnlich. Somit konnte gezeigt werden, dass die Anwendung auch unabhängig von der Ätiologie erfolgen kann. In beiden Studien erhielten die Patienten 800mg Sorafenib pro Tag. Die genaue Zusammensetzung der Patientenkollektive kann der nachfolgenden Tabelle 28 entnommen werden.

Tab. 28: Zusammensetzung der beiden randomisierten Studien zur Sorafenibtherapie.

	SHARP-Studie (Llovet et al. 2008)		Asia-Pacific-Studie (Cheng et al. 2009)	
	Sorafenib	Placebo	Sorafenib	Placebo
<b>Charakteristika</b>				
Anzahl Patienten	299	303	150	76
Alter (Median)	64,9	66,3	51	52
Ätiologie: HCV/HBV/Alkohol	29/19/26 %	27/18/26 %	71/11/- %	78/4/- %
BCLC-Score: B/C	18/82 %	17/83 %	4/96 %	4/96 %
Metastasen	53 %	50 %	69 %	68 %
<b>Ergebnisse</b>				
Überleben (Median)	10,7 Monate	7,9 Monate	6,5 Monate	4,2 Monate

Das schlechtere Gesamtüberleben des Asia-Pacific-Kollektivs lässt sich durch fortgeschrittenere HCC und höherer Metastasierungsraten erklären. In unserer Studie konnte zwar ein ähnliches medianes Gesamtüberleben wie in der SHARP-Studie (siehe Abb. 18) reproduziert werden, allerdings waren die Patienten in unserer Untersuchung nicht so fortgeschritten in ihrer Tumorerkrankung (BCLC-Score C: 25%; BCLC D: 10%).



**Patients at risk**

Sorafenib	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Placebo	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

Abb. 18: Überleben der Sorafenib und Placebo-Patienten in der SHARP-Studie (nach Llovet et al. 2008).

Im Ansprechen auf die Therapie zeigten die beiden großen Studien von Llovet und Cheng eine komplette Remission bei 0%, eine teilweise Remission bei 2% bzw. 3% und eine stabile Tumorerkrankung bei 71% bzw. 54%. Unsere Ergebnisse fielen um einiges ernüchternder aus. Dabei zeigte sich bei 0% eine komplette Remission, bei 11% eine teilweise Remission, bei 36% eine stabile Tumorerkrankung und schließlich bei 54% ein Fortschreiten der Tumorerkrankung. Zudem sollte in unserer Untersuchung das Nebenwirkungsprofil und die Verträglichkeit von Sorafenib zur HCC-Therapie untersucht werden. Die beiden bereits beschriebenen Studien haben dazu ebenfalls weitreichende Untersuchungen angestellt. Allerdings wurde hier immer zwischen Schweregraden unterschieden. In unserer Studie mit einem sehr kleinen Patientenkollektiv wäre dies nicht sinnvoll gewesen. In der unten stehenden Tabelle 29 sind die einzelnen Nebenwirkungen mit ihrem prozentualen Auftreten aufgeführt. Wie bereits hinreichend beschrieben, verfügt Sorafenib in der klinischen Anwendung über ein erhebliches Nebenwirkungspotential. In unserer Untersuchung gab es lediglich 2 Patienten, die keinerlei Beschwerden angaben.

Tab. 29: Nebenwirkungen unter Sorafenibtherapie der hier durchgeführten Studie im Vergleich mit den beiden Phase III-Studien (Llovet et al. 2008, Cheng et al. 2009; KA: keine Angabe).

<b>Nebenwirkung</b>	<b>(n=28) in %</b>	<b>SHARP (n=299) in %</b>	<b>Asia-Pacific (n=150) in %</b>
Leistungsschwäche	64	22	20
Müdigkeit	61		
Gewichtsverlust	57	14	13
Diarrhoe	49	38	25
Exanthem	39	16	20
Hand-Fuss-Syndrom	29	21	45
Übelkeit/Erbrechen	14	16	11
Thrombopenie	11	KA	KA
Gastrointestinale Blutung	4	7	3

Die in unserer Studie ermittelten Häufigkeiten übertrafen die der Zulassungsstudien in fast allen Nebenwirkungen. Lediglich das bedeutende Hand-Fuß-Syndrom trat annähernd gleich häufig auf. Die Unterbrechung der Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen erfolgte in den Phase-III-Studien zu 38% bzw. 37%. Hierbei waren bei Llovet et al. vor allem gastrointestinale Beschwerden (6%) und Übelkeit (5%) ausschlaggebend. Eine Dosisreduktion war in den beiden Studien zu 26% bzw. 44% notwendig (Llovet et al. 2008, Cheng et al. 2009). Ein Anteil von 36% musste auch in unserer Untersuchung, vorwiegend wegen des Hand-Fuß-Syndroms und der Summation mehrerer Nebenwirkung, die Therapie abbrechen. Eine Dosisreduktion war in 50% der Fälle notwendig. Die Daten zeigen insgesamt die ausgeprägte Komplikationsrate von Sorafenib und das damit verbundene intensive Patientenmanagement.

