

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen Abteilung Innere Medizin I (Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten)

**Vergleichsanalyse von jüngeren vs. älteren Patienten
mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Therapie
mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib®**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Piontek, Pascal**

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. R. Plentz

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Nadalin

Tag der Disputation: 03.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
1 Einleitung.....	14
1.1 Epidemiologie des HCC.....	14
1.2 Ätiologie des HCC	14
1.3 Diagnostik des HCC	16
1.3.1 Überblick.....	16
1.3.2 Bildgebende Verfahren.....	16
1.3.2.1 Sonographie.....	19
1.3.2.2 MRT	20
1.3.2.3 CT	21
1.3.2.4 Standardisierte Bildinterpretation.....	22
1.3.3 Histologie	22
1.3.4 Tumormarker.....	23
1.4 Klassifizierungssysteme.....	24
1.5 Therapie	26
1.5.1 Kurative Therapieverfahren	26
1.5.1.1 Transplantation (TX).....	26
1.5.1.2 Resektion	27
1.5.1.3 Radiofrequenzablation (RFA)	28
1.5.1.4 Perkutane Ethanolinjektion (PEI).....	29
1.5.2 Palliative Therapieverfahren.....	29
1.5.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	29
1.5.2.2 Systemische Therapie mit Sorafenib	30
1.5.2.2.1 Pharmakodynamik und Zulassung.....	30
1.5.2.2.2 Indikation.....	33
1.5.2.2.3 Dosierung und Therapieregime	33
1.5.2.2.4 Nebenwirkungen	34
1.5.2.2.5 Therapiemonitoring.....	35
1.5.2.2.6 Therapie bei älteren Patienten.....	36
2 Zielsetzung	39

3	Patienten und Methoden	40
3.1	Datenerfassung	40
3.2	Patientendaten	41
3.3	Tumordaten	45
3.4	Bildgebung.....	45
3.5	Therapiedaten	47
	3.5.1 Therapie- und Dosisregime	47
	3.5.2 Kriterien Therapieabbruch	48
3.6	Labordaten	49
3.7	Endpunkte	52
	3.7.1 Nebenwirkungen	53
3.8	Statistik.....	55
	3.8.1 Allgemeine Statistik	55
	3.8.2 Unterschiede und Zusammenhänge absoluter Häufigkeiten.....	57
	3.8.3 Zentrale Tendenzen verbundener und unverbundener Stichproben	58
	3.8.4 Analyse von Zeitintervallen bis zu einem definierten Ereignis.....	58
	3.8.5 Prognostische Faktoren.....	59
4	Ergebnisse.....	60
4.1	Patienten	60
	4.1.1 Patientenalter und Geschlechterverteilung	60
	4.1.2 ECOG-Status	61
	4.1.2.1 ECOG-Status zu Therapiebeginn (Subgruppenanalyse)	61
	4.1.3 Nicht-leberspezifische Nebendiagnosen.....	61
	4.1.4 leberspezifische Nebendiagnosen und Lebererkrankungen	62
	4.1.4.1 leberspezifische Nebendiagnosen	62
	4.1.4.2 Lebererkrankungen	64
	4.1.4.3 Leberzirrhose	64
	4.1.4.3.1 Child-Pugh-Stadium und -score (Subgruppenanalyse)	65
	4.1.4.3.2 Child-Pugh-Stadium zu Therapiebeginn (Subgruppenanalyse)	65
	4.1.4.3.3 Child-Pugh-Stadium zu Therapieende (Subgruppenanalyse) ..	65
	4.1.4.3.4 Vergleich Child-Pugh-Score Therapiebeginn vs. Therapieende (Subgruppenanalyse)	66
4.2	Hepatozelluläres Karzinom	67

4.2.1	Histologie	67
4.2.2	Intrahepatische Tumorausbreitung	67
4.2.3	Fernmetastasierung	68
4.2.4	Behandlung vor Beginn der Sorafenib-Therapie	69
4.3	Sorafenib-Therapie	71
4.3.1	Applikationsdauer	71
4.3.2	Dosisregime	71
4.3.2.1	Startdosierung	71
4.3.2.2	Tagesdosis	72
4.3.2.3	Applikationsdosis	72
4.3.2.4	Tagesdosis bis 1. radiologischer Progress (Subgruppenanalyse)	74
4.3.3	Ursachen Therapieende	74
4.4	Laborwerte	75
4.4.1	AFP	75
4.4.2	Leukozyten	77
4.4.3	Neutrophile Granulozyten	78
4.4.4	CHE (Subgruppenanalyse)	80
4.4.5	Weitere Laborparameter	80
4.5	Endpunkte	81
4.5.1	Radiologisches Gesamtansprechen und Tumorkontroll-Rate (Subgruppenanalyse)	81
4.5.2	Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP) (Subgruppenanalyse)	83
4.5.2.1	Einflussfaktoren auf Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP)	84
4.5.2.1.1	Patientenalter	84
4.5.2.1.2	CP-Stadium	85
4.5.2.1.3	AFP	87
4.5.2.1.4	Durchschnittliche Tagesdosis 800,0 mg/Tag vs. < 800,0 mg/Tag	87
4.5.2.1.5	Weitere Einflussfaktoren	88
4.5.2.2	prognostische Bedeutung der Einflussfaktoren auf die Zeit bis zum 1. radiologischen Progress	92

4.5.3	Behandlungszeitraum.....	93
4.5.3.1	Einflussfaktoren auf den Behandlungszeitraum	93
4.5.3.1.1	Patientenalter	93
4.5.3.1.2	CP-Stadium (Subgruppenanalyse)	94
4.5.3.1.3	AFP	95
4.5.3.1.4	Durchschnittliche Tagesdosis 800,0 mg/Tag vs. < 800,0 mg/Tag	96
4.5.3.1.5	Weitere Faktoren.....	97
4.5.3.2	Prognostische Bedeutung der Einflussfaktoren auf den Behandlungszeitraum	101
4.5.4	Therapie-Compliance	103
4.5.4.1	Anzahl der Therapieunterbrechungen	103
4.5.4.2	Therapiefreie Zeit	105
4.5.4.3	Dosismodifikation unter Therapie	105
4.5.4.3.1	Zeit bis Dosisreduktion oder Therapiepause bei Patienten mit Startdosis 800,0 mg/Tag (Subgruppenanalyse)	105
4.5.4.3.2	Zeit bis maximale Dosierung von 800,0 mg/Tag bei Patienten mit Startdosis < 800,0 mg/Tag (Subgruppenanalyse)	106
4.5.5	Nebenwirkungen	107
4.5.5.1	Schwere Nebenwirkungen.....	108
4.5.5.1.1	Schwere Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Patientenalters (Subgruppenanalyse)	110
5	Diskussion.....	112
5.1	Diskussion Studien-Design	113
5.2	Diskussion Patienten-Daten.....	114
5.2.1	Patientenalter und Geschlechterverteilung	114
5.2.2	Diskussion ECOG-Status und nicht-leberspezifische Nebendiagnosen	116
5.2.3	Diskussion leberspezifische Nebendiagnosen, Leberzirrhose und CP-Stadium	120
5.2.3.1	Diskussion HCV- und HBV-Infektion.....	120
5.2.3.2	Diskussion Leberzirrhose und CP-Stadium	121
5.3	Diskussion Daten Hepatozelluläres Karzinom.....	123
5.3.1	Histologie, intrahepatische Tumorausbreitung und Fernmetastasierung	123

5.3.2	Vorbehandlung	125
5.4	Diskussion Daten Sorafenib-Therapie.....	128
5.4.1	Diskussion Applikationsdauer.....	128
5.4.2	Diskussion Startdosis und Applikationsdosis	129
5.4.3	Diskussion Ursachen Therapieende	131
5.5	Diskussion Laborwerte.....	135
5.5.1	Diskussion AFP	135
5.5.2	Diskussion Albumin, Gesamtbilirubin und Quick-Wert	135
5.6	Diskussion Endpunkte	136
5.6.1	Diskussion radiologisches Gesamtansprechen und Tumorkontroll-Rate	136
5.6.2	Diskussion Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP) und Gesamtbehandlungszeit (OS).....	138
5.6.2.1	Diskussion Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP)	138
5.6.3	Diskussion OS.....	139
5.6.4	Diskussion Therapiecompliance	141
5.6.4.1	Diskussion Therapieunterbrechungen und Dosismodifikation	141
5.6.5	Diskussion Nebenwirkungen	143
5.7	Schlussfolgerung	146
6	Zusammenfassung	147
7	Literaturverzeichnis.....	150
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	160
9	Veröffentlichungen	161
10	Danksagungen	162

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Wash-in, wash-out Phänomen HCC	18
Abb. 2. BCLC-Klassifikation	25
Abb. 3. Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben SHARP-Studie.....	32
Abb. 4. Studien-Design	40
Abb. 5. Kaplan-Meier-Analyse TTP und Patientenalter	85
Abb. 6. Kaplan-Meier-Analyse TTP und CP-Stadium.....	86
Abb. 7. Kaplan-Meier-Analyse TTP und Tagesdosis.....	88
Abb. 8. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und Patientenalter	94
Abb. 9. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und CP-Stadium	95
Abb. 10. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und Tagesdosis	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Child-Pugh-Klassifikation.....	26
Tabelle 2. ECOG-Performance-Status	42
Tabelle 3. Nebendiagnosen und Lebererkrankungen.....	43
Tabelle 4. RECIST-Kriterien	46
Tabelle 5. Zeitraum- und Dosis-Berechnungen	48
Tabelle 6. Abbruchkriterien.....	49
Tabelle 7. Laborparameter	50
Tabelle 8. Werte-Imputation	51
Tabelle 9. Erfasste Nebenwirkungen.....	54
Tabelle 10. Übersicht verwendeter statistischer Methoden	56
Tabelle 11. Basisdaten zu Therapiebeginn	62
Tabelle 12. Leberstatus vor Therapiebeginn	63
Tabelle 13. Vergleich Child-Pugh-Stadium und -punktwert (Subgruppe)	66
Tabelle 14. Tumordaten vor Sorafenib-Therapie.....	70
Tabelle 15. Dosisregime.....	73
Tabelle 16. Ursachen Therapieende	75
Tabelle 17. Labordaten 1	76
Tabelle 18. Labordaten 2	79
Tabelle 19. Tumoransprechen.....	82
Tabelle 20. Kaplan-Meier-Analysen der progressionsfreien Behandlungszeit..	89
Tabelle 21. Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtbehandlungszeit.....	98
Tabelle 22. Uni- und multivariate Analyse prognostischer Faktoren.....	102
Tabelle 23. Therapie-Compliance	104
Tabelle 24. Nebenwirkungen im Vergleich	108

Tabelle 25. Übersicht Studien	112
Tabelle 26. Basisdaten Studien.....	118
Tabelle 27. Tumordaten	127
Tabelle 28. Studienvergleich Dosis-Regime und Therapieende durch NW	133
Tabelle 29. Studienvergleich Endpunkte	144

Abkürzungsverzeichnis

a	Annus/ Jahr(e)
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	α -Fetoprotein
AP-Intervall	Applikations-Intervall
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
AZ	Allgemeinzustand
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BRD	Bundesrepublik Deutschland
C°	Grad Celcius
ca	circa
CCC	Cholangiozellulärem Karzinom
CCC	Comprehensive Cancer Center
CE-CT	Kontrastmittelgestützte Computertomographie
CE-MRT	Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztompgraphie
CE-US	Dynamisch kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CHE	Cholinesterase
CI	Konfidenzintervall
CP	Child Pugh
cTACE	Konventionelle TACE
c-kit	stem cell growth factor
CR	Complete Response
CRP	c-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCE-MRT	dynamische kontrastmittelverstärkte MRT
DCP	Des-Gamma-Carboxyprothrombin
DEB-TACE	Drug-eluting beat-TACE
DECT	Dual-Energy CT
d	Day/Tag(e)
df	Freiheitsgrad (in Kreuztabellen)
dl	Deziliter
DWI	Diffusionsgewichtete MRT
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
ERK	extracellular signal-related kinase
Flt-3	Fms-like tyrosine kinase-3
Ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIDEON	Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (auch Aspartat-Aminotransferase; AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (auch Alanin-

	Aminotransferase; ALT)
Hb	Hämoglobin
h (t)	Hazard (Zeit)
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HR	Hazard Ratio
HWZ	Halbwertszeit
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10 C22.0	ICD-10 Codierung für Leberzellkarzinom
INR	International Normalized Ratio
JSH	Japan Society of Hepatology
kHz	Kilohertz
KM	Kontrastmittel
kU	Kilo-Units
l	Liter
LI-RADS	Liver Imaging-Reporting and Data System
Max.	Maximum
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase kinase
mg	Milligram
Min.	Minimum
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NW	Nebenwirkung
od.	oder
OS	Overall survival (hier Gesamtbehandlungszeitraum)
p	p-Wert
p _a	p-Wert aus Berechnung Fischer Exakt Test
p _b	p-Wert aus Berechnung Chi ² -Test mit Korrektur nach Yates
p _c	p-Wert aus Berechnung Chi ² -Test
p _d	p-Wert aus Berechnung Mann-Whitney-U-Test
p _e	p-Wert aus Berechnung Wilcoxon-Test
p _f	p-Wert aus Berechnung Log-rank-Test
p _g	p-Wert aus Berechnung Breslow-Test
p _h	p-Wert aus univariater Cox-Regressionsanalyse
p _i	p-Wert aus multivariater Cox-Regressionsanalyse
PBC	Primär biliäre Cholangitis
P-Intervall	Pausen-Intervall
PD	Progressive Disease
PDFGB	platelet derived growth factor B
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PR	Partial Response

PST	Performance Status (Eastern Co-operative Oncology Group)
r	Effektstärke
Raf	Rapidly accelerated fibrosarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RFA	Radiofrequenzablation
RTK	Rezeptortyrosinkinase
s	Sekunde
SD	Stable Disease
SHARP	Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t	Time/Zeit
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TGF- α	transforming growth factor - α
TNM	Tumor Node Metastasis
TTP	Time to Progression (hier: Zeitraum bis zum 1. radiologischen Progress)
TX	Transplantation
U	Unit
u.	und
US	Ultraschall
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
$\mu\text{g/l}$	Mikrogramm/Liter
VEGF	vascular endothelial growth factor
VPCT	Volumen-Perfusions-CT
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z	Z-Wert (z-standartisierte U-Wert)
z.B.	Zum Beispiel
-	Keine Berechnung/ Angabe
<	kleiner als
>	größer als
\leq	kleiner/gleich als
\geq	größer/gleich als
\bar{x}	Mittelwert

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des HCC

Primärer Leberkrebs gehört zu den Malignomen des Menschen, die mit einer hohen Mortalitätsrate einhergehen (Mittal and El-Serag, 2013). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Torre et al., 2015). Im Jahr 2012 rangierte primärer Leberkrebs mit einer Inzidenz von ca. 782000 Neuerkrankungen weltweit (World Health Organization) an 7. Stelle der häufigsten Tumorentitäten (World Health Organization). Die höchsten Inzidenzraten wurden dabei u.a. in Ost-, und Süd-Ost-Asien registriert (World Health Organization). Mit ca. 745000 Sterbefällen stand primärer Leberkrebs an 2. Stelle der tumorbedingten Mortalität weltweit (World Health Organization). Mehr als 50,0 % der weltweiten Leberkrebsfälle betreffen China (Petrick et al., 2016).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC), macht ca. 70,0 % – 90,0 % der unterschiedlichen Tumorentitäten des weltweiten primären Leberkrebses aus (Torre et al., 2015). In westlichen Ländern konnte in den vergangenen 2 Jahrzehnten eine steigende Inzidenz registriert werden (El-Serag et al., 2003).

Aktuelle Daten aus dem Jahr 2013 dokumentieren eine altersstandardisierte HCC-Inzidenz für Deutschland von ca. 7,41 Fällen/100000 Einwohnern bei den Männern und ca. 1,85 Fällen/100000 Einwohnern bei den Frauen (Robert Koch-Institut, 2016a). Das HCC tritt selten vor dem 40. Lebensjahr auf, wobei ein Erkrankungsgipfel um das 70. Lebensjahr beobachtet wird (El-Serag, 2011). Angaben zur 5-Jahres-Überlebensrate variieren je nach Literatur. Manche Autoren nennen eine 5-Jahres-Überlebensrate für Europa von ca. 10,0 % (De Angelis et al., 2014), Andere (Bruix and Sherman, 2011, Llovet et al., 2003) beschreiben Werte in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes des HCC von 0,0 % – 10,0 % (Diagnose nach Symptomanifestation) bzw. mehr als 50,0 % (Diagnose im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen).

1.2 Ätiologie des HCC

Das HCC entsteht durch eine Schädigung und Entartung der Hepatozyten. Je nach Ätiologie kann dabei ein direkter karzinogener Effekt auf die Hepatozyten

und/oder eine chronische Schädigung des Leberparenchyms mit Entwicklung einer Leberzirrhose dem HCC zu Grunde liegen (Nault, 2014). Im internationalen Vergleich bestehen regionale und ethnische Unterschiede in den dominierenden Ätiologien für ein HCC (El-Serag, 2011).

Bei einem Großteil der HCC-Patienten entwickelt sich der Tumor auf dem Boden einer Leberzirrhose (Nault, 2014, Pocha et al., 2015). Als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer Leberzirrhose gelten dabei die viralen Hepatitiden B (HBV) und C (HCV), übermäßiger Alkoholkonsum und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) sowie deren begünstigende Co-Faktoren wie u.a. das metabolische Syndrom. Eine direkt karzinogene Wirkung auf Hepatozyten als Ursache für ein HCC ist für die Hepatitis-B-Infektion nachgewiesen (Nault, 2014). Auch für das Mykotoxin Aflatoxin B₁, aus der Gruppe der Aflatoxine, ist in Verbindung mit einer HBV-Infektion dieses Potential beschrieben (Bressac et al., 1991). Ein direkt schädigender Effekt wird in anderen Arbeiten auch für die HCV-Infektion (Lemon and McGivern, 2012, Bartosch et al., 2009) und die NASH diskutiert (Starley et al., 2010).

Seltenere Ursachen für die Entwicklung eines HCC können unter anderem eine primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitiden oder Stoffwechselstörungen wie der Morbus Wilson oder eine Hämochromatose (Bartosch et al., 2009) sein (Nault, 2014).

Weltweit unterscheiden sich die führenden Ursachen eines HCC in Abhängigkeit der Region. In Europa (Mittal and El-Serag, 2013), den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) (Mittal and El-Serag, 2013, Lemon and McGivern, 2012) und Japan (Llovet et al., 2003, Lemon and McGivern, 2012) gilt eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus als Hauptrisikofaktor, aber auch Alkoholabusus (El-Serag, 2011, Mittal and El-Serag, 2013, Llovet et al., 2003) und das metabolische Syndrom (Torre et al., 2015) spielen in der westlichen Welt eine Rolle. Aktuell sind in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) die häufigsten Risikofaktoren die chronische HCV-Infektion und Alkoholabusus (Greten et al., 2013). Für Asien (Torre et al., 2015, Llovet et al., 2003), zum Beispiel Ost- oder Süd-Ost-Asien (Kew, 2014, Mittal and El-Serag, 2013, El-

Serag, 2011) und Afrika (Llovet et al., 2003, Torre et al., 2015, Kew, 2014, Mittal and El-Serag, 2013, El-Serag, 2011) hat die HBV-Infektion die größte Relevanz. In diesen Ländern ist aber auch das Mykotoxin Aflatoxin B1 von Bedeutung (Llovet et al., 2003, Nault, 2014).

1.3 Diagnostik des HCC

1.3.1 Überblick

Dank des stetigen Fortschritts in Medizintechnik und molekularer Forschung stehen heute viele verschiedene diagnostische Verfahren zur Detektion eines HCC zur Verfügung. Die diagnostischen Möglichkeiten umfassen dabei invasive und nicht-invasive Verfahren und zeichnen sich durch ihre individuellen Vor- und Nachteile aus. Bildgebende Verfahren, aber auch histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen sowie die Bestimmung von Tumormarkern sind Gegenstand der aktuellen klinischen diagnostischen Praxis (Greten et al., 2013). In Anlehnung an Leitlinien zur Diagnostik des HCC (Kudo et al., 2014, Greten et al., 2013, 2012, Bruix and Sherman, 2011, Omata et al., 2010) finden diese Methoden Anwendung u.a. in der Früherkennung, dem Staging und Grading, der Umfelddiagnostik und der Verlaufsbeurteilung des HCC. In Deutschland bietet die S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms", Version 1.0, Mai 2013 (Greten et al., 2013) eine Basis für ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit HCC.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

Zur Diagnostik des HCC stehen unter anderem Verfahren mit Kontrastmittel (KM) wie der dynamische kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CE-US), die kontrastmittelgestützte Computertomographie (CE-CT) oder die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (CE-MRT) zur Verfügung (Schraml et al., 2015, Kudo et al., 2014, Greten et al., 2013, 2012, Bruix and Sherman, 2011, Omata et al., 2010).

In den KM-gestützten Verfahren kann ein HCC durch sein typisches Perfusionsverhalten (Schraml et al., 2015, Kudo et al., 2014, Greten et al., 2013, 2012, Bruix and Sherman, 2011, Omata et al., 2010) ab einer Größe von

circa 1 Zentimeter (Greten et al., 2013) nachgewiesen werden (s. Abbildung 1, S. 18). Als pathophysiologischer Hintergrund für dieses charakteristische Verhalten wird eine mit der TumorgroÙe (Greten et al., 2013, Yamamoto et al., 2001) und -entdifferenzierung (Greten et al., 2013) zunehmende arterielle Blutversorgung (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013) des malignen Gewebes angenommen. Allerdings ist zu beachten, dass bei sehr frÙhen HCC, das klassische Perfusionsverhalten auch fehlen kann (Sherman, 2010, Bartolozzi et al., 2013) und etwa nur $\frac{2}{3}$ der Läsionen das typische KM-Verhalten zeigen (Bargellini et al., 2014). Ebenso können auch andere benigne und maligne Lebertumoren aufgrund einer ausgeprägten arteriellen Hypervaskularisation dieses Perfusionsverhalten aufweisen (Schraml et al., 2015, Bartolozzi et al., 2013).

Das als "wash-in wash-out-Phänomen" bezeichnete typische Perfusionsverhalten beschreibt die zeitliche Abfolge und radiologische Darstellung der KM-Aufnahme von Tumorgewebe und tumorfreiem Leberparenchym nach der KM-Applikation (Schraml et al., 2015). Dabei kommt es in der sogenannten "arteriell-dominanten Phase" 15–20 Sekunden (s) nach KM-Gabe (Greten et al., 2013) zu einer verstärkten KM-Aufnahme des HCC ("Hyperenhancement" / "wash-in") (Schraml et al., 2015). In der portalvenösen (25–50 s nach KM-Gabe) beziehungsweise spät-parenchymatösen Phase (60–180s nach KM-Gabe) (Greten et al., 2013) stellt sich das arteriell versorgte HCC mit geringerer KM-Aufnahme im Vergleich zum umgebenden, normalen Leberparenchym dar ("wash-out") (Schraml et al., 2015). Dieser Effekt beruht auf der überwiegend portalvenösen Perfusion des Leberparenchyms, das aufgrund der KM-Rezirkulation eine erhöhte Kontrastmittelkonzentration aufweist (Schraml et al., 2015).