## 5. Zusammenfassung

Das HCC ist weltweit eine der häufigsten malignen Tumoren mit steigender Inzidenz. Auf Grund der häufig späten Diagnosestellung ist das HCC mit einer schlechten Prognose verbunden. Zur Therapie stehen sowohl chirurgische (Resektion und Transplantation), als auch nichtchirurgische Optionen zur Verfügung. Bei den meisten Patienten ist allerdings zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgrund der fortgeschrittenen Leberzirrhose eine operative Behandlung nicht mehr möglich. Daher haben nichtchirurgische Verfahren in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Hierzu gehören neben den perkutanen Therapiemöglichkeiten vor allem die transarteriellen Chemoembolisation, das Afterloading als innovatives neues Verfahren sowie die medikamentöse Therapiemöglichkeit mit Sorafenib.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 144 Patienten mit HCC ausgewertet, die zwischen 2000 und 2009 im Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin mit einer der untersuchten Therapien behandelt wurden. Dabei sollten die Grundkrankheiten der Patienten erfasst, das Zirrhose- und Tumorstadium bei Erstdiagnose bestimmt und das Überleben in Abhängigkeit vom Stadium und der gewählten Therapieform analysiert werden. Zudem sollten prognostische Parameter ermittelt werden, die einen Einfluss auf das Überleben hatten. Es sollten außerdem die ersten Daten der klinischen Anwendung von Sorafenib erhoben und hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. der Nebenwirkungen ausgewertet werden. In die Studie wurden insgesamt 144 Patienten eingeschlossen und zum Studienende waren 68 Patienten verstorben. Bei 79% der diagnostizierten HCC waren Männer betroffen und das Durchschnittsalter aller Patienten zum Diagnosezeitpunkt betrug 67 Jahre. Dem HCC lag in 97% der Fälle eine Leberzirrhose zugrunde. Die Leberzirrhose wurde in den meisten Fällen erst kurz vor oder zusammen mit dem HCC diagnostiziert. Häufigste Grundkrankheiten waren eine Hepatitis-C-Virusinfektion (35%), eine Hepatitis-B-Virusinfektion (12%) und chronischer Alkoholabusus (33%). Der Tumormarker AFP hatte nur eine begrenzte Sensitivität. 71% der Patienten hatten AFP-Werte im normalen oder unspezifisch erhöhten Bereich unter 200 ng/ml.

Im Vergleich der interventionellen Therapien hat sich das Afterloading als sehr gute Therapiealternative gezeigt. So betrug das mediane Überleben der alleinig mit AL therapierten Patienten 42 Monate und war damit der TACE überlegen (medianes



Überleben 30 Monate). Bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die mit beiden Therapien behandelt wurden, betrug das mediane Überleben sogar 72 Monate.

Die lokale Tumorkontrolle betrug in der Afterloading-Gruppe 98% (versus 80% bei TACE) und es reichten im Mittel 1,7 Therapiesitzungen (3 bei TACE) um das HCC effektiv zu behandeln. In unserer Studie zeigten Patienten, die mit einer TACE behandelt wurden ca. 40% häufiger einen Progress des HCC. Im Median stellte sich dieser nach 11 Monaten (TACE), 27 Monaten (TACE+AL) bzw. 60 Monaten (AL) ein.

Als prognostische Parameter mit signifikantem Ergebnis in der multivariaten Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens haben sich der CLIP-Score (**p=0,024**), der OKUDA-Score (**p=0,003**) und die Anzahl der Läsionen (**p=0,019**) erwiesen. In der multivariaten Analyse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben war die durchgeführte Therapieform ein hochsignifikanter Parameter (**p=0,001**).

Der CLIP-Score ließ in unserem Patientenkollektiv die beste Vorhersage bezüglich des Überlebens zu. Zusammenfassend hat sich das Afterloading als eine wirksame Alternative gegenüber der standardisierten TACE erwiesen. Auch in der Kombination beider Therapieformen konnten in einer kleinen Patientengruppe sehr zufrieden stellende Ergebnisse erzielt werden.

Als bisher einzige systemische zur Verfügung stehende Therapie wurde zudem die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Sorafenib im Rahmen dieser Studie untersucht. Hierbei konnten 28 Patienten eingeschlossen werden. Die Patienten wurden im Median 18,5 Wochen mit der oral zu verabreichenden Medikation behandelt. Dabei ließ sich ein medianes Überleben von 11 Monaten und eine 1-Jahresüberlebensrate von 48% ermitteln. Allerdings fiel in unserer Untersuchung auch auf, dass die Nebenwirkungen von Sorafenib sehr ausgeprägt waren und oft ausschlaggebend für einen Therapieabbruch waren. Bei jedem fünften Patient wurde die Therapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils abgebrochen. Hierbei war vor allem das Hand-Fuß-Syndrom als schwerste Nebenwirkung ausschlaggebend. Die sehr häufigen Nebenwirkungen wie Leistungsschwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust waren in ihrer Kombination zumeist Grund für die Dosisreduktion auf 400mg/d (50% aller Patienten).

## Literaturverzeichnis

- 1 **Abou-Alfa GK**, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26):4293-300.
- 2 **Allgaier HP**, Becker G, Blum HE, et al. Das Hepatozelluläre Karzinom 1. Auflage-Bremen: Uni-Med, 2002.
- 3 **Allgaier HP**, Deibert P, Becker G, et al. Nichtchirurgische Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Med Welt* 2001; 52: 3–7.
- 4 **Allgaier HP**, Deibert P, Olschewski M, et al. Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection - a single-center analysis including 132 patients. *Int J Cancer* 1998; 79: 601-605.
- 5 **Avila MA**, Berasain C, Sangro B, et al. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25(27):3866-84.
- 6 **Beaugrand M**, N`Kontchou G, Seror O, et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (2): 201-211.
- 7 **Befeler AS**, Hayashi PH, Di Bisceglie AM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128:1752-1764.
- 8 **Bergk A**, Wieners G, Weich V, et al. CT-guided brachytherapy of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis – a novel therapeutic approach. *J Hepatol* 2005; 42:89.
- 9 **Bismuth H**, Fecteau A. Combination therapy in oncology--hepatocellular carcinoma. *Chirurg* 1998; 69:360–365.
- 10 **Blum HE**, Hopt UT. Hepatozelluläres Karzinom-Pathogenese und Problem der Multizentrität. *Chirurg* 2003; 74:709-716.
- 11 **Blum HE**. Hepatocellular Carcinoma: Therapy and prevention. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (47): 7391-7400.
- 12 **Bosch FX**, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19:271-285.
- 13 **Bosetti C**, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–145.
- 14 **Breedis C**, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969-977.

- 15 **Bronowicki JP**, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74:16-24.
- 16 **Bruix J**, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
- 17 **Bruix J**, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24.
- 18 **Bruix J**, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
- 19 **Calle EE**, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studies cohort of U.S. adults. *N Engl J. Med* 2003; 348: 1625-1638.
- 20 **Chen CJ**, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006; 295 (1): 65-73.
- 21 **Cheng AL**, Kang YK, Chen Z, et al. 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* 2009; 10:25–34.
- 22 **Chiaramonte M**, Stroffolini T, Stazi M, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *J Cancer* 1999; 85: 2132-37.
- 23 **Chiesa R**, Donato F, Tagger A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian Patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2000; 9: 213-16.
- 24 **CLIP** (The Cancer of the Liver Italian Program Investigators). A New Prognostic System for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 435 Patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-755.
- 25 **Covey AM**, Maluccio MA, Schubert J, et al.: Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 2006; 106: 2181.
- 26 **Curley SA**, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232:381–391.

- 27 **Davila J**, Morgan R, Shaib Y, et al. Diabetes and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based case-control study. *Gut* 2005; 54:533–539.
- 28 **Davila, JA**, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma : A population based study. *Gastroenterol* 127 (2004) 1372.
- 29 **Decaens T**, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761–1769.
- 30 **Dritschilo A**, Harter KW, Thomas D, et al. Intraoperative radiation therapy of hepatic metastases: technical aspects and report of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1007–1011.
- 31 **Ei-Serag HB**, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2462–2467.
- 32 **Ei-Serag HB**. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007; 37: 88-94.
- 33 **Ei-Serag HB**. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: 27-34.
- 34 **Giardina MG**, Matarazzo M, Morante R, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of patients with cirrhosis. *Cancer*. 1998; 83:2468-2474.
- 35 **Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire**. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995. 332: 1256–61.
- 36 **Hansler J**, Frieser M, Schaber S, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with a saline solution perfusion device: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 575-580.
- 37 **Hassan MM**, Hwang LY, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002; 36: 1206-1213.
- 38 **Holt RW**, Nauta RJ, Lee TC, et al. Intraoperative interstitial radiation therapy for hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1988; 54: 231–233.