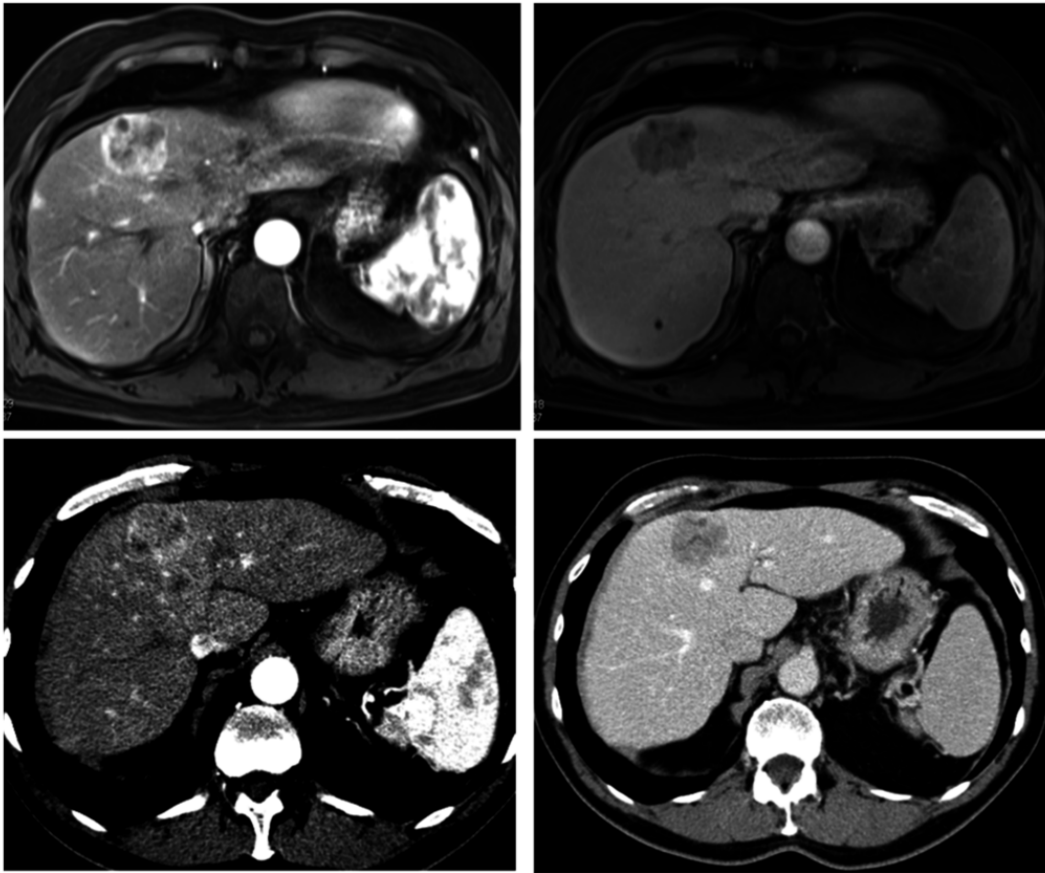


Abb. 1. Wash-in, wash-out Phänomen HCC: HCC im rechten Leberlappen eines 76- jährigen Patienten. Typisches Perfusionsverhalten in MRT (Magnetresonanztomographie) (oberer Reihe) und CT (Computertomographie) (untere Reihe) mit arterieller Phase (links) und venöser Phase (rechts), aus(Schraml et al., 2015).

Bota et al. veranschaulichen in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2012 (Bota et al., 2012), dass sich Leitlinien internationaler Fachgesellschaften zur bildgebenden Diagnostik beim HCC in einigen Faktoren voneinander differenzieren. Während bei den Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver (EASL) die Tumorgröße den Ausgangspunkt des diagnostischen Algorithmus bildet, steht bei der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) und der Japan Society of Hepatology (JSH) der Status der Tumor-Vaskularisation in der arteriellen Phase im Vordergrund (Bota et al., 2012). AASLD und EASL fordern ein 4-Phasen-CT und/oder eine dynamische CE-MRT zur Diagnostik bei Patienten mit Leberzirrhose (2012) und/oder

chronischer Hepatitis B (Bruix and Sherman, 2011). Im Gegensatz dazu akzeptieren die APASL und die JSH auch die Anwendung von CE-US (Kudo et al., 2014, Omata et al., 2010). Unterschiedliche Standpunkte werden auch bei der Auswahl des zu applizierenden Kontrastmittels vertreten (Bota et al., 2012).

Entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (Greten et al., 2013) können CE-US, CE-MRT und CE-CT als primäre bildgebende Verfahren zur Diagnostik des HCC eingesetzt werden. Als 2. alternative Bildgebung sind alle 3 Verfahren ebenfalls indiziert

- bei Läsionen $\geq 2,0$ cm ohne typischem KM-Verhalten in der primären Bildgebung
- bei Läsionen $< 2,0$ cm mit nicht wegweisendem Histologiebefund
- bei Läsionen von 1,0–2,0 cm Größe, die einer Biopsie nicht zugänglich sind

1.3.2.1 Sonographie

Die Sonographie (US) stellt ein breit verfügbares, nicht-invasives Verfahren in der medizinischen Diagnostik dar. Vorteile sind neben den geringen Kosten eine gute Patienten-Compliance und die fehlende Strahlenbelastung. Diagnostische Einschränkungen können durch die Patientenkonstitution, die Untersucherabhängigkeit und den technischen Standard des Gerätes bedingt sein. In der deutschen S3-Leitlinie ist die Sonographie in der Früherkennung und Diagnostik fest etabliert (Greten et al., 2013).

Maßnahmen zur Früherkennung sollten demnach bei allen Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und Fettleberhepatitis getroffen werden (Greten et al., 2013). Ein Untersuchungsintervall von 6 Monaten wird empfohlen (Singal et al., 2009, Greten et al., 2013). Daten zur Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung differieren aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns deutlich. In Übersichtsarbeiten variierte die Sensitivität zwischen 58,0 %–89,0 % (Bolondi, 2003) beziehungsweise 63,0 % und 94,0 % (Singal et al., 2009), die Spezifität lag bei $> 90,0$ % (Singal et al., 2009, Bolondi, 2003).

Bei der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms mittels CE-US ist zu beachten, dass eine Differenzierung zwischen HCC und Cholangiozellulärem Karzinom (CCC) in einer zirrhotischen Leber schwierig sein kann (Vilana et al., 2010, Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013). Ursache hierfür ist die längere Verweildauer des Ultraschallkontrastmittels in der Blutbahn, was ebenfalls zu einem "wash-in wash-out-Phänomen" beim CCC führen kann (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013).

1.3.2.2 MRT

In verschiedenen Übersichtsarbeiten konnte eine diagnostische Überlegenheit der MRT gegenüber der CT in der Detektion eines HCC gezeigt werden (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013). Die Sensitivität lag dabei zwischen 79,0 %–91,0 % (für MRT) vs. 72,0 %–81,0 % (für CT), bei einer Spezifität von 95,0 % (MRT) und 93,0 % (CT) (Schraml et al., 2015, Hwang et al., 2015, Chen et al., 2013). Internationale Leitlinien geben aber keiner der beiden Techniken den Vorzug (Bargellini et al., 2014). In der nativen MRT gelten ein T1-hyperintenses Signal bzw. ein hypo- oder isointenses Signal in der T2-Aufnahme als hochverdächtig für ein HCC. Bei KM-Applikation spricht das typische Kontrastmittelverhalten bei Läsionen > 1,0 cm für das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (Greten et al., 2013). Bei den Kontrastmitteln kann man extrazelluläre von leberspezifischen Kontrastmitteln unterscheiden (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013, Bargellini et al., 2014).

Spezielle MRT-Verfahren könnten in Zukunft eine noch differenziertere Diagnostik von malignomsuspekten Leberveränderungen ermöglichen. Das Verfahren der diffusionsgewichteten MRT (DWI) basiert auf der Messung von Unterschieden im Diffusionsverhalten von Wassermolekülen. Das Diffusionsverhalten ist u.a. von der Zelldichte und der Integrität der Zellmembran abhängig (Schraml et al., 2015, Koh and Collins, 2007), wobei Veränderungen bei zunehmender Differenzierung des Gewebes bzw. bei strukturellen oder zellulären Atypien auftreten können (Schraml et al., 2015, Coleman, 2003). Dabei führen die oben beschriebenen Veränderungen zu einem eingeschränkten Diffusionsverhalten, welches als Parameter für das

maligne Potenzial eines Gewebes oder dessen Grad der Differenzierung herangezogen werden kann (Schraml et al., 2015, Lim, 2014, Bargellini et al., 2014).

Mit der Technik der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT (DCE-MRT) lässt sich das pharmakokinetische Verhalten eines Gewebes charakterisieren (Schraml et al., 2015, Hsu et al., 2012, Materne et al., 2002). So konnten zum Beispiel verschiedene Autoren zeigen, dass mit diesem Verfahren Aussagen über das Therapieansprechen (Schraml et al., 2015, Yopp et al., 2011) oder das klinische Outcome (Schraml et al., 2015, Hsu et al., 2012, Hsu et al., 2011) von HCC-Patienten unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie möglich sind.

1.3.2.3 CT

Im Vergleich mit der MRT und dem US ist die CT am wenigsten von der Patienten-Compliance abhängig und stellt ein breit verfügbares, diagnostisches Verfahren dar. Moderne 4-dimensionale Geräte zeigen neben der 3D-Bilddarstellung auch die Dynamik von appliziertem Kontrastmittel im zeitlichen Verlauf (Schraml et al., 2015). Bei dem verwendeten KM handelt es sich um extrazelluläres, jodhaltiges KM (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013).

Für die Diagnostik des HCC sind 4 verschiedene Phasen der CT-Bildgebung nötig. Ein initiales Nativbild dient der Detektion von hyperdensen Arealen, die z.B. durch Blutungen, Embolise (Schraml et al., 2015, Greten et al., 2013, Iannaccone et al., 2005) oder Verkalkungen (Greten et al., 2013) entstehen können. Einer späteren Fehlinterpretation dieser Areale, im Sinne von falsch positiven hyperdensen Signalen in der spät-arteriellen Phase, kann so vorgebeugt werden (Schraml et al., 2015, Iannaccone et al., 2005). Die spät-arterielle Phase kann u.a. gut vaskularisierte HCC detektieren. Sie ist durch die Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) der Leberarterien und die beginnende KM-Anreicherung der Pfortader gekennzeichnet (Schraml et al., 2015, Kim et al., 2006). Die portalvenöse Phase und die Gleichgewichtsphase bieten sich zur Abgrenzung eines HCC von anderen Malformationen, wie z.B. einer arterio-portalen Shuntverbindung an. In diesen beiden Phasen kommt es

zu einem Enhancement der Portalvene und der Lebervenen (Schraml et al., 2015, Kopp et al., 2002).

Spezifischere CT-Verfahren wie z.B. das Dual-Energy CT (DECT) oder das Volumen-Perfusions-CT (VPCT) sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Diese Verfahren könnten z.B. im Bereich der Detektion kleiner Läsionen (Bargellini et al., 2014), bei der Malignitätsbestimmung, der Überprüfung des Therapieansprechens oder der Beurteilung der Tumervaskularisation Anwendung finden (Schraml et al., 2015, Bargellini et al., 2014, Dai et al., 2013, Lv et al., 2011).

1.3.2.4 Standardisierte Bildinterpretation

Ein Problem der radiologischen Diagnostik des HCC stellt die untersucherabhängige Variabilität der Befundung des gewonnenen MRT- oder CT-Bildmaterials dar. Mit dem Ziel einer standardisierten Bildinterpretation bei Risikopatienten wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Klassifizierungssysteme wie z.B. das LI-RADS (Liver Imaging-Reporting and Data System) entwickelt (Bargellini et al., 2014, Schraml et al., 2015, Mitchell et al., 2015). Die Praktikabilität dieses Systems ist u.a. noch Gegenstand der Forschung (Darnell et al., 2015).

1.3.3 Histologie

Für eine detaillierte histopathologische Untersuchung von Lebergewebe bieten sich sowohl bioptisch gewonnene Gewebeproben als auch Gewebe aus einem Leberteileresektat oder Leberexplantat an. Eine Leberbiopsie soll nur dann erfolgen, wenn die gewonnenen Befunde Einfluss auf das Therapievorgehen haben können (Greten et al., 2013). In diesem Zusammenhang ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung bei malignomverdächtigen Leberrundherden mit unspezifischem Kontrastmittel-Verhalten in CE-US oder CE-MRT/CE-CT sowie eine Biopsie zur Typisierung eines Lebertumors mit noch unbekannter Entität sinnvoll (Greten et al., 2013). Auch der Einfluss der HCC-Unterformen auf die zeitliche Prognose der Erkrankung (Jernigan et al., 2015, Greten et al., 2013)

können eine Biopsie mit dem Ziel der Subtypisierung eines HCC rechtfertigen (Greten et al., 2013).

Die makro- und mikroskopische Exploration eines Leberresektats oder Explantats kann der Planung des weiteren Therapieregimes und der Beurteilung von Qualitätsstandards dienen. Relevante Faktoren der Gewebeuntersuchung umfassen dabei die Tumorausdehnung (Staging) nach aktueller TNM (Tumor Node Metastasis)-Klassifikation, die Tumor-Typisierung (Typing), den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading), die räumliche Beziehung zwischen Tumor und Resektionsrand (R-Klassifikation) und den Status des nicht tumorös veränderten Lebergewebes (Greten et al., 2013).

Auch immunhistochemische Verfahren haben in der Diagnostik des HCC Einzug gehalten (Greten et al., 2013). So kann die Differenzierung eines HCC von anderen primären Lebertumoren, wie z.B. einem soliden intrahepatischen Cholangiokarzinom, durch typische cholangiozelluläre Marker wie z.B. Ca 19-9 und K19 unterstützt werden (Greten et al., 2013). HepPar-1 kann als Marker für einen hepatischen Ursprung herangezogen werden (Ibrahim and Abdel-Raouf, 2015) und bei der Unterscheidung von Lebermetastasen z.B. eines neuroendokrinen Tumors, eines Mamma- oder nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms von einem HCC hilfreich sein (Greten et al., 2013).

1.3.4 Tumormarker

Auf ihre Eignung hin als Tumormarker für das HCC, wurden bisher verschiedene Serummarker, wie z.B. Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP), α -Fukosidase, Glypikan 3 oder α -Fetoprotein (AFP), in unterschiedlichen Studiendesigns untersucht (Marrero et al., 2003, Sauzay et al., 2016, Greten et al., 2013, Song et al., 2016). In Anlehnung an internationale Leitlinien sowie die deutsche S-3 Leitlinie wird aktuell jedoch nur das AFP als klinisch relevant eingestuft und kann als prognostischer Marker oder zur Verlaufsbeurteilung nach Therapiebeginn, z.B. mit Thyrosinkinase-Inhibitoren (Personeni et al., 2012, Nakazawa et al., 2013) herangezogen werden (Greten et al., 2013). Als

Screening-Parameter oder als diagnostisches Kriterium wird die AFP-Bestimmung in westlichen Leitlinien nicht mehr empfohlen (Song et al., 2016, Greten et al., 2013).

AFP ist ein Glykoprotein, das bei einem gesunden Erwachsenen (ausgenommen gesunde schwangere Frauen) normalerweise nicht nachweisbar ist (Peng et al., 2004, Kondo et al., 2015). Bisher sind 3 AFP-Unterformen bekannt, die Halbwertszeit (HWZ) im Blut beträgt ca. 4,0 Tage. Die Ursache für möglicherweise erhöhte AFP-Serumwerte bei einem HCC ist bisher nicht vollständig geklärt. Ein Schwellenwert im Blut von 20,0 ng/ml wird als pathologisch gewertet, Blutwerte von > 400,0 ng/ml gelten als verdächtig für ein HCC (Sauzay et al., 2016). Verschiedene Studien zeigen, dass ein erhöhter AFP-Wert mit der Tumorgröße, der Zelldifferenzierung, der Gefäßinvasion (Liu et al., 2013, Peng et al., 2004), der Metastasierung (Lu et al., 2016) sowie dem Tumorprogress assoziiert und von prognostischer Relevanz (Peng et al., 2004) sein kann. Von großer Bedeutung ist, dass gesteigerte AFP-Werte auch bei anderen Erkrankungen, z.B. nicht-seminösem Hodenkrebs, Hepatitis, Leberfibrose (Nakao and Ichikawa, 2013), intrahepatischem Cholangiozellulärem Karzinom, Lebermetastasen intestinaler Malignome (Greten et al., 2013) oder neurodegenerativen Krankheiten (Schieving et al., 2014), nachgewiesen werden können.

1.4 Klassifizierungssysteme

Die Einteilung des HCC in unterschiedliche Schweregrade hat u.a. die Intention, dem Patienten standardisiert spezifische Therapieoptionen zu empfehlen und ggf. die Krankheitsprognose einzuschätzen.

Neben anderen Klassifizierungssystemen (Kitai et al., 2008, Leung et al., 2002, Chevret et al., 1999, 1998, Adhoute et al., 2016) für das HCC hat sich in Europa die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation (Llovet et al., 1999, Adhoute et al., 2016) bewährt (s. Abbildung 2, S. 25). Das System wurde 1999 eingeführt, in diversen Studien (Marrero et al., 2005, Cillo et al., 2006, Guglielmi et al., 2008) mehrfach untersucht und stetig weiterentwickelt (2012).

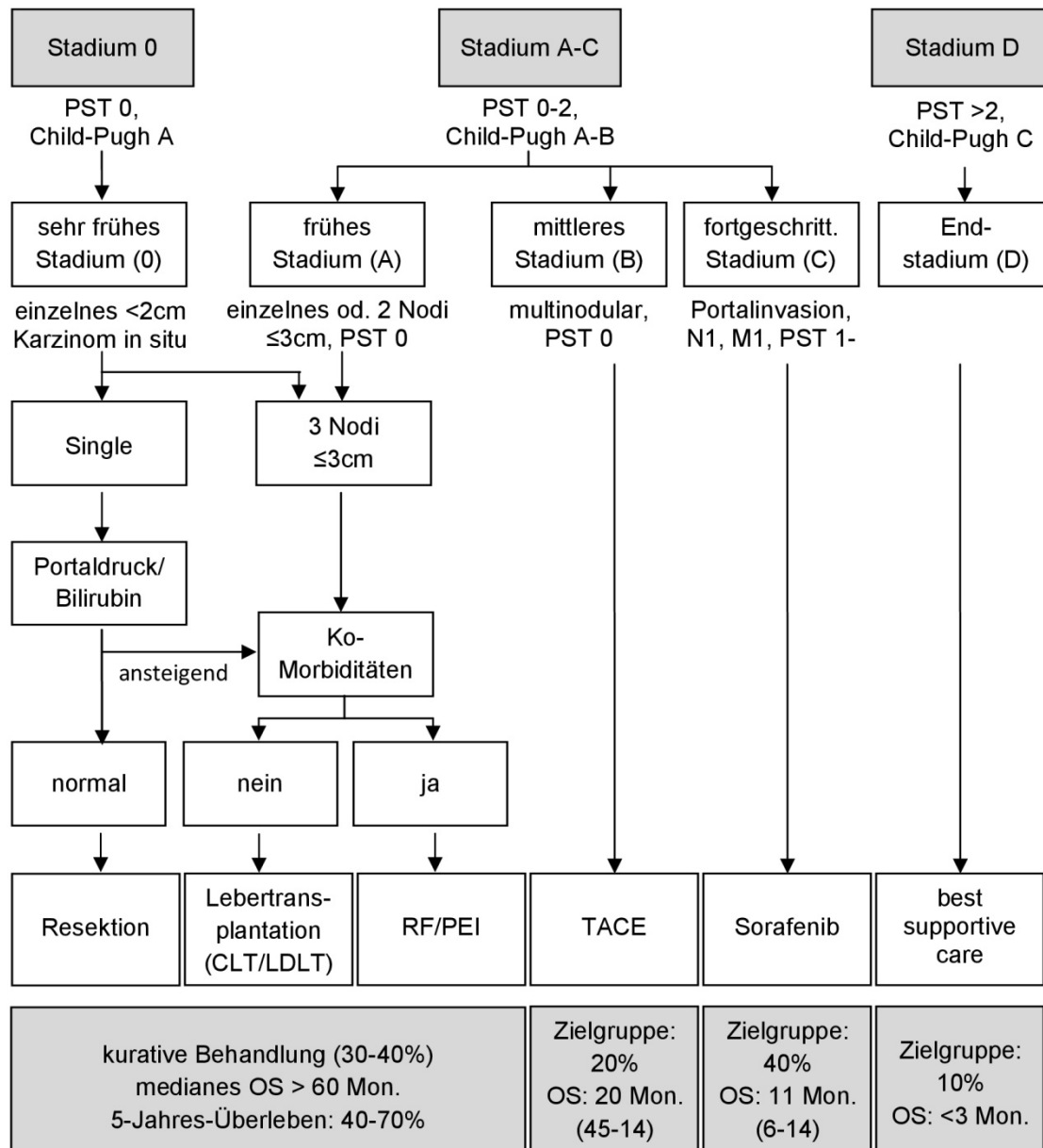


Abb. 2. BCLC-Klassifikation: Klassifikation und Therapieempfehlungen nach BCLC-Klassifikation, modifiziert nach Woerns et al. (Woerns, 2015) .

Legende: CLT = cadaveric liver transplantation (Leichenspende); cm = Zentimeter; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; LDLT = live donor liver transplantation (Lebendspende); OS = overall survival (Gesamtüberleben); PST = ECOG- Performance-Status; RF = Radiofrequenzablation; PEI = perkutane Ethanolinjektion; TACE = transarterielle Chemoembolisation; > = größer als; ≤ = kleiner/gleich als

Neben dem physischen Patientenzustand (nach Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)-Performance- Status (s. Tabelle 2, S. 42)) erfasst das System tumorspezifische Daten (Tumorgöße, Herdanzahl, Gefäßinvasion, Metastasierung) und die Leberfunktion gemessen am Child-Pugh-Score (Punktesystem zur Stadieneinteilung einer Leberzirrhose mit den 5

Einflussgrößen Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert, Aszites in der Abdomen-Sonographie und hepatische Enzephalopathie und einem Punktwert zwischen 5 und 15 Punkte, (s. Tabelle 1, S. 26). Therapie- und krankheitsassoziierte Komorbiditäten, wie z.B. erhöhte Serum-Bilirubin- und Pfortaderdruckwerte werden mitberücksichtigt. Die Kategorisierung des Patienten erfolgt in eines der 5 Krankheitsstadien ,0 = sehr frühes Stadium, A = frühes Stadium, B = mittleres Stadium, C = fortgeschrittenes Stadium und D = Endstadium. Dementsprechend werden unterschiedliche Therapieoptionen empfohlen. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen kurative Ansätze (Leberresektion, Lebertransplantation, Radiofrequenzablation (RFA), perkutane Ethanolinjektion (PEI)), palliative Optionen (Transarterielle Chemoembolisation (TACE), Multikinaseinhibitor-Therapie) und die symptomatische Therapie, im Sinne von "best supportive care" . Zusätzlich gibt das System eine Prognose für die 5-Jahres-Überlebensrate gemessen in Prozent an (2012).