- 39 **Huppert PE**, Viebahn R, Duda SH, et al. Interventionell- radiologische Therapieverfahren beim hepatozellulären Karzinom. Zentralbl Chir 1994; 119: 787-93.
- 40 **Kettenbach J**, Kostler W, Rucklinger E, et al. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 1537-1545.
- 41 **Kleber G**, Grothey A. Hepatozelluläres Karzinom - Epidemiologie, Labor und Prognose. Der Onkologe 2000; 6: 292-300.
- 42 **Lathia C**, Lettieri J, Cihon F, et al. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. Cancer Chemother Pharmacol 2006;57(5): 685-92.
- 43 **Lavanchy D**. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004; 11 (2):97-107.
- 44 **Lencioni R**, Allgaier HP, Cloni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003; 228: 235-240.
- 45 **Lencioni R**, Cioni D, Crocetti L, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: a state-of-the art. Liver Transpl 2004; 10: 91-97.
- 46 **Liu L**, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. Cancer Res 2006;66(24): 11851-8.
- 47 **Livraghi T**, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995; 197 (1): 101- 108.
- 48 **Livraghi T**, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 2000; 214: 761-768.
- 49 **Livraghi T**, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 1999; 210: 655-661.
- 50 **Livraghi T**, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 2003; 226:441– 451.

- 51 **Llovet J**, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl): LBA1.
- 52 **Llovet JM**, A. Burroughs J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907.
- 53 **Llovet JM**, Bruix J, Bru C. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-38.
- 54 **Llovet JM**, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008; 48(4): 1312-27.
- 55 **Llovet JM**, Fuster J, Bruix J, et al. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: 115-120.
- 56 **Llovet JM**, Real MI, Montan  X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002. 359: 1734–39.
- 57 **Lo CM**, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002. 35: 1164–71.
- 58 **Marelli L**, Stigliano R, Triantos C, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treatment Reviews* 2006; 32: 594-606.
- 59 **Marrero JA**, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41 (4): 707-715.
- 60 **Mazzaferro V**, Regalia E, Dociet R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
- 61 **Mels GC**, Leandro G, Scorpiniti A, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in a province of northern Italy: prevalence of the risk factors and incidence in the population. *Tumori* 1993; 79: 16-21.
- 62 **Ming L**, Thorgeirsson SS, Gail MH, et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36: 1214-1220.

- 63 **Mohnike K**, Wieners G, Schwartz F, et al. Computed Tomography–Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in Hepatocellular Carcinoma: Safety, Efficacy, and Effect on Survival. *International Journal of Radiation Oncology* 2009; 78: 172-179.
- 64 **Montalto G**, Cervello M, Giannitrapani L, et al. Epidemiology, risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 963: 13-20.
- 65 **Mori M**, Hara M, Wada I, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000; 151:131-139.
- 66 **Ni YH**, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med.* 2001; 135:796-800.
- 67 **Nissen NN**, Martin P, et al. Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *Clin Gastroenterol* 2002; 35: 79-85.
- 68 **Okuda K**, Ohtsuki T, Obata H, et al. Okuda score to predict survival in HCC. *Cancer* 1985; 56: 918-928
- 69 **Oliveri RS**, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3): CD004787.
- 70 **Parikh S**, Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med* 2007; 120: 194-202.
- 71 **Parkin DM**, Pisani P, Ferlay J, et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-841.
- 72 **Parkin DM**. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533–543.
- 73 **Pech M**, Wieners G, Kryza R, et al. CT-guided brachytherapy versus interstitial laser ablation of colorectal liver metastases: an intraindividual matched-pair analysis. *Strahlenther Onkol* 2008; 184:302-306.
- 74 **Pelletier G**, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998. 29: 129-34.