Tabelle 1. Child-Pugh-Klassifikation: Parameter zur Berechnung des CP-Punktwertes und des CP-Stadiums, modifiziert nach Herold et al. (Herold, 2014)			
Legende: CP = Child-Pugh; dl = Deziliter; g = Gramm; mg = Milligramm; Sono = Sonographie; < = kleiner als; > = größer als			
	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70,0	40,0-70,0	< 40,0
Aszites (Sono)	keiner	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	0	I-II	III-IV
Addition der Punkte ergibt den CP-Punktwert		CP-Stadium A = 5–6 Punkte	
		CP-Stadium B = 7–9 Punkte	
		CP-Stadium C = 10–15 Punkte	

1.5 Therapie

1.5.1 Kurative Therapieverfahren

1.5.1.1 Transplantation (TX)

Die Lebertransplantation (Leber-TX) stellt bei HCC-Patienten mit Zirrhose eine sinnvolle Therapieoption dar, weil damit 2 Krankheitsentitäten gleichzeitig

therapiert werden. Die Indikation zur TX wird anhand der Mailand-Kriterien gestellt. Demnach können Patienten mit einem solitären HCC < 5,0 cm, oder max. 3 HCC-Herden \leq 3,0 cm, ohne extrahepatischem Tumorwachstum oder Gefäßinvasion einer TX zugeführt werden. Bei diesen Patienten konnte in Studien eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70,0 % nachgewiesen werden (Greten et al., 2013). Neoadjuvante lokoregionäre Therapieverfahren wie RFA und TACE sind bei Patienten mit voraussichtlicher TX-Wartezeit von mehr als 6,0 Monaten (Bridging) oder bei fortgeschrittenem HCC (Down-Staging) möglich, um die Mailand-Kriterien zu erfüllen (2012).

1.5.1.2 Resektion

Für HCC-Patienten ohne Leberzirrhose stellt die Resektion das Mittel der Wahl dar, wobei auch große Tumoren im Zuge einer atypischen Resektion operabel sind. Limitierenden Faktoren sind u.a. eine zu geringe Restleberfunktion, die Infiltration aller 3 Lebervenen und nicht-resektable extrahepatische Metastasen. Eine neoadjuvante TACE ist bei primär nicht möglicher R0-Resektion oder eingeschränkter funktioneller Leberreserve möglich. Aufgrund von oft aggressiven Tumorentitäten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 40,0 %–60,0 % (Greten et al., 2013).

Bei Patienten mit Leberzirrhose sieht die BCLC-Klassifikation eine Resektion für Patienten im Stadium 0 mit solitärem Herd < 2,0 cm und normalen Serum-Bilirubin- und Pfortaderdruckwerten vor (2012).

Allerdings stellen neben der Tumorgöße vor allem die Restleberfunktion nach Resektion und das Ausmaß einer portalen Hypertension wichtige und objektive limitierende Faktoren für eine Resektion dar (Hernandez-Gea et al., 2013, Capussotti et al., 2006, Greten et al., 2013). In diesem Kontext zieht die deutsche S3-Leitlinie die Resektion auch für zirrhotische Patienten in höheren BCLC-Stadien in Betracht, sofern ein Child-Pugh-Stadium A oder B mit ausreichender Leberfunktion vorliegt. Eine Resektion kann demnach (Greten et al., 2013) erfolgen bei Patienten mit

- bis zu 3 HCC-Herden < 5,0 cm, Serum-Bilirubin < 2,0 mg/dl, Thrombozyten > 100000, geringer-mäßiggradiger portaler Hypertension und fehlender Splenomegalie (Thrombozyten $\geq 100000 \text{ mm}^3$ (2012))
- solitärem HCC > 5,0 cm ohne portaler Hypertension

1.5.1.3 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation wurde in den 1990er-Jahren etabliert und gilt als komplikationsloses therapeutisches Verfahren (Greten et al., 2013). Die Technik basiert auf der Platzierung von Elektroden im Zielgewebe, die Wechselstrom im Bereich von 400,0 – 500,0 kHz freisetzen. Dadurch wird u.a. in Abhängigkeit des Wassergehalts im Gewebe eine erhöhte Temperatur von ideal > 60,0 Grad C° erreicht, was die thermische Zerstörung der Zellen zur Folge hat (Poggi et al., 2015). Neben der offenen und laparoskopischen RFA, stellt der perkutane Zugang die am häufigsten angewendete Option dar. Die Zielkontrolle erfolgt mittels Echtzeitbildgebung (Ultraschall, MRT, CT) (Greten et al., 2013).

Das BCLC-Staging empfiehlt die RFA im Stadium 0 und A bei erhöhtem Pfortaderdruck oder Serum-Bilirubinwerten bzw. bei dementsprechend assoziierten Komorbiditäten (2012).

Nach Greten et al. ist eine RFA bei Patienten möglich, wenn folgende Kriterien vorliegen (Greten et al., 2013):

- Leberzirrhose im Stadium Child A oder B mit bis zu 3 HCC-Herden < 5,0 cm, Serum-Bilirubin < 2,0 mg/dl, Thrombozyten > 100000 mm^3 , geringer-mäßiggradiger portaler Hypertension und fehlender Splenomegalie (Thrombozyten $\geq 100000 \text{ mm}^3$ (2012))
- HCC < 5,0 cm ohne Leberzirrhose, die einer Resektion nicht zugänglich sind
- neoadjuvant vor TX

Bei Tumoren < 3,0 cm und > 5,0 cm soll zuvor eine neoadjuvante Chemoembolisation erfolgen (Greten et al., 2013).

Nach aktueller Datenlage sind sowohl die Resektion als auch die RFA als gleichwertig anzusehen, auch wenn die RFA im Vergleich eine höhere Rezidivrate aufweist. Faktoren wie portale Hypertension und voraussichtliche Restleberfunktion müssen kritisch und individuell beurteilt und in den Prozess der Therapieentscheidung integriert werden. Im Falle von sehr großen oder multiplen Tumorkläsionen mit voraussichtlich nicht ausreichender Restleberfunktion nach Resektion, kann die RFA in Kombination zur Schonung des gesunden Leberparenchyms eingesetzt werden (Greten et al., 2013).

1.5.1.4 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Bei der perkutanen Ethanolinjektion handelt es sich um die älteste, lokoregionäre perkutane Therapieoption in der Behandlung des HCC. In den europäischen Leitlinien aus dem Jahre 2001 galt das Verfahren als Standard bei nicht-chirurgisch therapierbarem HCC. In der Folgezeit konnten verschiedene Studien zeigen, dass die PEI u.a. im Bezug auf das rezidivfreie Überleben oder die Effektivität bei der Therapie kleiner HCC, der RFA unterlegen ist. Die PEI hat im klinischen Setting kaum noch einen Stellenwert und soll nicht zur Behandlung eines resezierbaren bzw. abludierbaren HCC zum Einsatz kommen (Greten et al., 2013).

1.5.2 Palliative Therapieverfahren

1.5.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die Blutversorgung des HCC erfolgt überwiegend aus Ästen des arteriellen Systems und, im Gegensatz zum gesunden Leberparenchym, weniger aus der Pfortader. Diese hämodynamische Eigenschaft bildet die Basis für das Funktionsprinzip der TACE (Imai et al., 2014, Lanza et al., 2016). Bei dieser wird über einen femoralen Zugang das arterielle Gefäßsystem des Tumors selektiv katheterisiert. Die Zielkontrolle kann dabei zeitgleich angiographisch erfolgen (Lanza et al., 2016). Über das Katheterlumen erfolgen anschließend die Embolisation der TumorgefäÙe und die Applikation von Chemotherapeutika (Lanza et al., 2016, Imai et al., 2014). Ziel ist ein vermindertes Tumorwachstum durch Gewebenekrose aufgrund der medikamentös bedingten zytotoxischen

Effekte, die durch Gewebeischämie verstärkt werden (Greten et al., 2013, Facciorusso et al., 2015).

Bisher gibt es keinen Konsens über die verwendeten Embolisate und Zytostatika bzw. den methodischen Standard (Greten et al., 2013, Facciorusso et al., 2015). Neben unterschiedlichen Substanzen (Greten et al., 2013) existieren auch verschiedene, spezialisierte und weiterentwickelte Varianten des Verfahrens (z.B.: Drug-eluting bead (DEB)-TACE) (Imai et al., 2014, Facciorusso et al., 2015). Bei der sogenannten konventionellen TACE (cTACE) werden eine Cisplatin- , bzw. Doxorubicin-Lipiodol Emulsion und Gelfoampartikel zur Embolisation verwendet (Greten et al., 2013, Han and Kim, 2015). Für diese Kombination konnte in Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu supportiven Therapiemaßnahmen gezeigt werden (Lo et al., 2002, Llovet et al., 2002, Greten et al., 2013, Facciorusso et al., 2015, Llovet and Bruix, 2003).

Das BCLC-Staging empfiehlt die TACE im Stadium B (mittleres Stadium) (2012). Nach S-3-Leitlinie (Greten et al., 2013) ist eine TACE bei folgenden Patienten möglich:

- nicht-kuratives solitäres oder multifokales HCC, keine extrahepatische Metastasierung, ECOG \leq 2, Child-Pugh-Stadium A oder B
- in Einzelfallentscheidungen bei HCC und nicht führender systemischer Metastasierung oder segmentaler Pfortaderthrombose
- neoadjuvant vor TX
- neoadjuvant vor RFA bei Tumoren < 3,0 cm und > 5,0 cm

1.5.2.2 Systemische Therapie mit Sorafenib

1.5.2.2.1 Pharmakodynamik und Zulassung

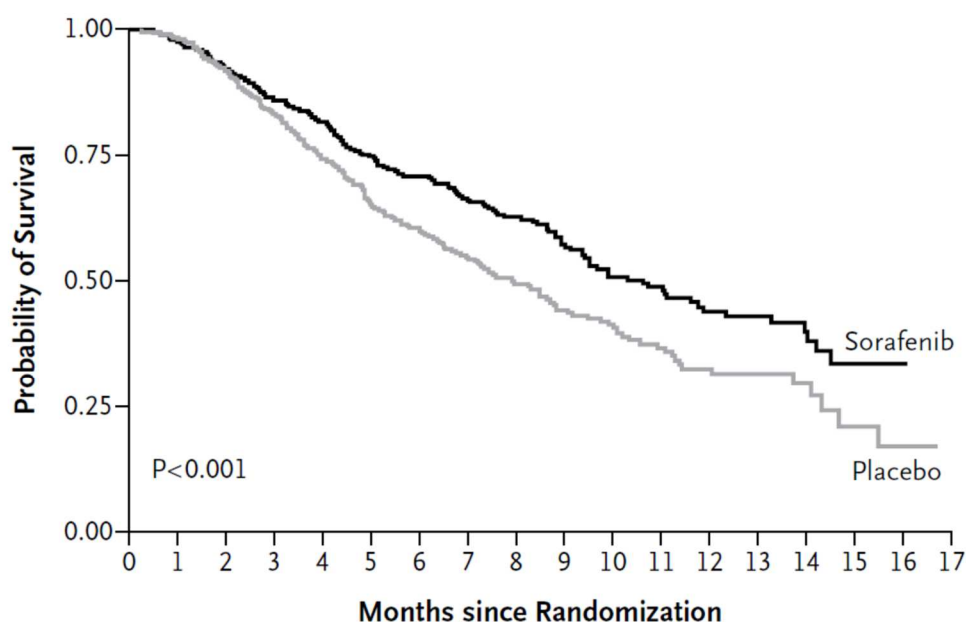
Ein wichtiger Punkt in der Tumorentstehung ist das komplexe Zusammenspiel von Störungen in Signalkaskaden zur Steuerung des Zellzyklus sowie von Faktoren, die die Neoangiogenese beeinflussen.

Für das HCC ist der Raf-MEK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase kinase)-ERK (extracellular signal-related kinase) - Signalweg von zentraler Bedeutung. Dieser Signalweg ist u.a. an der Regulation von Zellproliferation, -differenzierung, -überleben, -adhäsion und Neoangiogenese beteiligt. Ein Anstoßen der Signalkaskade kann u.a. über Wachstumsfaktoren wie den vascular endothelial growth factor (VEGF), den platelet derived growth factor B (PDGFB) oder den transforming growth factor (TGF)- α erfolgen (Gollob et al., 2006). Diese Faktoren wurden zuvor durch ihre entsprechenden Rezeptortyrosinkinasen (RTKs) aktiviert (Gollob et al., 2006) und sind selbst potente Mediatoren der Neoangiogenese beim HCC (Gollob et al., 2006, Semela and Dufour, 2004).

Mit der Entwicklung des Multikinaseinhibitors Sorafenib (Nexavar ®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals) stand erstmals ein Wirkstoff zur Verfügung, der über den Ansatzpunkt des Raf-MEK-ERK-Signalwegs und verschiedene Rezeptortyrosinkinasen zur systemischen Therapie von Tumoren geeignet erschien (Wilhelm et al., 2004, Gollob et al., 2006, Chang et al., 2007). Dabei wirkt Sorafenib u.a. über die Hemmung des Raf-Proteins und der RTK's VEGFR-1 (Chang et al., 2007, Gollob et al., 2006) /-2/-3 (Chang et al., 2007, Gollob et al., 2006, Wilhelm et al., 2004) und PDGFR- β antiproliferativ und antiangiogenetisch (Chang et al., 2007, Gollob et al., 2006, Wilhelm et al., 2004) und über die RTK's Fms-like tyrosine kinase-3 (Flt-3) und stem cell growth factor (c-kit) dem Tumorwachstum entgegen (Wilhelm et al., 2004, Gollob et al., 2006). Mit dem Ziel der klinischen Anwendung als Systemtherapeutikum u.a. für das HCC wurde Sorafenib in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht (Moore et al., 2005, Clark et al., 2005, Awada et al., 2005, Strumberg et al., 2005).

Grundlage für die Implementierung von Sorafenib in westliche Leitlinien, so auch in die deutsche S3-Leitlinie (Greten et al., 2013) waren die Ergebnisse der Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP)- Studiengruppe um Llovet et. al. (Llovet et al., 2008).

In der SHARP-Studie, einer großen doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-3-Multicenterstudie, konnte die Wirksamkeit von Sorafenib beim fortgeschrittenen HCC nachgewiesen werden. Sie schloss 602 HCC-Patienten im Child-Pugh Stadium A, mit ECOG ≤ 2 , Lebenserwartung $\geq 3,0$ Monaten und adäquater Leber-, Nieren- und hämatologischer Funktion ein. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 2 x 400,0 mg Sorafenib täglich oder ein Placebo. In der Sorafenib-Gruppe war das Gesamtüberleben mit median 10,7 Monaten signifikant länger als im Placebo-Arm mit 7,9 Monaten (Hazard Ratio (HR) 0,69, p-Wert (p) = 0,001) (s. Abbildung 3, S. 32). Signifikante Unterschiede wurden auch in der Zeit bis zum radiologischen Progress (TTP) festgestellt. Diese betrug im Verum-Arm median 5,5 Monate vs. 2,8 Monate bei den Placebo-Patienten (HR 0,58, p = 0,001). Der Zeitraum bis zu einem symptomatischen Progress war im Sorafenib-Arm nicht länger als im Placebo-Arm (Llovet et al., 2008).



No. 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. 3. Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben SHARP-Studie: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens der Patientengruppen Sorafenib-Therapie (OS = 10,7 Monate) vs. Placebo (OS = 7,9 Monate), modifiziert nach Llovet et al. (Llovet et al., 2008).

Legende: OS = overall survival (Gesamtüberleben); p = p-Wert; SHARP = Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol; vs. = versus; < = kleiner als

Eine große doppelverblindete Phase-3-Studie der Länder China, Süd-Korea und Taiwan konnte die Ergebnisse der SHARP-Studie verifizieren. In der Asien-Pazifik-Studie erhielten 226 Patienten mit einer 2:1-Randomisierung Sorafenib vs. Placebo. Mit median 6,5 Monaten war das Gesamtüberleben im Sorafenib-Arm um 2,3 Monate signifikant länger als im Placebo-Arm mit median 4,2 Monaten (HR 0,68, $p=0,014$). Die TTP betrug 2,8 Monate im Sorafenib-Arm vs. 1,4 Monate in der Placebo-Gruppe (HR 0,57, $p=0,0005$) (Cheng et al., 2009).

1.5.2.2.2 Indikation

Das BCLC-Staging sieht die Therapie mit Sorafenib für das Stadium C "fortgeschrittenes HCC" vor (s. Abb. 2, S. 25). Nach Greten et al. ist bei folgenden erwachsenen Patienten eine Sorafenib-Therapie möglich (Greten et al., 2013):

- lokoregionär nicht (mehr) therapierbares HCC ohne Leberzirrhose und Fernmetastasierung, ECOG ≤ 2 und Lebenserwartung $> 3,0$ Monaten
- lokoregionär nicht (mehr) therapierbares HCC mit oder ohne Fernmetastasen, Leberzirrhose-Stadium Child-Pugh A, ECOG ≤ 2 und Lebenserwartung $> 3,0$ Monaten
- Einzelfallentscheidung bei Patienten im Child-Pugh Stadium B mit kompensierter Leberfunktion und kritischer Evaluation des Allgemeinzustandes, der Lebenserwartung und der Patientenmotivation

1.5.2.2.3 Dosierung und Therapieregime

Der Wirkstoff Sorafenib wird in Tablettenform je 200,0 mg hergestellt (Bayer Pharma AG, 2009). Eine detaillierte Stellungnahme zu Dosierung oder Therapie-Regime von Sorafenib finden sich in westlichen Leitlinien nicht (Greten et al., 2013, 2012). Erste Daten aus Phase-I und -II-Studien von Sorafenib sowie die Ergebnisse der SHARP- und Asien-Pazifik-Studie sprechen aber für eine tägliche Einnahme von 2 x 400,0 mg (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008, Semrad et al., 2011, Strumberg et al., 2007).

Gemäß der Fachinformation Sorafenib wird eine Gesamtdosis von 800,0 mg/Tag durch Einnahme von 2 x 400,0 mg (je 2 x 200,0 mg Tabletten)

empfohlen. Bei Bedarf sollte eine Dosisreduktion auf 400,0 mg/Tag (2 x 200,0 mg) erfolgen. Eine Anpassung der Gesamtdosis ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung im Stadium Child A bzw. Stadium Child B bis 7 Punkte, oder Lebensalter > 65,0 Jahre nicht notwendig (Bayer Pharma AG, 2009).

1.5.2.2.4 Nebenwirkungen

Das Spektrum an beobachteten Nebenwirkungen unter Sorafenib-Therapie ist sehr breit. Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$ Patienten) können laut Fachinformation (Bayer Pharma AG, 2009) u.a. sein

- allgemeine Infektionen
- Lymphopenie
- Appetitlosigkeit
- Hypophosphatämie
- Blutungsereignisse
- Hypertonie
- Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen)
- Erkrankungen der Haut (trockene Haut, Hautausschlag, Alopezie, Hand-Fuß-Syndrom, Erythem, Pruritus)
- Arthralgie
- Sonstige (Fatigue, Schmerzen, Fieber)
- Gewichtsabnahme
- erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Häufige ($\geq 8,0$ % der Sorafenib-Patienten) beobachtete Nebenwirkungen in der SHARP-Studie waren Diarrhoe (39,0 %), Fatigue (22,0 %), Hand-Fuß-Syndrom (21,0 %), Hautausschlag oder Hautschuppung (16,0 %), Alopezie und Appetitlosigkeit (14,0 %), Nausea (11,0 %), Gewichtsverlust (9,0 %), Hauttrockenheit, Pruritus und unspezifische abdominelle Schmerzen (8,0 %) (Llovet et al., 2008). In anderen Publikationen waren diese Nebenwirkungen

u.a. ebenfalls dominant (Al-Rajabi et al., 2015, Imedio et al., 2014, Kostner et al., 2013, Brunocilla et al., 2013, Hollebecque et al., 2011).

In der GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib)-Studie, einer groß angelegten internationalen Multicenter-Studie, wurde die Sicherheit von Sorafenib in der alltäglichen klinischen Anwendung mit besonderem Focus auf Child-B-Patienten untersucht (Lencioni et al., 2014, Lencioni et al., 2012).

Marrero et. al. konnten zeigen, dass die Inzidenz an unerwünschten Nebenwirkungen unabhängig vom Child-Pugh-Stadium ist, die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungsereignisse allerdings mit zunehmender Leberdekomensation anzusteigen scheint (Walko and Grande, 2014). Häufige ($\geq 8,0$ % der Sorafenib-Patienten) schwere Nebenwirkungen (Grad 3–4), die in Studien beobachtet wurden, waren u.a. Hand-Fuß-Syndrom (Llovet et al., 2008, Imedio et al., 2014, Kostner et al., 2013, Iavarone et al., 2011, Hollebecque et al., 2011), Durchfall (Llovet et al., 2008, Kostner et al., 2013, Brunocilla et al., 2013), Fatigue (Imedio et al., 2014, Kostner et al., 2013, Brunocilla et al., 2013, Iavarone et al., 2011, Zugazagoitia et al., 2013, Hollebecque et al., 2011), Appetitlosigkeit (Brunocilla et al., 2013), Übelkeit (Brunocilla et al., 2013), Hypertension (Zugazagoitia et al., 2013) oder gastrointestinale Blutungen (Hollebecque et al., 2011).

1.5.2.2.5 Therapiemonitoring

Die S3-Leitlinie empfiehlt Patienten unter Sorafenib-Einnahme engmaschige klinische, laborchemische und radiologische Kontrollen zur Beurteilung des Therapieverlaufs. Demnach sollte eine Blutabnahme (mit Differentialblutbild, Elektrolyten, Retentionswerten, Bilirubin, Albumin, c-reaktives Protein (CRP)) und Kontrolle der Vitalparameter im ersten Monat nach Therapiebeginn alle 2 Wochen und im Anschluss alle 4 Wochen erfolgen (Greten et al., 2013). Aufgrund von möglichen Störungen der Schilddrüsenfunktion unter Therapie (Torino et al., 2009) sollten Schilddrüsenwerte alle 2–3 Monate überprüft werden (Greten et al., 2013). Eine Bestimmung von AFP kann ergänzend zu den oben genannten Maßnahmen erfolgen (Greten et al., 2013). Die

radiologische Verlaufskontrolle wird mit den gängigen Schnittbildverfahren (s. Abschnitt Bildgebende Verfahren) empfohlen (Greten et al., 2013) und sollte unter Therapie alle 2 Monate erfolgen (Arora and Kumar, 2014).

1.5.2.2.6 Therapie bei älteren Patienten

In Deutschland beträgt das mittlere Erkrankungsalter für Leberkrebs bei Frauen ca. 72,1 Jahre, bei Männern ca. 69,9 Jahre (Robert Koch-Institut, 2016b). Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in Zukunft von einer steigenden Anzahl älterer HCC-Patienten auszugehen, die kurativen Therapieoptionen nur noch bedingt zugewiesen werden können. Ursachen hierfür sind u.a. eine fortgeschrittene Leberzirrhose, eine verminderte Leberfunktion, weit fortgeschrittenes Tumorstadium oder zusätzliche Komorbiditäten (Montella et al., 2013). Diese Patienten stellen deshalb ein besonderes Kollektiv in der systemischen Therapie des HCC mit Sorafenib dar. Studien mit dem Fokus auf das Patientenalter als Einflussgröße auf eine Sorafenib-Therapie sind rar. Zudem ist ein Vergleich der Daten untereinander durch unterschiedliche Studiendesigns erschwert.

In Bezug auf die Endpunkte "progressionsfreies Intervall" (TTP = Time to progression) und Gesamtüberlebenszeit (OS = overall survival) scheint es nach aktueller Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten unter Sorafenib-Therapie zu geben. Studienergebnisse zeigen unterschiedliche Werte für die TTP und u.a. eine verlängerte OS bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten.

Unterschiedliche Studienergebnisse liegen auch in Bezug auf das Auftreten schwerer Nebenwirkungen, Therapiepausen und Therapieabbrüchen vor. Bei älteren Patienten scheinen aber schwere Nebenwirkungsereignisse häufiger aufzutreten, die dann auch das Therapieregime im Sinne von Therapieunterbrechungen oder Therapieabbrüchen beeinflussen.

In 2 retrospektiven asiatischen Arbeiten aus China bzw. Japan mit einem Patientenkollektiv von n = 172 und n = 185 Patienten und der Altersgrenze 70

(Wong et al., 2011) bzw. 80 (Jo et al., 2014) Lebensjahre, betrug die TTP im Vergleich median 3,09 bzw. 3,00 Monate bei den Jüngeren, vs. 2,99 bzw. 2,80 Monate bei den Älteren (Jo et al., 2014, Wong et al., 2011). Eine französische Arbeit um die Autoren Edeline et. al. zeigte keinen Unterschied der TTP zwischen beiden Altersgruppen (Cutoff-Wert 70 Lebensjahre, TTP median 5,6 Monate) (Edeline et al., 2015). In einer italienischen, retrospektiven Studie von Di Costanzo et. al. (Cutoff-Wert 70 Lebensjahre) war die TTP in der jüngeren Gruppe kürzer (median 8,0 Monate) als in der Gruppe der älteren Patienten (median 12,0 Monate) (Di Costanzo et al., 2013). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant und die Studien unterschieden sich u.a. in ihren Einschlusskriterien (z.B. ECOG-Status und Child-Pugh-Stadium) und der initialen Therapiedosis.

Die gleichen Studien zeigten in der Gruppe der älteren Patienten im Median ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu den jüngeren Probanden. Im Median betrug die OS im Vergleich ältere vs. jüngere Patienten 12,6 vs. 9,6 Monate (Edeline et al., 2015), 5,32 vs. 5,16 Monate (Wong et al., 2011), 11,7 vs. 10,5 Monate (Jo et al., 2014) und 16,0 vs. 12,0 Monate (Di Costanzo et al., 2013). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil traten in den Studien von Edeline et. al. (51,0 % vs. 41,0 %) (Edeline et al., 2015) und Wong et. al. (68,6 % vs. 62,7 %) (Wong et al., 2011) schwere Nebenwirkungen häufiger im älteren als im jüngeren Patientenkollektiv auf. Keine Gruppenunterschiede wurden bei Jo et. al. festgestellt (Jo et al., 2014). Bei Di Costanzo et. al. (Di Costanzo et al., 2013) war die Häufigkeitsverteilung schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Studien gegensätzlich, dabei waren die Ergebnisse statistisch signifikant. Hier traten mit 15,7 % bei den Jüngeren mehr schwere Nebenwirkungen auf als bei den Älteren mit 9,2 %. Die chinesische, französische und italienische Studie berichteten über häufigere Therapieunterbrechungen bei älteren Patienten aufgrund schwerer Nebenwirkungen als im jüngeren Patientenkollektiv (39,2 % vs. 25,6 % (Edeline et al., 2015), 42,9 % vs. 27,8 % (Wong et al., 2011) und 38,3 % vs. 28,9 % (Di Costanzo et al.,

2013)). Schwere Nebenwirkungen als Ursache des Therapieendes wurden in den Arbeiten von Di Costanzo et. al und Edeline et al beschrieben. In beiden Studien kam es beim älteren Patientenkollektiv häufiger zu Therapieabbrüchen. Bei 33,3 % vs. 22.2 % der Patienten in der italienischen Studie (Di Costanzo et al., 2013) und 45,1 % vs. 24.4 % der Patienten in der französischen Studie (Edeline et al., 2015). In der französischen Studie waren die Ergebnisse statistisch signifikant.

2 Zielsetzung

Seit der Einführung von Sorafenib wurden nur wenige Studien mit Fokus auf ein hohes Patientenalter veröffentlicht. Ein Großteil der Arbeiten befasst sich mit dem Einfluss des Patientenalters auf das Therapieansprechen, das Therapieregime, die Sorafenib-Verträglichkeit bzw. das Nebenwirkungsprofil- und -management.

Diese Doktorarbeit soll deshalb den Einfluss eines hohen Patientenalters auf die Therapie des fortgeschrittenen HCC mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib näher untersuchen. Dazu werden epidemiologische, krankheitsspezifische, diagnostische und therapeutische Daten des "Tübinger Patientenkollektivs" retrospektiv erfasst. Im Kontext mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand wird ein Bezug zu vergleichbaren Untersuchungen hergestellt, mit der Intention, Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zu detektieren und zu diskutieren. Möglicherweise ergeben sich daraus neue Erkenntnisse, die Auswirkung auf die zukünftige Sorafenib-Therapie von älteren Patienten haben.

In diesem Zusammenhang werden folgende Ziele formuliert:

- detaillierte Beschreibung des Tübinger Patientenkollektivs und Darstellung von altersabhängigen Unterschieden
- Analyse der Überlebenszeit und des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit des Patientenalters
- Detektion von Unterschieden zwischen jüngeren und älteren Patienten in Bezug auf Therapieansprechen, Therapieregime und Nebenwirkungen
- Differenzierung weitere Einflussfaktoren auf den Erfolg und das Management einer Sorafenib-Therapie

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenerfassung

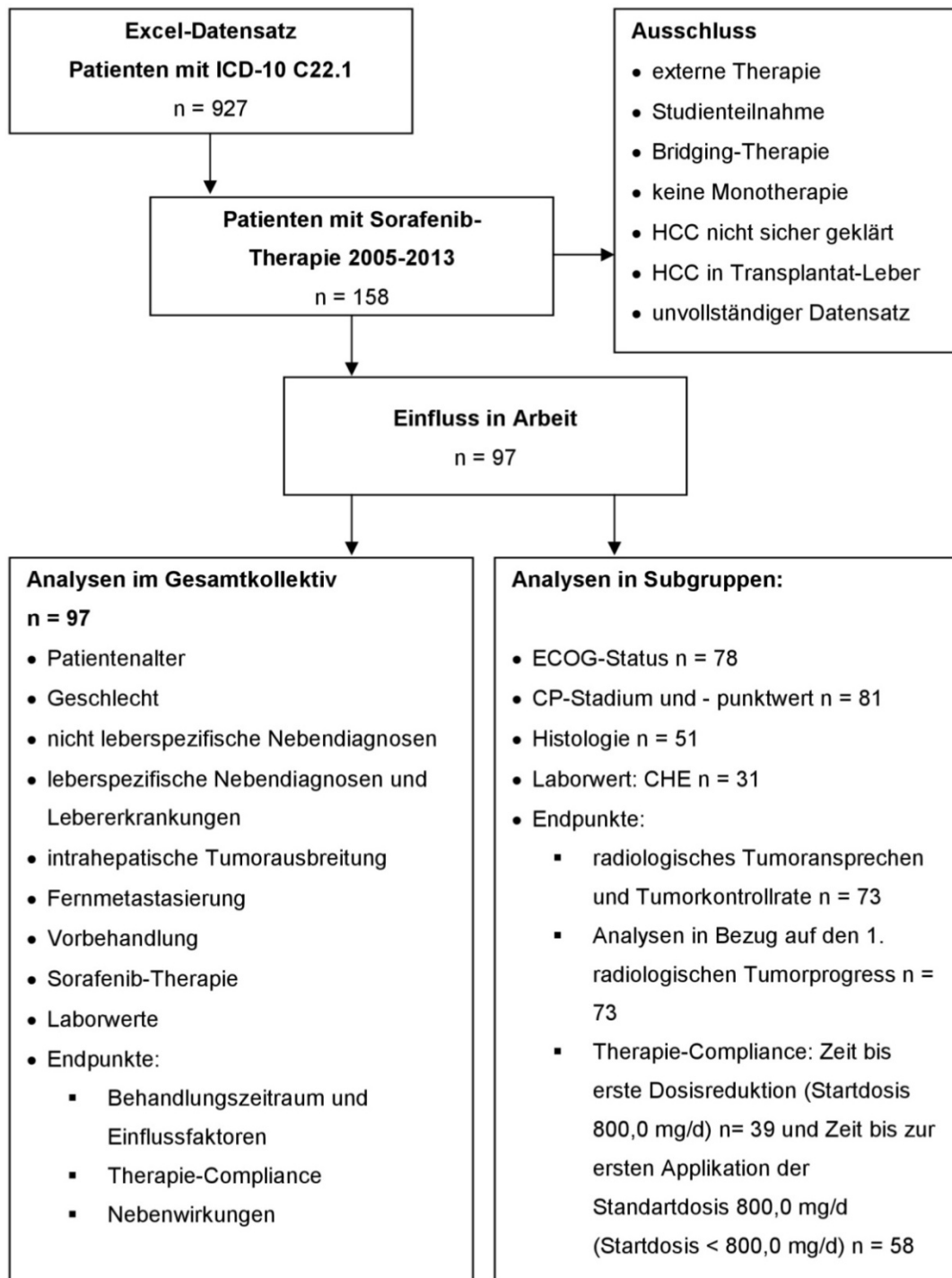


Abb. 4. Studien-Design: Schematische Darstellung des Studienaufbaus mit Ausschluss-Kriterien und durchgeführten Analysen.

Legende: CHE = Cholinesterase; CP = ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; HCC = hepatozelluläres Karzinom; n = Patientenzahl; mg/d = Milligramm/Tag

Basis der Daten bildete eine Microsoft-Excel-Datentabelle mit insgesamt n = 924 Patienten, die im Zeitraum 2008 bis 2013 im Comprehensive Cancer Center (CCC) der Universitätsklinik Tübingen mit der ICD-10-Diagnose C22.0 behandelt wurden.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte mit Hilfe der klinikinternen Krankenhaus-Software SAP und Novell. Dabei wurden zu jedem Patienten alle relevanten Daten aus Arztbriefen, Behandlungsdokumentationen, Aufnahmebögen, Befunden aus Radiologie, Pathologie oder konsiliarischen Fachabteilungen, sowie Labordaten zusammengetragen und in eine selbsterstellte Microsoft-Excel-Tabelle eingepflegt. Aus der Vorauswahl von n = 158 Patienten, die im erfassten Zeitraum eine Sorafenib-Therapie erhalten hatten, konnten n = 97 Patienten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden Patienten, die Sorafenib extern, im Rahmen einer Studie, als Bridging-Therapie oder nicht als Monotherapeutikum erhalten hatten, Patienten mit hepatozellulär-ähnlichen bzw. unklaren Tumoren oder Metastasen bei blander Leber, Patienten mit HCC in einer Transplant-Leber und Patienten mit überwiegend unvollständig dokumentiertem Datensatz (s. Abbildung 4, S. 40).

3.2 Patientendaten

Um einen detaillierten Überblick über die Patientencharakteristika zu erhalten, wurden wichtige demographische Merkmale wie Lebensalter zu Therapiebeginn und Geschlecht dokumentiert. Für einen Gruppenvergleich der Patienten, wurden zwei unterschiedliche Kohorten, mit dem Patientenalter zu Therapiebeginn als Einteilungskriterium, gebildet. In Anlehnung an vergleichbare Studien (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Brunot et al., 2016) wurde die Altersgrenze bei 70 Lebensjahren festgelegt und die Patienten der jüngeren Gruppe (≤ 70 Jahre alt zu Therapiebeginn) oder der älteren Gruppe (>70 Jahre alt zu Therapiebeginn) zugewiesen.

Um einen möglichen Therapieeinfluss auf den physischen Patientenzustand zu erfassen, wurde der ECOG-Status zu Therapiebeginn und -ende dokumentiert (Einschlusskriterium: Datum Befund \leq 42,0 Tage vor/nach Datum Therapiebeginn/ -ende). Da in den Daten für die Beschreibung des physischen Zustandes beide Klassifizierungssysteme u.a. aber auch individuelle Begrifflichkeiten der behandelnden Ärzte gewählt wurden, erfolgte eine Vereinheitlichung der Angaben nach Oken et. al. (Oken et al., 1982). Die individuellen Formulierungen des Patientenzustandes wurden diesem System zugeordnet (s. Tabelle 2, S. 42). Aufgrund unvollständiger Daten erfolgten Analysen des ECOG-Status in einer Subgruppe.

Tabelle 2. ECOG-Performance-Status: ECOG-Performance-Status, Karnofsky-Index und individuelle Befund-Formulierungen des Patienten-Status aus Arztbriefen. Tabelle modifiziert nach Oken et al. (Oken et al., 1982).		
Legende: AZ = Allgemeinzustand; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; > = größer als; - = keine Angabe		
Grad	ECOG	Individuelle Befund-Formulierungen
0	Keine Einschränkung, Leistungsfähigkeit wie vor Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • "sehr gut" • "gut"
1	Leichte körperliche Einschränkung, gehfähiger Patient, leichte Hausarbeit möglich	<ul style="list-style-type: none"> • "reduzierter AZ" • "leicht eingeschränkter AZ" • "leicht reduzierter AZ" • "eingeschränkter AZ" • "mittlerer AZ" • "mittelmäßig AZ" • "mäßiger AZ" • "ECOG 1-2"
2	Körperliche Arbeit nicht möglich, aber gehfähiger Patient, Selbstversorgung möglich, > 50,0 % der wachen Phasen	<ul style="list-style-type: none"> • "schlechter AZ" • "verschlechtert" • "deutlich reduziert"
3	Selbstversorgung nur eingeschränkt möglich, > 50,0 % der wachen Phasen an Bett oder Stuhl gebunden	-
4	Keine Selbstversorgung möglich, vollständig pflegebedürftig an Bett oder Stuhl gebunden	-
5	Tod	-

Zusätzlich wurden alle dokumentierten, vor Beginn der Sorafenib-Therapie bestehenden Komorbiditäten, (pathologischen) Nebenbefunde und medizinisch relevanten langzeitanamnestischen Angaben der Patienten erfasst und

definierten Übergruppen zugeordnet. Dabei wurde zwischen nicht-leberspezifischen und leberspezifischen Nebendiagnosen und Erkrankungen differenziert und ggf. die Anzahl der bestehenden Befunde notiert (s. Tabelle 3, S. 43–45). Aufgrund ihrer besonderen Relevanz für die Ätiologie eines HCC (Torre et al., 2015, Mittal and El-Serag, 2013, Pocha et al., 2015, Nault, 2014, Colombo et al., 1991, Lemon and McGivern, 2012, Starley et al., 2010, Bartosch et al., 2009, Greten et al., 2013) , wurden vorhandene Daten zu Leberzirrhose detaillierter untersucht. Bei Patienten mit leberzirrhose-positivem Befund wurde das dokumentierte CP-Stadium und der CP-Score zu Therapiebeginn und ggf. zu Therapieende notiert oder ggf. bei fehlenden Daten aus den jeweiligen Labordaten und anamnestischen Angaben berechnet (Einschlusskriterium für Berechnung: Datum Befund \leq 42,0 Tage vor/nach Datum Therapiebeginn/ -ende; Laborwerte \leq 28,0 Tage vor/nach Datum Therapiebeginn/ -ende). Da bei nicht allen Patienten zu Therapiebeginn eine Leberzirrhose diagnostiziert war, wurden Analysen zur Leberzirrhose bzw. zum CP-Stadium/ -score in einer Subgruppe durchgeführt.

Tabelle 3. Nebendiagnosen und Lebererkrankungen: Im gesamten Patientenkollektiv erfasste (nicht-)leberspezifische Nebendiagnosen und Erkrankungen der Leber vor Beginn der Sorafenib-Therapie.

Legende: ASH = alkoholische Steatohepatitis; AV = atrioventrikulär; Ca = Carcinom; CLL = chronisch lymphatische Leukämie; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KHK = koronare Herzkrankheit; NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PBC = primär biliäre Cholangitis; pos. = positiv/vorhanden; rezid. = rezidivierend; SD = Schilddrüse; Z.n. = Zustand nach

nicht-leberspezifische Nebendiagnosen	
1. arterielle Hypertonie	2. Erkrankungen und Störungen der SD:
	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Hyperthyreose
3. kardiovaskuläre Erkrankungen (ohne arterielle Hypertonie):	4. Tumorerkrankungen:
<ul style="list-style-type: none"> • HOCM • AV-Block • Schrittmacher • KHK • Klappenersatz • Klappeninsuffizienz • Bypass • pAVK 	<ul style="list-style-type: none"> • nur bestätigte Fälle, auch Z.n. Tumorerkrankung • Rektum-Ca • Colon-Ca • Kolonadenom • Urothel-Ca • Blasen-Ca • Prostata-Ca • Prostata-Adenom • Oropharynx-Ca

Fortsetzung Tabelle 3. Nebendiagnosen und Lebererkrankungen

Legende: ASH = alkoholische Steatohepatitis; AV = atrioventrikulär; Ca = Carcinom; CLL = chronisch lymphatische Leukämie; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KHK = koronare Herzkrankheit; NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PBC = primär biliäre Cholangitis; pos. = positiv/vorhanden; rezid. = rezidivierend; SD = Schilddrüse; Z.n. = Zustand nach

<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. Myokardinfarkt • Stent nach Myokardinfarkt • Herzinsuffizienz • diastolische Dysfunktion • Rhythmusstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Mundboden-Ca • spinözelluläres Ca der Stirn • Plattenepithel-Ca der Haut • Mamma-Ca • NHL • CLL • follikuläres B-Zell NHL • monoklonale Gammopathie
<p>5. gastrointestinale Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcus ventriculi • Ulcus duodeni • Refluxösophagitis • portale Gastropathie • Gastritisformen • Divertikulose • gastrointestinale Blutung • Duodenalulcera 	<p>6. Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenzysten • Nierenversagen • Nierenschädigung • Niereninsuffizienz • Nephrolithiasis • Nephropathie • Blasenvergrößerung
<p>7. neurologische Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neurolog. Defizit nach Insult • Paresen • Polyneuropathie • rezid. Schwindel • Demenz • Normaldruckhydrozephalus • Parkinson 	<p>8. pulmonale Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obstruktive Schlafapnoe • Lungenfibrose • COPD • Asthma • Lungenemphysem • Pleuritis calcarea • Pleuraerguss • Dyspnoe • Z.n. Pleurektomie • chronischer Pleuraerguss
<p>9. Veränderungen der Blutzellen oder des Blutbildes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie • mikrozytäre hypochrome Anämie • makrozytäre hyperchrome Anämie • Leukopenie • Panzytopenie 	<p>10. Nikotinabusus</p> <p>11. Diabetes mellitus</p>

leberspezifische Nebendiagnosen

1. Splenomegalie	2. gastrale und/ oder ösophageale Varizen
3. portale Hypertension	4. vorhandener Aszites
5. Erkrankungen der Gallenblase und/oder der Gallenwege	6. Alkoholabusus

Fortsetzung Tabelle 3. Nebendiagnosen und Lebererkrankungen

Legende: ASH = alkoholische Steatohepatitis; AV = atrioventrikulär; Ca = Carcinom; CLL = chronisch lymphatische Leukämie; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; KHK = koronare Herzkrankheit; NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PBC = primär biliäre Cholangitis; pos. = positiv/vorhanden; rezid. = rezidivierend; SD = Schilddrüse; Z.n. = Zustand nach

Erkrankungen der Leber	
1. Hepatitis C pos.	2. Steatosis Hepatis
3. Hepatitis B pos.	4. Hämochromatose
5. NASH	6. PBC
7. ASH	8. Leberzirrhose

3.3 Tumordaten

Das Grading erfolgte in Anlehnung an das System der WHO, wo nach die histologische Einteilung in gut- mäßig-, schlecht-, und undifferenziertes HCC erfolgte (Juette H., 2016). Da bei nicht allen Patienten Angaben zur Histologie vorlagen, erfolgten dementsprechende Analysen in einer Subgruppe. Angaben zur Tumorausbreitung wurden vorwiegend aus den vorliegenden radiologischen Befunden erhoben. Dabei wurde zwischen solitärer und multifokaler Tumorausbreitung unterschieden und ggf. die Beteiligung der Pfortader mit erfasst. Es wurden alle Orte der Fernmetastasierung dokumentiert. Bei der Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten eines HCC, wurden die unterschiedlichen Therapiemodalitäten, die ein Patient vor Beginn des Sorafenib-Behandlungszeitraums erhalten hatte, notiert. Dabei wurden Art und Anzahl der Interventionen erfasst.

3.4 Bildgebung

Aus den Akten der Radiologie und den bildgebenden Befunden der Patienten konnte das Datum des bildgebenden Ausgangs- bzw. Endbefundes und der bildgebenden Verlaufskontrollen erfasst werden. Es wurden nur die Modalitäten CT und MRT erfasst. War unmittelbar zu Therapiebeginn keine bildgebende Diagnostik erfolgt, so wurde als Ausgangsbefund das Untersuchungsergebnis gewertet, das $\leq 28,0$ Tage vor, oder nach dem Datum des Therapiestarts erhoben wurde. Analog hierzu wurde bei Patienten verfahren, bei denen am

Tag des Therapieendes keine Bildgebung erfolgt war ($\leq 28,0$ Tage vor, oder nach dem Datum des Therapieende).

Aufgrund teilweise sehr kurzer Behandlungszeiträume oder früher Therapieabbrüche kam es bei nicht allen Patienten zu einer bildgebenden Nachuntersuchung. Daher wurden Analysen der Tumorveränderung in der Bildgebung mit einer Subgruppe von Patienten durchgeführt, bei denen innerhalb des Behandlungszeitraums mindestens eine Bildgebung erfolgt war. Es wurden alle Termine mit Datum und Befund des Tumoransprechens erfasst. Bei den meisten Patienten war das Tumoransprechen nach den RECIST-Kriterien dokumentiert worden. Da Angaben zur verwendeten RECIST-Version (RECIST 1.0 vs. RECIST 1.1) fehlten, wurde von den RECIST-Kriterien nach Therasse et al. (Therasse et al., 2000) bzw. nach Greten et al. (Greten et al., 2013) ausgegangen. Individuelle Formulierungen von Befunden wurden nach eingehender Nachsichtung der Befunde dieser Klassifikation zugeordnet (s. Tabelle 4, S. 46).

Tabelle 4. RECIST-Kriterien: RECIST-Kriterien modifiziert nach Therasse et al. (Therasse et al., 2000) und Greten et al. (Greten et al., 2013) sowie den RECIST-Kriterien zugeordnete individuelle Befund-Formulierungen der behandelnden Ärzte.

Legende: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; - = keine Angabe

radiologischer Befund				
Gesamtansprechen	Ziel-Läsion(en)	nicht-Ziel-Läsion(en)	neue Läsion(en)	Individuelle Formulierungen der Behandler
CR	CR	CR	nein	-
PR	CR	SD	nein	<ul style="list-style-type: none"> • "teilweise Ansprechen" • "insgesamt Tumormanifestation rückläufig"
PR	PR	nicht-PD	nein	<ul style="list-style-type: none"> • "relativ unverändert" • "keine eindeutige Befundänderung"
SD	SD	nicht-PD	nein	<ul style="list-style-type: none"> • "keine großen Veränderungen" • "geringgradige Veränderung" • "Zunahme der Nekrosemasse"
PD	PD	egal	egal	<ul style="list-style-type: none"> • "geringer Progress"
PD	egal	PD	egal	<ul style="list-style-type: none"> • "Pfortaderinfiltration"
PD	egal	egal	ja	<ul style="list-style-type: none"> • "steigende Anzahl Fernmetastasen"

3.5 Therapiedaten

3.5.1 Therapie- und Dosisregime

Anhand der Patientenakten wurde für jeden Patienten das Datum von Therapiestart und -ende dokumentiert und dadurch der Behandlungszeitraum definiert. Aufgrund möglicher Modifikationen der Sorafenib-Dosierung und möglicher Therapiepausen während der Behandlungszeit, wurde innerhalb des Behandlungszeitraums zwischen Applikationsintervallen (AP-Intervall) und Pausenintervallen (P-Intervall) unterschieden und das jeweilige Start- und Enddatum sowie die Gesamtanzahl der Intervalle notiert. Als AP-Intervall wurde der Zeitraum definiert, in dem ein Patient das Medikament in einer konstanten Dosierung/d ohne Unterbrechung zu sich genommen hatte. Es wurden Dosierung/d und Anzahl der Einnahmen/d des entsprechenden AP-Intervalls dokumentiert. In Anlehnung an andere Arbeiten wurde von allen Patienten die Startdosis sowie Art (Dosissteigerung vs. Dosisreduktion), Anzahl und Datum möglicher Dosismodifikationen erfasst (Zugazagoitia et al., 2013, Marrero et al., 2016) und auf altersspezifische Unterschiede hin analysiert.