- 75 **Philip PA**, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6657-63.
- 76 **Poon RT**, Fan ST, Tsang FH, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466-486.
- 77 **Ricke J**, Wust P, Stohlmann A, et al. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: phase I-II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1496–1505.
- 78 **Ricke J**, Wust P, Werk M, et al. CT-guided brachytherapy of liver metastasis alone or in combination with laser-induced thermotherapy: safety and efficacy. *Radiology* 2002; 225:447.
- 79 **Ricke J**, Wust P, Wieners G, et al. CT-guided interstitial single-fraction brachytherapy of lung tumors: phase I results of a novel technique. *Chest* 2005; 127:2237–2242.
- 80 **Ricke J**, Wust P, Wieners G, et al. Liver malignancies: CT-guided interstitial brachytherapy in patients with unfavorable lesions for thermal ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:1279– 1286.
- 81 **Rossi S**, Buscarini L. Percutaneous ultrasoundguided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993; 8: 97-103.
- 82 **Rossi S**, Garbagnati F, Lencioni R et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumour blood supply. *Radiology* 2000; 217: 119-126.
- 83 **Sala M**, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. *Liver Transplantation* 2004; 10:4-9.
- 84 **Semela D**, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41(5):864-80.
- 85 **Sherman M**, Mazzaferro V, Amadori D, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma & vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial. *J Clin Oncol* 2008;26: (May 20 suppl; abstr 4584).



- 86 **Sherman M.** Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 143-154.
- 87 **Shin SW.** The Current Practice of Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Radiol.* 2009; 10:425-434.
- 88 **Spangenberg HC,** Thiemme R, Weizsäcker F, et al. Hepatozelluläres Karzinom. *Internist* 2004; 45:777–785.
- 89 **Spangenberg HC,** Zuber-Jerger I, Mohr L, et al. Diagnosis and treatment of a hepatocellular carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:368–378.
- 90 **Stuart K.** Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8:425.
- 91 **Talwalkar JA,** Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 126-132.
- 92 **Tateishi R,** et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54(3): 419-25.
- 93 **Thomas DS,** Nauta RJ, Rodgers JE, et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of a phase I–II trial. *Cancer* 1993; 71: 1977–1981.
- 94 **Trevisani F,** De Notariis S, Rossi C, et al. Randomized control trials on chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2001. 32: 383–89.
- 95 **Villa E,** Baldini GM, Pasquinelli C, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer* 1988; 62: 611-15.
- 96 **Wieners G,** Pech M, Rudzinska M, et al. CT- guided interstitial brachytherapy in the local treatment of extrahepatic, extrapulmonary secondary malignancies. *Eur Radiol* 2006; 16: 2586–2593.
- 97 **Wigmore SJ,** Redhead DN, Thomson BN, et al. Postchemoembolization syndrome – tumor necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003; 89: 1423.
- 98 **Wilhelm S,** Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5: 835-44.
- 99 **Wilhelm SM,** Carter C, Tang L, et al. 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* 2004; 64(19):7099-109.

- 100 **Yao FY**, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8:765– 774.
- 101 **Yu MC**, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S72-78.
- 102 **Yuen MF**, Ooi CG, Hui CK, et al. A pilot study of transcatheter arterial interferon embolization for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2776.
- 103 **Zuber-Jerger I**, Geissler M, Spangenberg HC, et al. Lokale Ablationsverfahren als Ergänzung der Therapie maligner Leberläsionen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 31-38.

## **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die am Zustandekommen meiner Dissertation beteiligt waren.

Besonders danke ich meinem „Doktorvater“ Herrn Prof. Dr. Thomas Berg, durch dessen konstruktive Kritik und Aufmunterung diese Arbeit in der vorliegenden Form überhaupt entstehen konnte.

Ich danke Frau Beate Schlosser, die mir während der gesamten Arbeit zur Seite gestanden ist und jederzeit eine Antwort für meine vielen Fragen hatte. Die Zusammenarbeit mit ihr bereitete mir große Freude und Ihrem steten Hinwirken habe ich viel zu verdanken.

Weiterhin möchte ich gerne meiner Familie danken und meinen Freunden, die mich in der Zeit immer wieder motiviert haben.

## Publikationsliste

- 1 **Benckert J**, Fiedler M, Schlosser B, Ricke J, Gebauer B, Hamm B, Schott E, Wiedenmann B, Berg T, High dose rate Brachytherapie als effektive lokalablative Therapie bei fortgeschrittenem Hepatozellulären Karzinom, DGVS Präsentation 16.09.2011.
- 2 **Benckert J**; Fiedler M; Schlosser B; Gebauer B; Ricke J; Schott E; Hamm B; Wiedenmann B; Berg T, High dose rate brachytherapy as an efficient and save interventional technique in treatment of advanced hepatocellular carcinoma, AASLD 2011, Poster #2126.