Dosierungen wurden in Milligramm (mg), auf 1 Dezimalstelle gerundet angegeben. Zeiträume wurden anhand der entsprechenden Datumsangaben mittels der Formel $Zeitraum(Tagen) = ((Enddatum - Startdatum) + 1)$ berechnet und in Tagen angegeben. Aus den aufbereiteten Daten wurden der Behandlungszeitraum, die Applikationsdauer und die therapiefreie Zeit berechnet und auf Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen hin untersucht. Aus den Dosisangaben der Applikationsintervalle konnte die Sorafenib-Gesamtdosis pro Patient und damit die durchschnittliche Tages- und Applikationsdosis, sowie die Tagesdosis bis zum ersten radiologischen Progress berechnet werden. Tabelle 5 (s. Tabelle 5, S. 48) gibt einen Überblick über die berechneten Zeiträume und Dosisberechnungen.

Tabelle 5. Zeitraum- und Dosis-Berechnungen: Darstellung der Rechenwege für die Berechnung von Zeiträumen und Dosierungen.

Legende: AP = Applikationsintervall; d = Tag(e); mg = Milligramm; n = Anzahl; P = Pause

Parameter	Rechenoperation
Behandlungszeitraum	$= ((\text{Datum Therapieende} - \text{Datum Therapiestart}) + 1)$
Applikationsdauer	$= (AP - \text{Intervall})_1 + \dots + (AP - \text{Intervall})_n$
therapiefreie Zeit	$= (P - \text{Intervall})_1 + \dots + (P - \text{Intervall})_n$
Gesamtdosis	$= (\text{Dosis AP} - \text{Intervall})_1 + \dots + (\text{Dosis AP} - \text{Intervall})_n$
Tagesdosis	$= \frac{\text{Gesamtdosis (mg)}}{\text{Behandlungszeitraum (d)}}$
Applikationsdosis	$= \frac{\text{Gesamtdosis (mg)}}{\text{Applikationsdauer (d)}}$
Tagesdosis bis 1. Progress	$= \frac{\text{Gesamtdosis (mg) bis 1. Progress}}{\text{Behandlungszeitraum (d) bis 1. Progress}}$

3.5.2 Kriterien Therapieabbruch

Angaben über die Ursachen des Therapieabbruchs waren bei einem Großteil der Patienten dokumentiert und teilweise interindividuell unterschiedlich formuliert worden. Aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Formulierungen wurden nach einer Vorauswertung 8 Hauptkategorien von Abbruchsursachen definiert und die verschiedenen untergeordneten Formulierungen einer dieser Hauptkategorien (1–8) zugewiesen (s. Tabelle 6, S. 49). Jeder Patient wurde entsprechend seines Abbruchkriteriums den Kategorien 1–8 zugewiesen. Bei Mehrfach-Angaben zur Abbruchursache pro Patient, ging der Patient in jede der entsprechenden Kategorien in die Wertungen mit ein. Es wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Abbruchs-Ursachen bezogen auf das Gesamtkollektiv und die altersspezifischen Untergruppen dargestellt.

Tabelle 6. Abbruchkriterien: Hauptkriterien für den Abbruch der Sorafenib-Therapie, sowie diesen Kriterien zugeordnete individuelle Formulierungen der behandelnden Ärzte (Hauptkriterium 3; 5; 7).

Legende: AFP = α -Fetoprotein; AZ = Allgemeinzustand; CP = Child-Pugh; NW = Nebenwirkung; - = keine Angabe

Hauptkriterium	Individuelle Formulierungen der Behandler
1. radiologischer Progress	-
2. NW	-
3. AZ-Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • "verschlechterte Gesamtsituation" • "instabiler Patientenzustand" • "im Verlauf kachektischer Ernährungszustand" • "Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie" • "AZ-Verschlechterung bei Cholangiosepsis"
4. unbekannte Ursache	-
5. Laborparameter-Veränderung	<ul style="list-style-type: none"> • "Anstieg Bilirubin" • "Anstieg Leberwerte" • "Verschlechterung CP-Stadium" • "AFP- Anstieg" • "Cholestase" • "Thrombozytopenie"
6. Studienteilnahme	-
7. fehlendes Wiedererscheinen	<ul style="list-style-type: none"> • "Patient nicht mehr erschienen" • "Therapieabbruch auf Patientenwunsch"
8. Tod	-

3.6 Labordaten

Es wurden sowohl leber(-funktions)-spezifische Laborparameter, und klassische Parameter des großen Blutbildes und der Blutgerinnung, als auch das AFP, sowie in Bezug auf andere Studien, spezifische Laborparameter (CHE, neutrophile Granulozyten) (Takeda et al., 2013, Jia Yuan, 2017) erfasst. Für jeden Patienten wurden die jeweiligen Laborwerte zu Therapiebeginn und Therapieende erfasst. War am Tag des Therapiestarts oder -endes keine Laborblutabnahme erfolgt, wurde der zeitlich naheliegendste ($\leq 28,0$ Tage vor/nach Therapiebeginn bzw. Therapieende) Laborwert des Patienten dokumentiert. Für Berechnungen wurden metrische und nominale Datenangaben verwendet. Nominale Daten wurden durch Umwandlung metrischer Daten in binäre Variablen mittels Cut-off-Werte generiert. Die Cutoff-Werte wurden in Anlehnung an die jeweiligen unteren vs. oberen Referenzwerte

(ggf. geschlechterspezifische Unterschiede) des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen (Stand 05.12.2017), als auch in Anlehnung an vergleichbare Studien und an die spezifische Werteverteilung eines Parameters (Median für neutrophile Granulozyten und CHE), definiert. Es wurden sowohl altersinterne Unterschiede, als auch Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf mögliche Differenzen zwischen Ausgangswert und Wert zu Therapieende analysiert, sowie der Einfluss der Laborwerte auf die Endpunkte untersucht. In Tabelle 7 (s. Tabelle 7, S. 50) sind die in dieser Arbeit untersuchten Laborparameter aufgezeigt.

Tabelle 7. Laborparameter: Erfasste Laborparameter mit Einheit, Referenzbereich und definiertem Cutoff-Wert für Analysen. Werte entsprechen Referenzbereich (Cutoff-Wert).

Legende: AFP = α -Fetoprotein; ALT = Alanin-Aminotransferase; AP = alkalische Phosphatase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CHE = Cholinesterase; CRP = c-reaktives Protein; dl = Deziliter; g = Gramm; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; INR = international normalized ratio; l = Liter; mg = Milligramm; U = Unit; vs. = versus; μ l = Mikroliter; < = kleiner als; > = größer als; \leq = kleiner/gleich als; \geq = größer/gleich als

Laborparameter	Referenzbereich (Cutoff-Wert)		Einheit
	Männer	Frauen	
Serum-Albumin	3,0–5,0 (> 3,5)	3,0–5,0 (> 3,5)	g/dl
AP	40,0–130,0 (> 130,0)	35,0–105,0 (> 105,0)	U/l
Gesamtbilirubin	< 1,1 (1,1)	< 1,1 (1,1)	mg/dl
Kreatinin enzymatisch	0,6–1,1 (1,1)	0,5–0,8 (0,8)	mg/dl
GGT	< 60,0 (180,0)	< 40,0 (120,0)	U/l
GOT (AST)	< 50,0 (50,0)	< 35,0 (35,0)	U/l
GPT (ALT)	< 50 (50)	< 34,0 (34,0)	U/l
Hb	14,0–18,0 (\leq 13,9; \geq 18,1)	12,0–16,0 (\leq 11,9; \geq 16,1)	g/dl
Leukozyten	3800,0–10300,0 (< 3800,0; > 10300,0)	4100,0–11800,0 (< 4100,0; > 11800,0)	1/ μ l
neutrophile Granulozyten	40,0–80,0 (68,5)	40,0–80,0 (68,5)	%
Quick	70,0–120,0 (70)	70,0–120,0 (70,0)	%
INR	0,8–1,2	0,8–1,2	
Thrombozyten	150–450	150–450	1000/ μ l
AFP	< 8	< 4	μ g/l
CRP	< 0,5 (2,5)	< 0,5 (2,5)	mg/dl
CHE	4,9–12 (3,8)	4,9–12,0 (3,8)	k/UI

Fehlende Zahlenwerte von Laborparametern wurden durch Imputation ersetzt. Dabei wurden zuerst alle fehlenden Werte innerhalb einer Laborwertekategorie durch Zeilenimputation mit dem zeitlich am naheliegenden Wert desselben Patienten (= Zeile; dokumentierte Zahlenwerte betreffen nur Patient) ersetzt. Nach abgeschlossener Zeilenimputation wurden noch fehlende Zahlenwerte durch den Mittelwert (für AFP Median) der jeweiligen Variablen (= Spalte; dokumentierte Zahlenwerte aller Patienten inclusive Zahlenwert aus durchgeführter Zeilenimputation) ergänzt. Tabelle 8 (s. Tabelle 8, S. 51–52) zeigt die verschiedenen Imputationen von Laborwerten in dieser Arbeit.

Tabelle 8. Werte-Imputation: Liste der Laborparameter, bei denen eine Werte-Imputation fehlender Werte erfolgte. Werte entsprechen Patientenanzahl, imputiertem Zahlenwert oder ID-Nummer des Patienten.

Legende: AFP = α -Fetoprotein; ALT = Alanin-Aminotransferase; AP = alkalische Phosphatase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CHE = Cholinesterase; CRP = c-reaktives Protein; dl = Deziliter; g = Gramm; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; ID = Patienten-Identifikationsnummer; INR = international normalized ratio; m = Median-Imputation; n = Anzahl; \bar{x} = Mittelwert; - = keine Angabe

Laborparameter	n (gesamt)	\bar{x} -Imputation		Zeilen-Imputation	
		Imputierter Zahlenwert	ID	ID	
Albumin Beginn	9	3,7	92; 63; 57; 38; 65; 59; 45	84; 52	
Albumin Ende	13	3,3	92; 63; 57; 38; 133; 96; 88; 85; 83; 49	158; 36; 20	
AP Beginn	13	199,2	153; 124; 111; 56; 42; 20; 114; 8; 52	142; 65; 39; 27	
AP Ende	15	243,2	153; 124; 111; 56; 42; 20; 114; 8	158; 144; 50; 44; 43; 148; 140	
Gesamtbilirubin Ende	2	-	-	158; 84	
Kreatinin Ende	1	-	-	158	
GGT Beginn	1	-	-	52	
GGT Ende	2	-	-	158; 157	
GOT Beginn	1	32,0	52	-	
GOT Ende	1	-	-	158	
GPT Beginn	1	-	-	52	
GPT Ende	1	-	-	158	
Hb Ende	1	-	-	158	
Leukozyten Beginn	1	-	-	153	
Leukozyten Ende	1	-	-	158	

Fortsetzung Tabelle 8. Werte-Imputation				
Legende: AFP = α -Fetoprotein; ALT = Alanin-Aminotransferase; AP = alkalische Phosphatase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CHE = Cholinesterase; CRP = c-reaktives Protein; dl = Deziliter; g = Gramm; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; ID = Patienten-Identifikationsnummer; INR = international normalized ratio; _m = Median-Imputation; n = Anzahl; \bar{x} = Mittelwert; - = keine Angabe				
			\bar{x} -Imputation	Zeilen-Imputation
Laborparameter	n (gesamt)	Imputierter Zahlenwert	ID	ID
neutrophile Granulozyten Beginn	12	68,5	96; 92; 87; 83; 63; 57; 49; 30; 52; 68	65; 32
neutrophile Granulozyten Ende	18	72,9	96; 92; 87; 83; 63; 57; 49; 30; 52; 68	158; 122; 84; 44; 38; 36; 7; 85
Quick Ende	2	-	-	158; 20
INR Ende	2	-	-	158; 20
Thrombozyten Ende	2	-	-	158; 84
AFP Beginn	10	253,5 _m	79; 39; 52	106; 78; 65; 31; 23; 11; 13 158; 153; 133; 108; 102;
AFP Ende	18	450,0 _m	79; 39; 52	88; 84; 74; 54; 46; 44; 36; 27; 18; 64;
CRP Beginn	4	-	-	153; 121; 157; 52
CRP Ende	2	-	-	158; 122
CHE Beginn	6	-	-	102; 65; 59; 157; 114; 52

3.7 Endpunkte

Als Endpunkte der vorliegenden Arbeit wurden definiert:

- das radiologische Tumoransprechen mit Tumorkontrollrate
- die progressionsfreie Behandlungszeit mit Einflussfaktoren
- der Behandlungszeitraum mit Einflussfaktoren
- die Therapie-Compliance
- das Nebenwirkungsprofil unter Sorafenib-Therapie

Aus den bildgebenden Befunden nach RECIST-Kriterien wurde für jeden Patienten das Gesamtansprechen zum Zeitpunkt des Therapieendes ermittelt. Patienten, die im Behandlungszeitraum sowohl einen Befund im Sinne eines PD als auch eines SD hatten, wurden im Gesamtansprechen als PD gewertet. Bei Patienten mit der Befundkonstellation PD, SD als auch PR wurde das Gesamtansprechen als "nicht beurteilbar" gewertet. Als Tumorkontrollrate

wurde der Anteil aller Patienten mit Gesamtansprechen CR, PR und SD definiert.

Die progressionsfreie Behandlungszeitrate und die Gesamtbehandlungszeitrate mit Einflussfaktoren wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode und der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Für Analysen der progressionsfreien Behandlungszeitrate wurde eine Subgruppe aus Patienten gebildet, bei denen mindestens eine bildgebende Nachuntersuchung nach Therapiestart erfolgt war. Der progressionsfreie Behandlungszeitraum wurde als Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Datum des ersten radiologischen Progresses (bei Patienten mit radiologischem Befund "progressiv disease") bzw. bis zum Datum der letzten radiologischen Nachuntersuchung (bei Patienten mit radiologischem Befund "stable disease" oder "partial response") definiert.

In die Analyse der Gesamtbehandlungszeitrate wurden alle Patienten eingeschlossen. Die Behandlungszeit wurde als Zeitraum von Therapiebeginn bis Therapieende (unabhängig der Ursache des Therapieendes, inclusive Pausenzeiten) definiert.

Unter dem Gesichtspunkt der Therapie-Compliance wurden die Anzahl der Therapieunterbrechungen, die therapiefreie Zeit und die Dosismodifikationen unter Sorafenib-Therapie dokumentiert und ausgewertet. In Abhängigkeit der Startdosis wurde in Subgruppenanalysen bis zur ersten Dosisreduktion oder Pause bzw. bis zur ersten Standarddosis berechnet.

3.7.1 Nebenwirkungen

Aus den Patientenakten wurden alle beschriebenen Nebenwirkungen dokumentiert und als Faktoren (Kategorie 1–16) in die Analysen mit einbezogen. Zeitliche und kausale Zusammenhänge der aufgetretenen Nebenwirkungen zu anderen Therapieereignissen des jeweiligen Patienten waren bis auf den Zusammenhang zum Therapieende, kaum dokumentiert. Es wurden folgende Nebenwirkungen erfasst (s. Tabelle 9, S. 54):

Tabelle 9. Erfasste Nebenwirkungen: Dokumentierte Nebenwirkungen aus Arztbriefen (Kategorie 1–16) nach übergeordneter Gruppe (I–V) sowie ggf. diesen Kategorien zugeordnete erfasste Symptome (*• kursiv*).

Legende: HFS = Hand-Fuß-Syndrom; *• = untergeordnetes Symptom*

I. dermatologische Nebenwirkungen
<ol style="list-style-type: none"> 1. HFS 2. andere Hautveränderungen außer HFS <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mundwinkelrhagaden</i> • <i>Blasenbildung der Haut</i> • <i>Apthen</i> • <i>brennende Mundschleimhaut</i> 3. Pruritus 4. Alopezie
II. vegetative und konstitutionelle Nebenwirkungen
<ol style="list-style-type: none"> 5. Müdigkeit 6. Schmerzen 7. Appetitminderung 8. Gewichtsverlust 9. Fieber
III. gastrointestinale Nebenwirkungen
<ol style="list-style-type: none"> 10. Übelkeit 11. Erbrechen 12. Diarrhoe
IV. vaskuläre Nebenwirkungen
<ol style="list-style-type: none"> 13. arterielle Hypertonie 14. Blutungen
V. sonstige Nebenwirkungen
<ol style="list-style-type: none"> 15. Leberfunktionsstörungen <ul style="list-style-type: none"> • <i>"Anstieg Bilirubin"</i> • <i>"Hyperbilirubinämie"</i> • <i>"Anstieg der Leberwerte"</i> • <i>Ikterus</i> • <i>Leberfunktionsausfall</i> 16. Heiserkeit

Eine Differenzierung der Nebenwirkungen in Schweregrade, z.B. ähnlich der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (USA.gov) war bei fast keinem der Patienten dokumentiert. Um trotzdem Analysen unter dem Einflussfaktor "schwere Nebenwirkungsereignisse" zu ermöglichen, wurde bei alle Patienten, bei denen die Sorafenibtherapie aufgrund der Nebenwirkungen

beendet worden war, eine schwere Ausprägung der jeweiligen Nebenwirkungen angenommen. Für alle anderen Patienten wurde von einem geringen Nebenwirkungsschweregrad ausgegangen.

Der Einfluss des Schweregrades von Nebenwirkungen auf den Endpunkt Gesamtüberleben wurde beschrieben. Absolute und relative Häufigkeiten wurden in einer Subgruppe von Patienten mit schweren Nebenwirkungen dargestellt.

3.8 Statistik

3.8.1 Allgemeine Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics Version 23 der Firma IBM. Statistische Ergebnisse wurden auf 1 bzw. 2 Nachkommastellen gerundet, statistische Maßzahlen und Werte wurden auf 3 Nachkommastellen angegeben. Für alle Testverfahren wurde das Signifikanzniveau auf 5,0 % = 0,05 festgelegt ($p = 0,05$). Ergebnisse mit einem p -Wert = 0,000 wurden als $p < 0,001$ dokumentiert.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für nominal und ordinal skalierte Daten absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Intervallskalierte Daten wurden aufgrund von Ausreißern mit dem Median und ggf. mit Perzentilen-Werten und/ oder Spannweite (maximaler Wert minus minimaler Wert) beschrieben. Die graphische Darstellung erfolgte ggf. mit Box-Plot-Schaubildern.

Tabelle 10 (s. Tabelle 10, S. 56–57) gibt einen Überblick über die verwendeten statistischen Verfahren. Für ein besseres Verständnis und eine korrekte Ergebnisinterpretation sind die einzelnen Testverfahren in den folgenden Unterkapiteln nochmals detailliert beschrieben.

Tabelle 10. Übersicht verwendeter statistischer Methoden:

Legende: a = Fischer-Exakt-Test; b = Korrektur nach Yates; c = normaler χ^2 -Test; d = Mann-Whitney-U-Test; df = Freiheitsgrad; e = Wilcoxon-Test; f = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; h = univariate Cox-Regressionsanalyse; HR = Hazard-Ratio; i = multivariate Cox-Regressionsanalyse; n = Anzahl; p = p-Wert; r = Effektstärke bei zentralen Tendenzen; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; $<$ = kleiner als; $>$ = größer als; \leq = kleiner/gleich als; \geq = größer/gleich als

Verfahren (Kennung p-Wert)	Fragestellung	Durchführung, Ergebnisdarstellung und Effektstärken
Pearson χ^2 -Test (a = Fischer-Exakt-Test; b = Korrektur nach Yates; c = normaler χ^2 -Test)	Unterschiede und Zusammenhänge absoluter Häufigkeiten	$n \leq 20$ oder erwartete Zelhäufigkeiten ≤ 5 → Fischer-Exakt-Test
		$n > 20 \leq 50$ oder $df = 1$ → Pearson χ^2 -Test mit Korrektur nach Yates
		$n > 50$ → Pearson χ^2 -Test
		Phi/Cramer-V $< 0,3$ → schwacher Effekt Phi/Cramer-V $\geq 0,3 < 0,5$ → mittlerer Effekt Phi/Cramer-V $\geq 0,5$ → starker Effekt
Kolmogorov-Smirnov-Test, Shapiro-Wilk-Test.	Test auf Normalverteilung metrischer Daten	
Mann-Whitney-U-Test (d)	Zentrale Tendenzen unverbundener Stichproben	$n \leq 30$ → exakte Signifikanz, U-Wert
		$n > 30$ → asymptotische Signifikanz, z-Wert
		$r < 0,3$ → schwacher Effekt $r \geq 0,3 < 0,5$ → mittlerer Effekt $r \geq 0,5$ → starker Effekt
Wilcoxon-Test (e)	Zentrale Tendenzen verbundener Stichproben	$n \leq 20$ → exakten Signifikanz, U-Wert
		$n > 20$ → asymptotische Signifikanz, z-Wert
		$r < 0,25$ → schwacher Effekt $r \geq 0,25 < 0,4$ → mittlerer Effekt $r \geq 0,4$ → starker Effekt
Kaplan-Meier-Methode	Deskriptive Analyse	Median mit 95 % CI
	von Zeitintervallen	ggf. kürzestes vs. längstes Zeitintervall
	bis zu einem definierten Ereignis	Angabe der Ereignisrate nach 30,0, 90,0, 180,0 und 365,0 Tagen
Log-rank-Test(f)	Statistische Analyse von Zeitintervallen	proportionale Hazards vorausgesetzt ("Kaplan-Meier-Kurven verlaufen weitestgehend parallel")
	bis	$p = 0,05$
Breslow-Test(g)	zu einem definierten Ereignis	Voraussetzungen für Log-rank-Test nicht erfüllt $p = 0,05$

Fortsetzung Tabelle 10. Übersicht verwendeter statistischer Methoden

Legende: a = Fischer-Exakt-Test; b = Korrektur nach Yates; c = normaler χ^2 -Test; d = Mann-Whitney-U-Test; df = Freiheitsgrad; e = Wilcoxon-Test; f = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; h = univariate Cox-Regressionsanalyse; HR = Hazard-Ratio; i = multivariate Cox-Regressionsanalyse; n = Anzahl; p = p-Wert; r = Effektstärke bei zentralen Tendenzen; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; $<$ = kleiner als; $>$ = größer als; \leq = kleiner/gleich als; \geq = größer/gleich als

Verfahren (Kennung p-Wert)	Fragestellung	Durchführung, Ergebnisdarstellung und Effektstärken
Univariate Cox- Regressionsanalyse $_{(n)}$	Einfluss von einem Faktor auf das Zeitintervall bis zu einem definierten Ereignis	proportionale Hazards vorausgesetzt
		Log-rank-Test $p = 0,05$ HR 95 % CI $p = 0,05$
Multivariate Cox- Regressionsanalyse $_{(i)}$	Einfluss von mehreren Faktoren auf das Zeitintervall bis zu einem definierten Ereignis	Univariate Cox-Regressionsanalyse $p = 0,05$ $p = 0,05$
		HR 95 % CI $p = 0,05$
Hazard-Ratio (Zwiener et al., 2011)	Risikoverhältnis zwischen Gruppe 2 und Gruppe 1, dass das definierte Ereignis eintritt	proportionale Hazards vorausgesetzt
		Log-rank-Test $p = 0,05$
		$HR > 1 \rightarrow$ Risiko Gruppe 2 $>$ Gruppe 1
		$HR < 1 \rightarrow$ Risiko Gruppe 2 $<$ Gruppe 1
		$HR \approx 1 \rightarrow$ Risiko Gruppe 2 vs. 1 etwa gleich groß

3.8.2 Unterschiede und Zusammenhänge absoluter Häufigkeiten

Unterschiede und Zusammenhänge von absoluten Häufigkeiten wurden auf Basis einer Kreuztabelle mit dem Pearson χ^2 -Test untersucht und auf Signifikanz getestet. In Abhängigkeit von der Stichprobengröße, den Freiheitsgraden der Kreuztabelle ($df; df = (Spaltenanzahl - 1) \times (Zeilenanzahl - 1)$) und der erwarteten Zellhäufigkeiten kamen 3 Testformen bzw. Korrekturverfahren zur Anwendung. Der exakte Test nach Fischer wurde bei Stichprobengröße $n \leq 20$ oder bei einer erwartete Zellhäufigkeiten ≤ 5 angewendet. Für Stichproben mit einer Größe von $n > 20 \leq 50$ oder bei Tabellen mit $df = 1$ ("klassische 2×2 -Kreuztabelle") wurde der Pearson χ^2 -

Test mit Korrektur nach Yates durchgeführt. Bei Stichprobengrößen von $n > 50$ kam der Pearson χ^2 -Test zur Anwendung (Schwarz J., 2016).

Die Stärke eines Zusammenhangs wurde durch die Zusammenhangsmaße Phi (ausschließlich für $df = 1$) und Cramer-V ($df > 1$) dargestellt, wobei die Effektstärke mit steigendem Zahlenwert zunimmt. Es wurden Zahlenwerte $< 0,3$ als schwacher Effekt, $\geq 0,3 < 0,5$ als mittlerer Effekt und $\geq 0,5$ als starker Effekt definiert (Schwarz J., 2016).

3.8.3 Zentrale Tendenzen verbundener und unverbundener Stichproben

Vor der Auswertung erfolgte eine Testung der Daten auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnof-Test sowie Shapiro-Wilk-Test (Schwarz J., 2016).

Die Analyse der zentralen Tendenzen für verbundene Stichproben erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Bei Stichproben ≤ 20 wurde das Ergebnis mit der exakten Signifikanz und U-Wert beschrieben, bei Stichprobengrößen > 20 wurde die asymptotische Signifikanz mit z-Wert (z-standartisierter U-Wert; kritischer Wert 1,96 für $p = 0,05 \rightarrow$ bei $z > 1,96$ ist ein signifikantes Ergebnis anzunehmen) vermerkt (Schwarz J., 2016). Sowohl die exakte, als auch die asymptotische Signifikanz wurden durch die Angabe der Effektstärke r mit $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ (Berechnung mittels Taschenrechner) ergänzt. Dabei wurde für die Effektstärke r , $r < 0,25$ als schwacher Effekt, $r \geq 0,25 < 0,4$ als mittlerer Effekt und $r \geq 0,4$ als starker Effekt definiert (Schwarz J., 2016). Die Untersuchung der zentralen Tendenzen für unverbundene Stichproben wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ergebnisse von Stichproben mit $n \leq 30$ wurden durch Angabe der exakten Signifikanz mit U-Wert dargestellt. Für Stichproben mit $n > 30$ wurde die asymptotische Signifikanz mit z-Wert dokumentiert. Für die Effektstärke r wurde $r < 0,3$ als schwacher Effekt, $r \geq 0,3 < 0,5$ als mittlerer Effekt und $r \geq 0,5$ als starker Effekt definiert (Schwarz J., 2016).

3.8.4 Analyse von Zeitintervallen bis zu einem definierten Ereignis

Die deskriptive Analyse von Zeitintervallen (z.B. Gesamtbehandlungszeit, Zeit bis erster radiologischer Progress) bis zum Auftreten eines definierten

Ereignisses wurde mit der Kaplan-Maier-Methode durchgeführt, wobei zu untersuchende Einflussfaktoren (z.B. Patientenalter) in die Methode mit einbezogen wurden. Es wurde der Median mit 95 %- Konfidenzintervall (CI) angegeben. Die Einflussfaktoren "Patientenalter", "CP-Stadium zu Therapiebeginn", "AFP-Wert zu Therapiebeginn", "durchschnittliche Tagesdosis 800,0 mg/d vs. < 800,0 mg/d bis Ereignis" und " Auftreten schwerer UAW pos. vs. neg." (nur Behandlungszeitraum) wurden anhand der Ereignisrate nach 30,0, 90,0, 180,0 und 365,0 Tagen detaillierter dargestellt. Ergebnisunterschiede zwischen zwei oder mehreren Gruppen wurden mit dem Log-rank-Test (falls proportionale Hazards) bzw. dem Breslow-Test (Voraussetzungen für Log-rank-Test nicht erfüllt) statistisch untersucht (Schwarz J., 2016).

3.8.5 Prognostische Faktoren

Zur Detektion potentieller prognostischer Faktoren wurden zunächst Einflussfaktoren aus der Kaplan-Meier-Analyse, bei denen sich ein signifikanter p-Wert im Log-rank-Test zeigte, mittels univariater Cox-Regressionsanalyse weiter untersucht und das Hazard Ratio (HR) bestimmt. In einem weiteren Schritt wurden die signifikanten Faktoren nochmals gemeinsam in einem multivariaten Modell (multivariate Cox-Regresionsanalyse) untersucht. Die Ergebnisse wurden anhand der HR, dem 95 % CI und dem p-Wert dargestellt.

Das Hazard ($h(t)$) beschreibt das zeitabhängige Risiko, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt ein zuvor definiertes Ereignis in einer Gruppe tatsächlich eintritt. Das HR ist der Quotient aus den Hazards von 2 zu vergleichenden Gruppen (Gruppe 2 vs. Gruppe 1 $\rightarrow HR = \frac{h_2(t)}{h_1(t)}$) und vergleicht das Ereignisrisiko in Gruppe 2 im Verhältnis zum Ereignisrisiko in Gruppe 1. Die Risikoverhältnisse wurden definiert als

$HR > 1 \rightarrow$ Risiko Gruppe 2 > Gruppe 1

$HR < 1 \rightarrow$ Risiko Gruppe 2 < Gruppe 1

$HR \approx 1 \rightarrow$ Risiko in beiden Gruppen etwa gleich groß (Zwiener et al., 2011).

4 Ergebnisse

Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden in Form von Abstract-Beiträgen auf dem 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) 2016, Abstract-Nr. P116 (Piontek P., 2016) sowie auf dem Kongress Viszeralmedizin 2016 der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), Abstract-Nr. KV301, veröffentlicht.

4.1 Patienten

4.1.1 Patientenalter und Geschlechterverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste insgesamt $n = 97$ Patienten (100,0 %), von denen $n = 61$ Patienten (62,9 %) zu Therapiebeginn ≤ 70 Jahre alt (jüngere Gruppe) und $n = 36$ Patienten (37,1 %) > 70 Jahre (ältere Gruppe) alt waren (Piontek P., 2016). Im gesamten Kollektiv lag das Patientenalter im Median bei 68,1 Jahren (25 %-Perzentile = 60,7 Jahre; 75 %-Perzentile = 74,1 Jahre; Min. 19,2 Jahre vs. Max. 83,6 Jahre). In der jüngeren Gruppe betrug das Lebensalter im Median 63,5 Jahre (25 %-Perzentile = 55,5 Jahre; 75 %-Perzentile = 66,9 Jahre). Ein Patient war jünger als 20,0 Jahre alt (19,2 Jahre) und $n = 3$ Patienten waren zwischen 30,0 und 40,0 Jahre alt. Der älteste Patient war 69,8 Jahre alt. Das Patientenalter in der älteren Gruppe betrug im Median 75,3 Jahre (25 %-Perzentile = 73,1 Jahre; 75 %-Perzentile = 76,8 Jahre), $n = 4$ Patienten in dieser Gruppe waren älter als 80,0 Lebensjahre, der älteste Patient war 83,6 Jahre alt (s. Tabelle 11 S. 62).

$N = 83$ Patienten (85,6 %) waren männlich und $n = 14$ Patienten (14,4 %) weiblich (Piontek P., 2016). In beiden Gruppen überwog die Anzahl der männlichen Patienten, mit $n = 53$ Männern (86,9 %) in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen und mit $n = 30$ Männern (83,3 %) in der Gruppe der >70 -Jährigen. $N = 8$ Frauen (13,1 %) waren in der jüngeren Gruppe und $n = 6$ Frauen (16,7 %) in der älteren Gruppe. Die Unterschiede zwischen Altersgruppe und absoluter Häufigkeit der Geschlechterverteilung waren bei geringer Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,856_b$; $\Phi = 0,049$) (s. Tabelle 11, S. 62).

4.1.2 ECOG-Status

4.1.2.1 ECOG-Status zu Therapiebeginn (Subgruppenanalyse)

Bei $n = 78$ Patienten (80,4 %) des Gesamtkollektivs, $n = 48$ jüngere Patienten (78,7 %) und $n = 30$ ältere Patienten (83,3 %), war der ECOG-Status zu Therapiebeginn dokumentiert.

In dieser Subgruppe ($n = 78$, 100,0 %) waren $n = 48$ Patienten (61,5 %) ≤ 70 Jahre alt und $n = 30$ Patienten (38,5 %) > 70 Jahre alt. In beiden Altersgruppen hatte der Großteil der Patienten einen ECOG-Wert von 0 ($n = 24$ jüngere Patienten (50,0 %) vs. $n = 17$ ältere Patienten (56,7 %)). Einen ECOG-Wert von 1 hatten $n = 21$ der jüngeren (43,8 %) und $n = 13$ der älteren Patienten (43,3 %). Patienten mit ECOG-Wert > 1 waren nur in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen Patienten vertreten ($n = 2$ Patienten (4,2 %) mit ECOG-Wert 2 und $n = 1$ Patient (2,1%) mit ECOG-Wert 3). Die altersabhängigen Unterschiede zwischen den absoluten Häufigkeiten der ECOG-Werte waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,803_a$; Cramer-V = 0,161) (s. Tabelle 11, S. 62).

4.1.3 Nicht-leberspezifische Nebendiagnosen

Die häufigsten ($\geq 25,0$ % des Gesamtkollektivs) nicht-leberspezifischen Nebendiagnosen im gesamten Patientenkollektiv waren arterielle Hypertonie ($n = 44$; 45,4 %), Diabetes mellitus ($n = 36$; 37,1 %), kardiovaskuläre Erkrankungen (ohne arterielle Hypertonie) ($n = 30$; 30,9 %), gastrointestinale Erkrankungen ($n = 29$; 29,9 %) und Nikotinabusus ($n = 28$; 28,9 %).

Für die Nebendiagnose Nikotinabusus war der Unterschied der absoluten Häufigkeit zwischen jüngeren Patienten ($n = 23$; 37,7 %) vs. älteren Patienten ($n = 5$; 13,9 %) bei schwachem Effekt statistisch signifikant ($p = 0,023_b$; Phi = 0,254). Der Anteil der anderen erfassten Nebendiagnosen war in der Gruppe der > 70 -jährigen Patienten (11,1 %–50,0 %) größer als in der Gruppe der ≤ 70 -jährigen Patienten (8,2 %–42,6 %). Bei schwacher Effektstärke gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der absoluten Häufigkeit einer Nebendiagnose und der Altersgruppe der Patienten ($p = 0,121$ – $1,000_{a,b}$; Phi = 0,020–0,164) (s. Tabelle 11, S. 62).

Tabelle 11. Basisdaten zu Therapiebeginn: Demographische und klinische Patientendaten zu Therapiebeginn. Werte entsprechen Patientenzahl (%), Median (Spannweite) oder p-Wert mit (Effektstärke).

Legende: a = Jahr(e); _a = Fischer-Exakt-Test; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; n = Patientenzahl; ≤ = kleiner/ gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung

	Gesamt (n = 97)	≤ 70 Jahre (n = 61)	> 70 Jahre (n = 36)	p-Wert
Alter (a)	68,1 (83,6–19,2)	63,5 (69,8–19,2)	75,3 (83,6–70,3)	-
Geschlecht				
männlich	83 (85,6)	53 (86,9)	30 (83,3)	0,865 (0,049)
weiblich	14 (14,4)	8 (13,1)	6 (16,7)	
nicht-leberspezifische Nebendiagnosen				
arterielle Hypertonie	44 (45,4)	26 (42,6)	18 (50,0)	0,621 _b (0,072)
Diabetes mellitus	36 (37,1)	21 (34,4)	15 (41,7)	0,620 _b (0,072)
kardiovaskuläre Erkrankungen (ohne arterielle Hypertonie)	30 (30,9)	16 (26,2)	14 (38,9)	0,282 _b (0,132)
gastrointestinale Erkrankungen	29 (29,9)	16 (26,2)	13 (36,1)	0,425 _b (0,104)
Nikotinabusus	28 (28,9)	23 (37,7)	5 (13,9)	0,023 _b (0,254)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (23,7)	11 (18,0)	12 (33,3)	0,143 _b (0,174)
Tumorerkrankung	21 (21,6)	11 (18,0)	10 (27,8)	0,384 _b (0,114)
pulmonale Erkrankungen	12 (12,4)	5 (8,2)	7 (19,4)	0,121 _a (0,165)
Erkrankungen und Störungen der Schilddrüse	12 (12,4)	7 (11,5)	5 (13,9)	0,757 _a (0,035)
neurologische Erkrankungen	11 (11,3)	6 (9,8)	5 (13,9)	0,530 _a (0,062)
Veränderungen der Blutzellen od. des Blutbildes	10 (10,3)	6 (9,8)	4 (11,1)	1,000 _a (0,020)
Subgruppe:				
ECOG-Wert vor Therapiebeginn	Gesamt n = 78	≤ 70 Jahre n = 48	> 70 Jahre n = 30	
ECOG 0	41 (52,6)	24 (50,0)	17 (56,7)	0,803 _a (0,161)
ECOG 1	34 (43,6)	21 (43,8)	13 (43,3)	
ECOG 2	2 (2,6)	2 (4,2)	0 (0,0)	
ECOG 3	1 (1,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	

4.1.4 leberspezifische Nebendiagnosen und Lebererkrankungen

4.1.4.1 leberspezifische Nebendiagnosen

Die häufigsten leberspezifischen Nebendiagnosen ($\geq 25,0$ % des Gesamtkollektivs) waren Splenomegalie (n = 42; 43,3 %), Aszites (n = 38; 39,2 %), portale Hypertension (n = 37; 38,1 %), gastro-ösophageale Varizen (n = 36;

37,1 %), Alkoholabusus (n = 36; 37,1 %) und Erkrankungen der Gallenblase und/ oder der Gallenwege (n = 27 ;27,8 %). Jüngere Patienten waren mit Ausnahme des Befundes Aszites anteilig häufiger von leberspezifischen Nebendiagnosen betroffen als ältere Patienten. Altersspezifische Unterschiede in den Häufigkeiten der leberspezifischen Nebendiagnosen waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant (p = 0,334–1,000_b; Phi = 0,016–0,254) (s. Tabelle 12, S. 63).

Tabelle 12. Leberstatus vor Therapiebeginn: Gruppenunterschiede von leberspezifischen Nebendiagnosen und Lebererkrankungen vor Beginn der Sorafenib-Therapie. Werte entsprechen der Patientenzahl (%) oder dem p-Wert (Effektstärke).

Legende: _a = Fischer-Exakt-Test; ASH = alkoholische Steatohepatitis; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; n = Patientenzahl; NASH = nicht-alkoholische Steatohepatitis; PBC = primär biliäre Cholangitis; pos. = positiv/vorhanden; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; ≥ = größer/gleich als

Variable	Gesamt n = 97	≤ 70 Jahre n = 61	> 70 Jahre n = 36	p-Wert
leberspezifische Nebendiagnosen				
Splenomegalie	42 (43,3)	27 (45,8)	15 (41,7)	0,859 _b (0,040)
vorhandener Aszites	38 (39,2)	22 (36,1)	16 (44,4)	0,548 _b (0,083)
portale Hypertension	37 (38,1)	26 (42,6)	11 (30,6)	0,334 _b (0,120)
gastrale u./od. ösophageale Varizen	36 (37,1)	23 (37,7)	13 (36,1)	1,000 _b (0,016)
Alkoholabusus	36 (37,1)	23 (37,7)	13 (36,1)	1,000 _b (0,016)
Erkrankungen der Gallenblase u./od. der Gallenwege	27 (27,8)	18 (29,5)	9 (25,0)	0,807 _b (0,049)
Erkrankungen der Leber				
Keine Lebererkrankung (unabhängig Zirrhose)	52 (53,6)	29 (47,5)	23 (63,9)	
1 Lebererkrankung (unabhängig Zirrhose)	35 (36,1)	24 (39,3)	11 (30,6)	0,253 _a (0,172)
≥ 2 Lebererkrankungen (unabhängig Zirrhose)	10 (10,3)	8 (13,1)	2 (5,6)	
Hepatitis C pos.	19 (19,6)	14 (23,0)	5 (13,9)	0,411 _a (0,110)
Hepatitis B pos.	11 (11,3)	9 (14,8)	2 (5,6)	0,203 _a (0,140)
Steatosis Hepatis pos.	7 (7,2)	5 (8,2)	2 (5,6)	1,000 _a (0,049)
Hämochromatose pos.	6 (6,2)	3 (4,9)	3 (8,3)	0,667 _a (0,068)
NASH pos.	4 (4,1)	3 (4,9)	1 (2,8)	1,000 _a (0,052)
ASH pos.	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	0,371 _a (0,133)
PBC pos.	1 (1,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1,000 _a (0,078)
Leberzirrhose pos.	85 (87,6)	54 (88,5)	31 (86,1)	0,757 _a (0,035)

4.1.4.2 Lebererkrankungen

Bei $n = 52$ Patienten (53,6 %) des Gesamtkollektivs, $n = 29$ jüngere Patienten (47,5 %) vs. $n = 23$ ältere Patienten (63,9 %), war zu Therapiebeginn keine Erkrankung der Leber bekannt. Insgesamt $n = 35$ Patienten (36,1 %) hatten zu Therapiestart die Diagnose von mindestens einer Lebererkrankung, davon $n = 24$ Patienten (39,3 %) ≤ 70 Lebensjahre und $n = 11$ Patienten (30,6 %) > 70 Lebensjahre. 2 oder mehr diagnostizierte Erkrankungen der Leber bestanden bei $n = 10$ Patienten (10,3 %) des Gesamtkollektivs bzw. $n = 8$ jüngeren Patienten (13,1 %) vs. $n = 2$ älteren Patienten (5,6 %). Die Gruppenunterschiede der absoluten Häufigkeiten von Patienten ohne bzw. mit einer oder mehreren Lebererkrankungen waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,253_a$, Cramer-V = 0,172) (s. Tabelle 12, S. 63).

Die häufigsten Erkrankungen der Leber ($\geq 5,0$ % des Gesamtkollektivs) waren Hepatitis C ($n = 19$; 19,6 %), Hepatitis B ($n = 11$; 11,3 %), Steatosis Hepatis ($n = 7$; 7,2 %) und Hämochromatose ($n = 6$; 6,2 %). Von den Erkrankungen NASH, ASH und PBC waren $< 5,0$ % der Patienten betroffen. In der Gruppe der ≤ 70 -jährigen Patienten waren $n = 14$ Patienten (23,0 %) Hepatitis C und $n = 9$ Patienten (14,8 %) Hepatitis B positiv. Bei $n = 5$ Patienten (8,2 %) war eine Steatosis hepatis, bei $n = 3$ Patienten (4,9 %) eine Hämochromatose bekannt. In der Gruppe der > 70 -Jährigen hatten $n = 5$ Patienten (13,9 %) eine Hepatitis C, $n = 2$ Patienten (5,6 %) eine Hepatitis B, $n = 2$ Patienten (5,6 %) eine Steatosis Hepatis und $n = 3$ Patienten (8,3 %) eine Hämochromatose. Bei schwacher Effektstärke waren die altersspezifischen Unterschiede in den absoluten Erkrankungshäufigkeiten statistisch nicht signifikant ($p = 0,203-1,000_a$; Phi = 0,049-0,140) (s. Tabelle 12, S. 63).

4.1.4.3 Leberzirrhose

Bei insgesamt $n = 85$ Patienten (87,6 %) war zu Therapiebeginn eine Leberzirrhose bekannt. Bei $n = 12$ Patienten (12,4 %) war kein zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms nachweisbar. In der jüngeren Gruppe hatten $n = 54$ Patienten (88,5 %) eine Leberzirrhose, darunter $n = 47$ Männer (87,0 %) und $n = 7$ Frauen (13,0 %). In der älteren Gruppe waren $n = 31$ Patienten (86,1 %)

zirrhose-positiv (n = 26 Männer (83,9 %) und n = 5 Frauen (16,1 %)). Das Ergebnis war bei schwachem Effekt statistisch nicht signifikant ($p = 0,757_a$, Cramer-V = 0,035) (s. Tabelle 12, S. 63).

4.1.4.3.1 Child-Pugh-Stadium und -score (Subgruppenanalyse)

Bei einer Subgruppe von insgesamt n = 81 Patienten (95,3 %) mit Leberzirrhose konnte ein Vergleich des CP-Stadiums zu Therapiebeginn vs. zu Therapieende erfolgen (n = 52 jüngere Patienten (96,3 %) vs. n = 29 ältere Patienten (93,5 %)). Bei n = 4 Patienten (4,7 %) war die Datenlage unvollständig.

4.1.4.3.2 Child-Pugh-Stadium zu Therapiebeginn (Subgruppenanalyse)

In der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen waren zu Therapiebeginn n = 33 Patienten (63,5 %) im CP-Stadium A, n = 15 Patienten (28,8 %) im CP-Stadium B und n = 4 Patienten (7,7 %) im CP-Stadium C. In der Gruppe der > 70 -Jährigen hatten zum Therapiestart n = 20 Patienten (69,0 %) eine Leberzirrhose im CP-Stadium A und n = 9 Patienten (31,0 %) im CP-Stadium B. Kein Patient (0,0 %) war im CP-Stadium C (Piontek P., 2016). Die Unterschiede in den absoluten Häufigkeiten waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,469_a$; Cramer-V = 0,170). In der jüngeren und älteren Gruppe lag der CP-Score zu Therapiebeginn bei median 6,0 Punkten. Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,488_d$; $z = -0,693$; $r = -0,08$) (s. Tabelle 13, S. 66).

4.1.4.3.3 Child-Pugh-Stadium zu Therapieende (Subgruppenanalyse)

Zu Therapieende hatten in der jüngeren Gruppe n = 26 Patienten (50,0 %) eine Leberzirrhose im Stadium Child A, n = 18 Patienten (34,6 %) im Stadium Child B und n = 8 Patienten (15,4 %) im CP-Stadium C. In der älteren Gruppe waren n = 8 Patienten (27,6 %) im Stadium Child A, n = 17 Patienten (58,6 %) im Stadium Child B und n = 4 Patienten (13,8 %) im CP-Stadium C. Die absoluten Häufigkeitsunterschiede waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,108_a$; Cramer-V = 0,242). In der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen lag der CP-Score zu Therapieende bei median 6,5 Punkten und in der Gruppe der > 70 -Jährigen bei median 8,0 Punkten. Das Ergebnis war bei schwacher

Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,370_d$; $z = -0,897$; $r = 0,10$) (s. Tabelle 13, S. 66).

Tabelle 13. Vergleich Child-Pugh-Stadium und -punktwert (Subgruppe): Analyse von Unterschieden des CP-Stadiums und - punktwertes zwischen Therapiebeginn und -ende innerhalb der jeweiligen Altersgruppe und untereinander. Werte entsprechen Patientenanzahl (%) oder Median (Spannweite).

Legende: _a = Fischer-Exakt-Test; CP = Child-Pugh; _d = Mann-Whitney-U-Test; _e = Wilcoxon-Test; n = Patientenanzahl; vs. = versus; z = z-standardisierter U-Wert; \leq = kleiner/gleich als; $>$ = größer als; - = keine Berechnung

Subgruppe	Gesamt (n = 81)	\leq 70 Jahre (n = 52)	> 70 Jahre (n = 29)	p-Wert
Therapiebeginn				
CP-A	53 (65,4)	33 (63,5)	20 (69,0)	
CP-B	24 (29,6)	15 (28,8)	9 (31,0)	0,469 _a (0,170)
CP-C	4 (4,9)	4 (7,7)	0 (0,0)	
Therapieende				
CP-A	34 (42,0)	26 (50,0)	8 (27,6)	
CP-B	35 (43,2)	18 (34,6)	17 (58,6)	0,108 _a (0,242)
CP-C	12 (14,8)	8 (15,4)	4 (13,8)	
CP-Punktwert				
Vergleich Beginn	-	6,0 (10,0–5,0)	6,0 (9,0–5,0)	0,488 _d (0,08; z = 0,693)
Vergleich Ende	-	6,5 (11,0–5,0)	8,0 (12,0–5,0)	0,370 _d (0,10; z = -0,897)
Vergleich Beginn vs. Ende	-	6,0 vs. 6,5	-	0,008 _e (0,37; z = -2,658)
Vergleich Beginn vs. Ende	-	-	6,0 vs. 8,0	0,001 _e (0,69; z = -3,705)

4.1.4.3.4 Vergleich Child-Pugh-Score Therapiebeginn vs. Therapieende (Subgruppenanalyse)

In der jüngeren Gruppe lag der CP-Score zu Therapiebeginn bei median 6,0 Punkten (25 %-Perzentile = 5,0 Punkte; 75 %-Perzentile = 7,8 Punkte; Min.= 5,0 Punkte; Max. = 10,0 Punkte) und zu Therapieende bei 6,5 Punkten (25 %-Perzentile = 5,0 Punkte, 75 %-Perzentile = 8,8 Punkte; Min. = 5,0 Punkte; Max. = 11,0 Punkte). Das Ergebnis war bei mittlerer Effektstärke statistisch signifikant ($p = 0,008_e$; $z = -2,658$; $r = 0,37$). In der Gruppe der älteren Patienten lag der CP-Score mit median 8,0 Punkten zu Therapieende (25 %-Perzentile = 5,5 Punkte; 75 %-Perzentile 9,0 Punkte; Min. = 5,0 Punkte; Max. = 12,0 Punkte)

signifikant höher als zu Therapiebeginn mit median 6,0 Punkten (25 % Perzentile = 5,0 Punkte; 75 % Perzentile = 7,0 Punkte; Min. = 5,0 Punkte; Max. = 9,0 Punkte). Der Effekt war stark ($p < 0,001_e$; $z = -3,705$; $r = 0,69$) (s. Tabelle 13, S. 66).

4.2 Hepatozelluläres Karzinom

4.2.1 Histologie

Für eine Subgruppe von $n = 51$ Patienten (52,6 %) des Gesamtkollektivs, $n = 31$ Patienten (50,8 %) ≤ 70 Lebensjahre alt und $n = 20$ Patienten (55,6 %) > 70 Lebensjahre alt, lagen Daten zum Grading des HCC's vor.

In beiden Altersgruppen waren Patienten mit mäßiggradig differenziertem Tumor am häufigsten vertreten ($n = 20$ Patienten (64,5 %) jüngere Gruppe vs. $n = 8$ Patienten (40,0 %) ältere Gruppe). Zweithäufigste Tumor-Differenzierung war in beiden Gruppen das gut differenzierte HCC ($n = 7$ Patienten (22,6 %) vs. $n = 6$ Patienten (30,0 %)), gefolgt von schlecht differenziertem Tumorgewebe an dritter Stelle ($n = 2$ Patienten (6,5 %) vs. $n = 5$ Patienten (25,0 %)). Ein Patient (3,2 %) aus der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen hatte ein undifferenziertes HCC, atypisches Tumorgewebe wurde in jeder Gruppe bei einem Patienten gefunden ($n = 1$ Patient (3,2 %) jüngere Gruppe vs. $n = 1$ Patient (5,0 %) ältere Gruppe). Die unterschiedlichen Differenzierungsgrade zwischen Patienten ≤ 70 Lebensjahre alt und Patienten > 70 Lebensjahre alt waren bei starker Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,192_a$, Cramer-V = 0,325) (s. Tabelle 14, S. 70–71).

4.2.2 Intrahepatische Tumorausbreitung

Bei $n = 5$ Patienten (8,2 %) ≤ 70 Lebensjahre alt und bei $n = 11$ Patienten (30,6 %) > 70 Lebensjahre alt ($n = 16$ Patienten (16,5 %) des Gesamtkollektivs) manifestierte sich das HCC als solitäre Läsion in der Leber. Multifokale Leberherde zu Therapiebeginn bestanden bei $n = 56$ Patienten (91,8 %) der jüngeren Gruppe und bei $n = 25$ Patienten (69,4 %) der älteren Gruppe ($n = 81$ Patienten (83,5 %) des Gesamtkollektivs) (Piontek P., 2016). Bei geringer Effektstärke bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden

Altersgruppen und der absoluten Häufigkeit der einzelnen intrahepatischen HCC-Manifestationen ($p = 0,010_b$; Cramer-V = 0,291).

Bei $n = 34$ Patienten (35,1 %) bestanden zu Beginn der Therapie Veränderungen am Pfortadersystem im Sinne einer Pfortaderthrombose oder einer Tumorinfiltration. Bei $n = 18$ Patienten (18,6 %) konnte eine Thrombosierung festgestellt werden, $n = 10$ Patienten (16,4 %) der jüngeren Gruppe und $n = 8$ Patienten (22,2 %) der älteren Gruppe. Insgesamt $n = 5$ Patienten (5,2 %), davon $n = 3$ Patienten (4,9 %) des jüngeren vs. $n = 2$ Patienten (5,6 %) des älteren Kollektivs, wiesen eine Infiltration des HCC in die Pfortader auf. Eine Kombination von Tumorinfiltration und Thrombosierung war bei $n = 11$ Patienten (11,3 %) nachweisbar, davon $n = 10$ Patienten (16,4 %) aus der jüngeren Gruppe und $n = 1$ Patient (2,8 %) aus der älteren Gruppe. Die Zusammenhänge zwischen der Altersverteilung und den Häufigkeiten der verschiedenen Pfortaderveränderungen zu Therapiebeginn waren statistisch nicht signifikant bei schwacher Effektstärke ($p = 0,197_a$; Cramer-V = 0,211) (s. Tabelle 14, S. 70–71).

4.2.3 Fernmetastasierung

Bei insgesamt $n = 63$ Patienten (64,9 %) des gesamten Patientenkollektivs hatte das HCC zu Therapiebeginn noch keine Fernmetastasen gebildet, davon waren $n = 40$ Patienten (65,6 %) ≤ 70 Jahre alt vs. $n = 23$ Patienten (63,9 %) > 70 Jahre alt. Bei $n = 21$ Patienten (34,4 %) der jüngeren Gruppe und bei $n = 13$ Patienten (36,1 %) der älteren Gruppe (insgesamt $n = 34$ Patienten (35,1 %) des gesamten Kollektivs) war zu Therapiebeginn mindestens eine Fernmetastase nachweisbar. Das Ergebnis war mit schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 1,000_b$; Phi = 0,017).

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv waren die häufigsten Metastasen pulmonal ($n = 17$; 17,5 %), lymphogen ($n = 12$; 12,4 %), peritoneal ($n = 7$; 7,2 %), ossär ($n = 7$; 7,2 %), an anderen Lokalisationen ($n = 7$; 7,2%) und renal ($n = 6$; 6,2 %) lokalisiert. In der Gruppe der ≤ 70 -jährigen Patienten war das HCC am häufigsten pulmonal ($n = 12$; 19,7 %), in der Gruppe der > 70 jährigen Patienten

am häufigsten lymphogen (n = 6 (16,7 %)) metastasiert. Die altersspezifischen Unterschiede von Häufigkeiten und Metastasenlokalisation waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,352-1,000_{a,b}$; $\Phi = -0,109-0,100$) (s. Tabelle 14, S. 70–71).

4.2.4 Behandlung vor Beginn der Sorafenib-Therapie

Insgesamt n = 45 (46,4 %) Patienten, der in der Studie erfassten n = 97 Patienten (100,0 %), hatten vor Beginn der Sorafenib-Therapie keines, der anderen, stadienadaptierten Therapieverfahren bei HCC erhalten. Dabei waren in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen n = 28 Patienten (45,9 %) und in der Gruppe der > 70 -Jährigen n = 17 Patienten (47,2 %) nicht vorbehandelt.

Insgesamt n = 33 Patienten (34,0 %) wurden vor Einleitung der Sorafenib-Therapie bereits mit einer anderen Therapiemodalität behandelt, davon waren n = 22 Patienten (36,1 %) in der jüngeren Gruppe und n = 11 Patienten (30,6 %) in der älteren Gruppe. Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,813_c$; $\Phi = 0,065$).

Die häufigste eingesetzte Therapiemodalität vor Therapiebeginn war im Gesamtkollektiv (n = 39; 40,2 %) und in den beiden Altersgruppen (n = 26 jüngere Patienten; 42,6 % vs. n = 13 ältere Patienten; 36,1 %) die TACE ($p = 0,676_b$; $\Phi = -0,064$). Die Resektion stellte bezogen auf das Gesamtkollektiv (n = 17; 17,5 %) und die jüngere (n = 11; 18,9 %) vs. ältere (n = 6; 16,7 %) Patientengruppe die zweithäufigste Modalität dar ($p = 1,000_b$; $\Phi = -0,017$). 7 Patienten (7,2 %) des gesamten Kollektivs hatten zuvor eine RFA erhalten, davon n = 2 Patienten (3,3 %) aus der jüngeren Gruppe und n = 5 Patienten (13,9 %) aus der älteren Gruppe ($p = 0,098_a$; $\Phi = 0,198$). Bei insgesamt n = 5 Patienten (n = 4 jüngere Patienten (6,6 %) vs. n = 1 älterer Patient (2,8 %)) war eine SIRT ($p = 0,648_a$; $\Phi = -0,083$) und bei insgesamt n = 4 Patienten (n = 1 jüngerer Patient (1,6 %) vs. n = 3 ältere Patienten (8,3 %)) war eine PEI ($p = 0,143_a$; $\Phi = 0,163$) durchgeführt worden. Die Unterschiede der absoluten Häufigkeiten zwischen den Altersgruppen waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 14, S. 70–71).

Tabelle 14. Tumordaten vor Sorafenib-Therapie: Altersspezifische Unterschiede in Vortherapie, Ausbreitung und Histologie (Subgruppe) des HCC vor Beginn der Sorafenib-Therapie. Werte entsprechen Patientenzahl (%) oder p-Wert (Effektstärke).

Legende _a = Fischer-Exakt-Test; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; _c = Chi²-Test; n = Patientenzahl; neg. = negativ/nicht vorhanden; PEI = perkutane Ethanolinjektion; pos. = positiv/vorhanden; RFA = Radiofrequenzablation ; SIRT = selektive interne Radiotherapie; TACE = Transarterielle Chemoembolisation; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; ≥ = größer/gleich als; - = keine Angabe

Variable	Gesamt n = 97	≤ 70 Jahre n = 61	> 70 Jahre n = 36	p-Wert
Therapieverfahren vor Sorafenib-Therapie				
kein Verfahren	45 (46,4)	28 (45,9)	17 (47,2)	
1 Verfahren	33 (43,0)	22 (36,1)	11 (30,6)	0,813 _c (0,065)
≥ 2 Verfahren	19 (19,6)	11 (18,0)	8 (22,2)	
≥ 1 Resektion	17 (17,5)	11 (18,0)	6 (16,7)	1,000 _b (-0,017)
≥ 1 TACE	39 (40,2)	26 (42,6)	13 (36,1)	0,676 _b (-0,064)
≥ 1 RFA	7 (7,2)	2 (3,3)	5 (13,9)	0,098 _a (0,198)
≥ 1 PEI	4 (4,1)	1 (1,6)	3 (8,3)	0,143 _a (0,163)
≥ 1 SIRT	5 (5,2)	4 (6,6)	1 (2,8)	0,648 _a (-0,083)
Ausbreitung				
solitär	16 (16,5)	5 (8,2)	11 (30,6)	0,010 _b (0,291)
multifokal	81 (83,5)	56 (91,8)	25 (69,4)	
Pfortaderthrombose	18 (18,6)	10 (16,4)	8 (22,2)	
Pfortaderinfiltration	5 (5,2)	3 (4,9)	2 (5,6)	0,197 _a (0,211)
Pfortaderthrombose und -infiltration	11 (11,3)	10 (16,4)	1 (2,8)	
keine Pfortaderpathologie	63 (64,9)	38 (62,3)	25 (69,4)	
Fernmetastasierung				
pos.	34 (35,1)	21 (34,4)	13 (36,1)	1,0 _b (0,017)
neg.	63 (64,9)	40 (65,6)	23 (63,9)	
pulmonal pos.	17 (17,5)	12 (19,7)	5 (13,9)	0,655 _b (0,073)
lymphogen pos.	12 (12,4)	6 (9,8)	6 (16,7)	0,352 _a (0,100)
peritoneal pos.	7 (7,2)	4 (6,6)	3 (8,3)	0,708 _a (0,033)
ossär pos.	7 (7,2)	4 (6,6)	3 (8,3)	0,708 _a (0,033)
andere pos.	7 (7,2)	5 (8,2)	2 (5,6)	1,000 _a (0,049)
renal pos.	6 (6,2)	5 (8,2)	1 (2,8)	0,407 _a (0,109)

Fortsetzung Tabelle 14. Tumordaten vor Sorafenib-Therapie

Legende _a = Fischer-Exakt-Test; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; _c = Chi²-Test; n = Patientenzahl; neg. = negativ/nicht vorhanden; PEI = perkutane Ethanolinjektion; pos. = positiv/vorhanden; RFA = Radiofrequenzablation; SIRT = selektive interne Radiotherapie; TACE = Transarterielle Chemoembolisation; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; ≥ = größer/gleich als; - = keine Angabe

Subgruppe Histologie	Gesamt n = 51	≤ 70 Jahre n = 31	> 70 Jahre n = 20	p-Wert
Grading vorhanden	51 (52,6)	31 (50,8)	20 (55,6)	-
Differenzierung				
gut	13 (25,5)	7 (22,6)	6 (30,0)	
mäßiggradig	28 (54,9)	20 (64,5)	8 (40,0)	
schlecht	7 (13,7)	2 (6,5)	5 (25,0)	0,192 _a (0,325)
undifferenziert	1 (2,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	
atypisch	2 (3,9)	1 (3,2)	1 (5,0)	

4.3 Sorafenib-Therapie

4.3.1 Applikationsdauer

Als Applikationsdauer wurde die Summe aller Tage definiert, an denen ein Patient das Medikament Sorafenib erhalten hatte.

In der Gruppe der ≤ 70-Jährigen Patienten lag die mediane Applikationsdauer bei 95,0 Tagen (25 %-Perzentile = 46,5 Tage; 75 %-Perzentile = 235,5 Tage), in der Gruppe der > 70-Jährigen Patienten bei median 77,0 Tagen (25 %-Perzentile = 39,8 Tage; 75 %-Perzentile = 218,3 Tage). Kürzeste vs. längste Applikationsdauer waren in der jüngeren Gruppe 4,0 Tage vs. 1376,0 Tage und in der älteren Gruppe 4,0 Tage vs. 787,0 Tage. Bei schwacher Effektstärke gab es keinen signifikanten Unterschied in der medianen Applikationsdauer zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,633_d$; $z = -0,478$; $r = 0,05$) (s. Tabelle 15, S. 73).

4.3.2 Dosisregime

4.3.2.1 Startdosierung

Die Sorafenib-Startdosis im gesamten Patientenkollektiv variierte zwischen minimal 200,0 mg/d und maximal 800,0 mg/d.

Insgesamt n = 39 Patienten (40,2 %) erhielten die volle Dosismenge von 800,0 mg/Tag zu Therapiebeginn. N = 1 Patient (1,0 %) startete mit einer Dosis von 600,0 mg/Tag, n = 50 Patienten (51,5 %) mit einer Dosis von 400,0 mg/d, n = 1 Patient mit einer wechselnden Tagesdosis von 200,0 mg/d vs. 400,0 mg/d und n = 6 Patienten (6,2 %) erhielten initial 200,0 mg/d.

In der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen Patienten (n = 61; 100,0 %) erhielten n = 24 Patienten (39,3 %) initial 800,0 mg/d (Piontek P., 2016), n = 1 Patient (1,6 %) 600,0 mg/d, n = 34 Patienten (55,7 %) 400,0 mg/d und n = 2 Patienten (3,3 %) 200,0 mg/d. In der Gruppe der > 70 -Jährigen Patienten (n = 36; 100,0 %) wurde die Therapie bei n = 15 Patienten (41,7 %) mit 800,0 mg /d begonnen (Piontek P., 2016), bei n = 16 Patienten (44,4 %) mit 400,0 mg/d, n = 1 Patient erhielt eine initiale Dosierung von 200,0 mg/d vs. 400,0 mg/d im Wechsel und n = 4 Patienten (11,1 %) erhielten 200,0 mg/d. Die Unterschiede in der Initialdosis zwischen beiden Gruppen waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,243_a$; Cramer-V = 0,230) (s. Tabelle 15, S. 73).

4.3.2.2 Tagesdosis

In der jüngeren Gruppe lag die mediane Tagessdosis (Gesamtdosis/Behandlungszeitraum) bei 450,0 mg/d (25 %-Perzentile = 400,0 mg/d; 75 %-Perzentile = 707,8 mg/d), in der älteren Gruppe bei median 400,0 mg/d (25 %-Perzentile = 357,5 mg/d; 75 %-Perzentile = 522,7 mg/d). Die niedrigste vs. höchste Tagesdosis lag in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen bei 161,0 mg/d vs. 800,0 mg/d und in der Gruppe der > 70 -Jährigen 200,0 mg/d vs. 800,0 mg/d. Bei schwacher Effektstärke gab es keinen signifikanten Unterschied in der medianen Applikationsdosis zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,197_d$; $z = - 1,290$; $r = 0,13$) (s. Tabelle 15, S. 73).

4.3.2.3 Applikationsdosis

In der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen Patienten lag die mediane Applikationsdosis (Gesamtdosis/Applikationsdauer) bei 503,3 mg/d (25 %-Perzentile = 400,0 mg/d; 75 %-Perzentile = 724,4 mg/d), in der Gruppe der > 70 -Jährigen Patienten bei median 400,0 mg/d (25 %-Perzentile = 400,0 mg/d; 75 %-

Perzentile = 571,1 mg/d). Niedrigste vs. höchste Applikationsdosis waren in beiden Gruppen 200,0 mg/d vs. 800,0 mg/d. Bei schwacher Effektstärke gab es keinen signifikanten Unterschied in der medianen Applikationsdosis zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,158_d$; $z = -1,411$; $r = 0,14$) (s. Tabelle 15, S. 73).

Tabelle 15. Dosisregime: Unterschiede in der Startdosis, Tagesdosis, Applikationsdauer und Applikationsdosis sowie in der Tagesdosis bis zum 1. radiologischen Progress zwischen der jüngeren und älteren Patientengruppe. Werte entsprechen Patientenzahl (%), Median (Spannweite) oder p-Wert (Effektstärke).

Legende: _a = Fischer Exakt Test; _d = Tag(e); _d = Mann-Whitney-U-Test; mg/d = Milligramm/Tag; n = Patientenzahl; z = z-standardisierter U-Wert; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung

Variable	Gesamt (n = 97)	≤ 70 Jahre (n = 61)	> 70 Jahre (n = 36)	p-Wert
Startdosis (mg/d)				
800,0	39 (40,2)	24 (39,3)	15 (41,7)	
600,0	1 (1,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	
400,0	50 (51,5)	34 (55,7)	16 (44,4)	0,243 _a (0,230)
200,0/400,0	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	
200,0	6 (6,2)	2 (3,3)	4 (11,1)	
Tagesdosis (mg/d)	413,6 (800,0–161,0)	-	-	-
Tagesdosis (mg/d)	-	450,0 (800,0–161,0)	400,0 (800,0–200,0)	0,197 _d (0,13; z = -1,290)
Applikationsdauer (d)	82,0 (1376,0–4,0)	-	-	-
Applikationsdosis (mg/d)	457,0 (800,0–200,0)	-	-	-
Applikationsdauer (d)	-	95,0 (1376,0–4,0)	77,0 (787,0–4,0)	0,633 _d (0,05; z = -0,478)
Applikationsdosis (mg/d)	-	503,3 (800,0–200,0)	400,0 (800,0–200,0)	0,158 _d (0,14; z = -1,411)
Tagesdosis bis 1. radiologischer Progress (mg/d)	469,4 (800,0–161,0)	-	-	-
Tagesdosis bis 1. radiologischer Progress (mg/d)	-	520,7 (800,0–161,0)	426,7 (800,0–200,0)	0,501 _d (0,10; z = -0,673)

4.3.2.4 Tagesdosis bis 1. radiologischer Progress (Subgruppenanalyse)

In der jüngeren Gruppe betrug die mediane Tagesdosis bis zum 1. radiologischen Progress (Gesamtdosis bis 1. Progress/Behandlungszeitraum bis 1. Progress) 520,7 mg/d (25 %-Perzentile = 400,0 mg/d; 75 %-Perzentile = 720,0 mg/d). In der älteren Gruppe lag die mediane Tagesdosis bei 426,7 mg/d (25 %-Perzentile = 363,0 mg/d; 75 %-Perzentile = 690,6 mg/d). Niedrigste vs. höchste Tagesdosis waren in der Gruppe der Jüngeren 161,0 mg/d vs. 800,0 mg/d und in der Gruppe der Älteren 200,0 mg/d vs. 800,0 mg/d. Die Unterschiede der medianen Tagesdosis bis zum ersten Tumorprogress in der Bildgebung waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,501_d$; $z = -0,673$; $r = 0,1$) (s. Tabelle 15, S. 73).

4.3.3 Ursachen Therapieende

Ursachen für einen Abbruch der Sorafenib-Therapie im gesamten Patientenkollektiv waren radiologischer Befundprogress ($n = 32$; 33,0 %), unerwünschte Nebenwirkungen ($n = 23$; 23,7 %), Verschlechterung des AZ ($n = 21$; 21,6 %), unklare Ursache ($n = 14$; 14,4 %), Veränderungen der Laborwerte ($n = 12$; 12,4 %), Teilnahme an einer Studie ($n = 10$; 10,3 %), fehlende Wiedervorstellung in der Klinik ($n = 9$; 9,3 %) und Tod unter Therapie ($n = 1$; 1,0 %).

Die häufigsten ($\geq 20,0$ %) Ursachen für einen Therapieabbruch in der Gruppe der ≤ 70 -jährigen Patienten waren radiologischer Befundprogress ($n = 17$; 29,9 %) und unerwünschte Nebenwirkungen (NW) ($n = 15$; 24,6 %). In der Gruppe der > 70 -jährigen Patienten waren die häufigsten ($\geq 20,0\%$) Gründe für das Ende der Sorafenib-Therapie radiologische Befundprogression ($n = 15$; 41,7 %), AZ-Verschlechterung ($n = 9$; 25,0 %) und unerwünschte Nebenwirkungen ($n = 8$; 22,2 %). Die Gruppenunterschiede der absoluten Häufigkeiten der Ursachen für das Therapieende waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,107-1,000_{a,b}$; $\Phi = 0,142$) (s. Tabelle 16, S. 75).

Tabelle 16. Ursachen Therapieende: Gründe für die Beendigung der Sorafenib-Therapie nach absteigender Häufigkeit im Gesamtkollektiv. Werte entsprechen Patientenzahl (%) oder p-Wert (Effektstärke).

Legende: _a = Fischer Exakt Test; AZ = Allgemeinzustand; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; n = Patientenzahl; NW = Nebenwirkung; rad. = radiologisch; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als

	Gesamt (n = 97)	≤ 70 Jahre (n = 61)	> 70 Jahre (n = 36)	p-Wert
rad. Progress	32 (33,0)	17 (27,9)	15 (41,7)	0,241 _b (0,142)
NW	23 (23,7)	15 (24,6)	8 (22,2)	0,986 _b (-0,027)
AZ-Verschlechterung	21 (21,6)	12 (19,7)	9 (25,0)	0,719 _b (0,062)
Ursache unbekannt	14 (14,4)	12 (19,7)	2 (5,6)	0,107 _b (-0,194)
Veränderung Laborparameter	12 (12,4)	6 (9,8)	6 (16,7)	0,352 _a (0,100)
Teilnahme Studie	10 (10,3)	8 (13,1)	2 (5,6)	0,314 _a (-0,120)
fehlende Wiedervorstellung	9 (9,3)	5 (8,2)	4 (11,1)	0,723 _a (0,049)
Tod	1 (1,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1,000 _a (-0,078)

4.4 Laborwerte

4.4.1 AFP

In der Gruppe der ≤ 70-jährigen Patienten lag der AFP-Wert zu Therapiebeginn bei median 253,5 µg/l (25 %-Perzentile 12,5 µg/l; 75 %-Perzentile 2146,0 µg/l). Tiefster vs. höchster Serum-Wert waren 2,0 µg/l vs. 262576,0 µg/l. Zu Therapieende lag der AFP-Wert bei median 335,0 µg/l (25 %-Perzentile 11,5 µg/l; 75 %-Perzentile 4710,0 µg/l), mit einem Tiefstwert von 1,0 µg/l und einem Höchstwert von 294337,0 µg/l. Der Unterschied des AFP-Wert im Median zwischen Therapiebeginn und -ende war bei mittlerer Effektstärke statistisch signifikant ($p < 0,001_e$; $r = 0,48$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Die Gruppe der > 70-jährigen Patienten hatte zu Therapiebeginn einen AFP-Wert von median 247,8 µg/l (25 %-Perzentile 57,5 µg/l; 75 %-Perzentile 4789,8 µg/l), mit minimal 2,0 µg/l und maximal 432451,0 µg/l. Zu Therapieende lag das Serum-AFP bei median 605,0 µg/l (25 %-Perzentile 41,5 µg/l; 75 %-Perzentile 10189,8 µg/l). Tiefster vs. höchster AFP-Wert zu Therapieende waren 2,0 µg/l vs. 555561,0 µg/l. Der Unterschied des medianen AFP-Wertes zwischen Therapiebeginn und -ende war bei mittlerer Effektstärke statistisch signifikant ($p = 0,027_e$; $r = 0,37$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Der Unterschied des medianen AFP-Wertes zu Therapiebeginn zwischen der jüngeren und älteren Patientengruppe war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,335_d$; $r = 0,10$) (s. Tabelle 18, S. 79).

Tabelle 17. Labordaten 1: Erfasste Laborparameter mit Laborwert zu Therapiebeginn und -ende sowie Wertevergleich zwischen Therapiebeginn und Therapieende je Gruppe. Werte entsprechen Median (25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile) (Max.- Min-) oder p-Wert (Effektstärke r ; z).

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; kU/l = kiloUnit/Liter; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; μ g/l = Mikrogramm/Liter; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung

	≤ 70 Jahre	> 70 Jahre	Vergleich Beginn vs. Ende ≤ 70 a	Vergleich Beginn vs. Ende > 70 a
AFP (μ g/l) Beginn	253,5 (12,5;2146,0) (262576,0–2,0)	247,8 (57,5;4789,8) (432451,0–2,0)	< 0,001 _e (0,48; -3,773)	0,027 _e (0,37; -2,211)
AFP (μ g/l) Ende	335,0 (11,5;4710,0) (294337,0–1,0)	605,0 (41,5; 10189,8) (555561,0–2,0)		
Albumin (g/dl) Beginn	3,8 (3,3;4,2) (4,8–0,2)	4,0 (3,7;4,1) (4,8–3,0)	< 0,001 _e (0,49; -3,829)	< 0,001 _e (0,69; -4,160)
Albumin (g/dl) Ende	3,5 (2,9; 4,0) (4,8–0,2)	3,6 (3,2; 4,1) (4,6–2,4)		
AP (U/l) Beginn	174,0 (110; 207,5) (776,0–74,0)	198,0 (133,8;236,8) (542,0–65,0)	< 0,001 _e (0,54; - 4,185)	0,040 _e (0,34; -2,059)
AP (U/l) Ende	196,0 (135,0; 279,0) (793,0–73,0)	231,0 (157,5; 285,5) (969,0–60,0)		
GGT (U/l) Beginn	219,0 (99,5; 358,5) (1367,0–43,0)	256,5 (167,0; 488,5) (1162,0–13,0)	0,721 _e (0,5; -3,570)	0,830 _e (0,0; -0,214)
GGT (U/l) Ende	207,0 (100,5; 390,5) (880,0–32,0)	312,0 (161,0; 527,0) (1356,0–17,0)		

Fortsetzung Tabelle 17. Labordaten 1				
Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; kU/l = kiloUnit/Liter; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; μ g/l = Mikrogramm/Liter; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung				
	≤ 70 Jahre	> 70 Jahre	Vergleich Beginn vs. Ende ≤ 70 a	Vergleich Beginn vs. Ende > 70 a
GOT (U/l) Beginn	80,0 (43,5; 121,0) (421,0–19,0)	78,5 (45,5; 127,5) (272,0–25,0)	0,001 _e (0,3; -3,367)	0,006 _e (0,3; -2,768)
GOT (U/l) Ende	84,0 (50,5; 197,0) (639,0–28,0)	112,5 (54,0; 180,8) (2321,0–26,0)		
Leukozyten (1/ μ l) Beginn	6050,0 (4920,0; 7420,0) (11620,0–380,0)	7225,0 (5130,0; 8779,0) (24840,0–2510,0)	0,060 _e (0,2; -1,881)	0,338 _e (0,2; -0,958)
Leukozyten (1/ μ l)Ende	6200,0 (5320,0; 8015,0) (19190,0–190,0)	7225,0 (5332,5; 9910,0) (36210,0–140)		
neutrophile Granulozyten (%) Beginn	68,5 (64,8;73,5) (85,7–38,3)	70,250 (64,8; 75,8) (91,6–30,9)	< 0,001 _e (0,5; -3,596)	0,041 _e (0,3; -2,048)
neutrophile Granulozyten (%) Ende	72,9 (68,3; 79,6) (92,4–49,8)	73,3 (65,4; 83,9) (94,5–38,2)		
CHE (kU/l)Beginn	3,6 (2,3; 4,2) (7,9–0,8)	3,8 (3,3; 5,1) (6,8–2,6)	0,281 _e (0,3; -1,129)	0,154 _e (0,4; -1,480)
CHE (kU/l) Ende	3,2 (1,7; 4,3) (8,4–0,8)	3,2 (2,7; 4,8) (6,2–1,6)	-	-

4.4.2 Leukozyten

In der jüngeren Patientengruppe lag die Leukozyten-Anzahl zu Therapiebeginn bei median 6050,0 1/ μ l (25 %-Perzentile 4920,0 1/ μ l; 75 %-Perzentile 7420,0 1/ μ l). Tiefster vs. höchster Leukozyten-Wert waren 380,0 1/ μ l vs. 11620,0 1/ μ l. Zu Therapieende betrug die Leukozyten-Anzahl median 6200,0 1/ μ l (25 %-Perzentile 5320,0 1/ μ l; 75 %-Perzentile 8015,0 1/ μ l), mit einem Tiefstwert von 190,0 1/ μ l und einem Höchstwert von 19190,0 1/ μ l. Der Unterschied der

medianen Leukozyten-Anzahl zwischen Therapiebeginn und -ende war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,060_e$; $r = 0,2$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Die Gruppe der > 70-jährigen Patienten hatte zu Therapiebeginn einen medianen Leukozyten-Wert von 7225 1/ μ l (25 %-Perzentile 5130,0 1/ μ l; 75 %-Perzentile 8779,0 1/ μ l), mit minimal 2510,0 1/ μ l und maximal 24840,0 1/ μ l. Zu Therapieende lag der Leukozyten-Wert bei median 7225 1/ μ l (25 %-Perzentile 5332,5 1/ μ l; 75 %-Perzentile 9910,0 1/ μ l). Tiefster vs. höchster Leukozyten-Wert zu Therapieende waren 140,0 1/ μ l vs. 36210,0 1/ μ l. Der Unterschied des medianen Leukozyten-Wertes zwischen Therapiebeginn und -ende war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,338_e$; $r = 0,2$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Der Unterschied des medianen Leukozyten-Wertes zu Therapiebeginn zwischen der jüngeren Gruppe (6050,0 1/ μ l) und der älteren Gruppe (7225,0 1/ μ l) war bei schwacher Effektstärke statistisch signifikant ($p_d = 0,049$; $r = 0,2$) (s. Tabelle 18, S. 79).

4.4.3 Neutrophile Granulozyten

Zu Therapiebeginn betrug die relative Anzahl der neutrophilen Granulozyten in der jüngeren Gruppe median 68,5 % (25 %-Perzentile 64,8 %; 75 %-Perzentile 73,5 %), tiefster vs. höchster Neutrophilen-Wert waren 38,3 % vs. 85,7 %. Zu Therapieende betrug die relative Anzahl der neutrophilen Granulozyten median 72,9 % (25 %-Perzentile 68,3 %; 75 %-Perzentile 79,6 %), mit einem Minimum von 49,8 % und einem Maximum von 92,4 %. Der Unterschied der medianen, relativen Anzahl neutrophiler Granulozyten zwischen Therapiebeginn und -ende war bei starker Effektstärke statistisch signifikant ($p < 0,001_e$; $r = 0,5$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Die ältere Patientengruppe hatte zu Therapiebeginn eine relative Anzahl von neutrophilen Granulozyten von median 70,3 % (25 %-Perzentile 64,8 %; 75 %-Perzentile 75,8 %). Minimaler vs. maximaler Neutrophilenwert waren 30,9 % vs. 91,6 %. Bei Therapieende lag die Prozent-Anzahl neutrophiler Granulozyten im

Median bei 73,3 % (25 %-Perzentile 65,4 %; 75 %-Perzentile 83,9 %), mit einem Tiefstwert von 38,2 % und einem Höchstwert von 94,5 %. Der Unterschied der relativen Neutrophilenanzahl zwischen Beginn und Ende war bei mittlerer Effektstärke statistisch signifikant ($p = 0,041_e$; $r = 0,3$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Der Unterschied der relativen Neutrophilenanzahl zu Therapiebeginn zwischen der jüngeren Gruppe (median 68,5 %) und der älteren Gruppe (median 70,3 %) war statistisch nicht signifikant, der Effekt schwach ($p = 0,282_d$; $r = 0,1$) (s. Tabelle 18, S. 79).

Tabelle 18. Labordaten 2: Erfasste Laborparameter mit Laborwert zu Therapiebeginn und Wertevergleich zwischen den beiden Altersgruppen. Werte entsprechen Median (25 %-Perzentile; 75 %-Perzentile) (Max.- Min-) oder p-Wert (Effektstärke r ; z).

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; kU/l = kiloUnit/Liter; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; $\mu\text{g/l}$ = Mikrogramm/Liter; \leq = kleiner/ gleich als; $>$ = größer als

Parameter zu Beginn	≤ 70 Jahre	> 70 Jahre	Vergleich Beginn ≤ 70 Jahre vs. >70 Jahre
AFP ($\mu\text{g/l}$)	253,5 (12,5;2146,0) (262576,0–2,0)	247,8 (57,5;4789,8) (432451,0–2,0)	0,335 _d (0,10; -0,963)
Albumin (mg/dl)	3,8 (3,3;4,2) (4,8–0,2)	4,0 (3,7;4,1) (4,8–3,0)	0,056 _d (0,19; -1,908)
AP (U/l)	174,0 (110; 207,5) (776,0–74,0)	198,0 (133,8; 236,8) (542,0–65,0)	0,173 _d (0,14; 1,363)
GGT (U/l)	219,0 (99,5; 358,5) (1367,0–43,0)	256,5 (167,0; 488,5) (1162,0–13,0)	0,229 _d (0,1; -1,202)
GOT (U/l)	80,0 (43,5; 121,0) (421,0–19,0)	78,5 (45,5; 127,5) (272,0–25,0)	0,899 _d (0,0; -0,127)
Leukozyten (1/ μl)	6050,0 (4920,0; 7420,0) (11620,0–380,0)	7225,0 (5130,0; 8779,0) (24840,0–2510,0)	0,049 _d (0,2; -1,968)
neutrophile Granulozyten (%)	68,5 (64,8; 73,5) (85,7–38,3)	70,250 (64,8; 75,8) (91,6–30,9)	0,282 _d (0,1; -1,076)
CHE (kU/l)	3,6 (2,3; 4,2) (7,9–0,8)	3,8 (3,3; 5,1) (6,8–2,6)	0,222 (0,2; -1,222)

4.4.4 CHE (Subgruppenanalyse)

Für eine Subgruppe von $n = 31$ Patienten (32,0 %), davon $n = 18$ Patienten (29,5 %) ≤ 70 Jahre alt und $n = 13$ Patienten (36,1 %) > 70 Jahre alt waren die CHE-Werte zu Therapiebeginn und -ende dokumentiert. Bei $n = 66$ Patienten (68,0 %) war die Dokumentation nicht vollständig.

Zu Beginn der Therapie lag der CHE-Wert in der jüngeren Gruppe bei median 3,6 kU/l (25 %-Perzentile 2,300 kU/l; 75 %-Perzentile 4,175 kU/l), tiefster vs. höchster CHE-Wert waren 0,8 kU/l vs. 7,9 kU/l. Zu Therapieende betrug der mediane CHE-Wert 3,2 kU/l (25 %-Perzentile 1,725 kU/l; 75 %-Perzentile 4,300 kU/l), mit einem Minimum von 0,8 kU/l und einem Maximum von 8,4 kU/l. Der Unterschied des medianen CHE-Wertes zwischen Therapiebeginn und -ende war bei mittlerer Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,281_e$; $r = 0,3$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Die ältere Patientengruppe hatte zu Therapiebeginn einen CHE-Wert von median 3,8 kU/l (25 %-Perzentile 3,300 kU/l; 75 %-Perzentile 5,050 kU/l). Minimaler vs. maximaler CHE-Wert waren 2,6 kU/l vs. 6,8 kU/l. Bei Therapieende betrug der CHE-Wert im Median 3,2 kU/l (25 %-Perzentile 2,700 kU/l; 75 %-Perzentile 4,750 kU/l), mit einem Tiefstwert von 1,6 kU/l und einem Höchstwert von 6,2 kU/l. Der Unterschied des medianen CHE-Wertes zwischen Beginn und Ende der Therapie war bei mittlerer Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,154_e$; $r = 0,4$) (s. Tabelle 17, S. 76–77).

Der Unterschied des medianen CHE-Wertes zu Therapiebeginn zwischen der jüngeren Gruppe (3,6 kU/l) und der älteren Gruppe (3,8 kU/l) war statistisch nicht signifikant, der Effekt schwach ($p = 0,222_d$; $r = 0,2$) (s. Tabelle 18, S. 79).

4.4.5 Weitere Laborparameter

Die Analyse der dokumentierten Laborwerte von Therapiebeginn vs. Therapieende zeigte bei folgenden untersuchten Parametern einen signifikanten Unterschied des Median im Wilcoxon-Test:

Patienten ≤ 70 Lebensjahre

- Albumin (3,8 g/dl vs. 3,5 g/dl; $p_e < 0,001$; $r = 0,5$)
- AP (174,0 U/l vs. 196,0 U/l; $p_e < 0,001$; $r = 0,5$)
- Gesamtbilirubin (1,2 mg/dl vs. 1,4 mg/dl; $p_e < 0,001$; $r = 0,6$)
- GOT (80,0 U/l vs. 84,0 U/l; $p_e = 0,001$; $r = 0,3$)
- GPT (45,0 U/l vs. 49,0 U/l; $p_e = 0,016$; $r = 0,2$)
- Quick-Wert (75,0 % vs. 72,0%; $p_e < 0,001$; $r = 0,4$)

Patienten > 70 Lebensjahre

- Albumin (4,0 g/dl vs. 3,6 g/dl; $p_e < 0,001$; $r = 0,7$)
- AP (198,0 U/l vs. 231,0 U/l; $p_e = 0,040$; $r = 0,3$)
- Gesamtbilirubin (1,1 mg/dl vs. 1,4 mg/dl; $p_e < 0,001$; $r = 0,7$)
- GOT (78,5 U/l vs. 112,5 U/l; $p_e = 0,006$; $r = 0,3$)
- Quick-Wert (86,0 % vs. 75,0 %; $p_e < 0,001$; $r = 0,4$)

Der Werte-Vergleich von Laborwerten zu Therapiebeginn zwischen der jüngeren vs. der älteren Gruppe erbrachte keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 18, S. 79).

4.5 Endpunkte

4.5.1 Radiologisches Gesamtansprechen und Tumorkontroll-Rate (Subgruppenanalyse)

Zur Beurteilung des Tumorsprechens in der radiologischen Diagnostik war mindestens eine erfolgte Verlaufsbildgebung nach Beginn der Sorafenib-Therapie erforderlich.

Bei insgesamt $n = 24$ Patienten (24,7 %) des Gesamtkollektivs wurde die Sorafenib-Therapie vor Durchführung der ersten CT- oder MRT-Verlaufsbildgebung abgebrochen, sodass keine radiologischen Referenzdaten vorlagen, davon $n = 17$ Patienten (27,9 %) aus der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen und $n = 7$ Patienten (19,4 %) aus der Gruppe der > 70 -Jährigen. Eine Subgruppe von $n = 73$ Patienten (75,3 %) erhielt während der Sorafenib-Therapie mindestens eine CT- oder MRT-Nachuntersuchung, davon waren $n = 44$ Patienten ≤ 70 Jahre alt (72,1 %) und $n = 29$ Patienten > 70 Jahre alt (80,6

%). Die Unterschiede der absoluten Häufigkeiten zwischen jungen und älteren Patienten waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,493_b$, $\Phi = 0,094$).

Bei Einzelbetrachtung der Erkrankten dieser Subgruppe ($n = 73$; 100,0%) zeigten sich sowohl Patienten, deren Tumorerkrankungen in den Nachuntersuchungen jeweils ausschließlich als PD ($n = 16$; 21,9 %), SD ($n = 27$; 37,0 %) oder PR ($n = 1$; 1,4 %) befundet wurden, als auch Patienten, bei denen das radiologische Tumoransprechen im Therapieverlauf variierte PR + SD ($n = 27$; 37,0 %, als PD gewertet) und PR + SD + PD ($n = 2$; 2,7 %, als "nicht beurteilbar" gewertet).

Tabelle 19. Tumoransprechen: Anzahl der Patienten mit erfolgter radiologischer Nachuntersuchung im Gesamtkollektiv und Analyse des radiologischen Gesamtansprechens sowie der Tumorkontrollrate in der Patientensubgruppe mit erfolgtem radiologischen Follow-up. Werte entsprechen Patientenzahl (%) oder p-Wert (Effektstärke).

Legende: _a = Exakter Test nach Fischer; _b = Chi²-Test mit Korrektur nach Yates; n = Anzahl; neg. = negativ/nicht erfolgt; PD = progressive disease; pos. = positiv/erfolgt; PR = partial response; radiolog. = radiologisch; SD = stable disease; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als

	Gesamt (n = 97)	≤ 70 Jahre (n = 61)	> 70 Jahre (n = 36)	p-Wert
Follow-up				
pos.	73 (75,3)	44 (72,1)	29 (80,6)	0,493 _b (0,094)
neg.	24 (24,7)	17 (27,9)	7 (19,4)	
Subgruppe Follow-up				
	Gesamt (n = 73)	≤ 70 Jahre (n = 44)	> 70 Jahre (n = 29)	
PD	43 (58,9)	22 (50,0)	21 (72,4)	0,198 _a (0,252)
SD	27 (37,0)	19 (43,2)	8 (27,6)	
PR	1 (1,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	
nicht beurteilbar	2 (2,7)	2 (4,5)	0 (0,0)	
Tumorkontrollrate				
PD + nicht beurteilbar	45 (61,6)	24 (54,5)	21 (72,4)	0,197 _b (0,180)
PR + SD	28 (38,4)	20 (45,5)	8 (27,6)	

Bezogen auf die gesamte Subgruppe kam es demnach bei $n = 43$ Patienten (58,9 %) zu einem PD (Jüngere = 22 (50,0 %) vs. Ältere = 21 (72,4 %)), bei $n = 27$ Patienten (37,0 %) zu einem SD (Jüngere = 19 (43,2 %) vs. Ältere = 8 (27,6

%) und bei n = 1 Patienten (1,4 %) zu einem PR (Jüngere = 1 (2,3 %) vs. Ältere = kein Patient (0,0 %)). Bei n = 2 Patienten (2,7 %) konnte keine Aussage über das Gesamtansprechen gemacht werden (Jüngere = 2 (4,5 %) vs. Ältere = kein Patient (0,0 %)). Die Unterschiede waren bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,198_a$; Cramer-V = 0,252) (s. Tabelle 19, S. 82).

Die Tumorkontroll-Rate lag in der gesamten Subgruppe bei 38,4 % (n = 28), in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen bei 45,5 % (n = 20) und in der Gruppe der > 70 -Jährigen bei 27,6 % (n = 8). Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,197_b$; Phi = -0,180) (s. Tabelle 19, S. 82).

4.5.2 Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP) (Subgruppenanalyse)

Für die Subgruppen-Patienten, die mindestens eine radiologische Follow-Up-Untersuchung erhalten hatten (n = 73; 100,0 %), konnte die Rate an Patienten mit radiologischem Progress bzw. die Behandlungszeit bis zum ersten radiologisch nachgewiesenen Tumorprogress mit der Kaplan-Meier-Methode untersucht werden.

Als progressionsfreie Behandlungszeit wurde der Zeitraum von Beginn der Sorafenib-Therapie bis zum Datum des eintretenden Ereignisses (Progress in der Bildgebung bzw. Datum der letzten Bildgebung) definiert.

Bei insgesamt n = 45 Patienten (61,6 %) trat im definierten Zeitraum das zu untersuchende Ergebnis (radiologische Tumorprogression) auf, davon n = 24 Patienten (54,5 %) aus der jüngeren Gruppe und n = 21 Patienten (72,4 %) aus der älteren Gruppe. Bei insgesamt n = 28 Patienten (38,4 %) war der Befund konstant oder teilweise regredient, diese Patienten gingen als zensierte Patienten in die Untersuchung mit ein (n = 20 Patienten (45,5 %) ≤ 70 Jahre und n = 8 Patienten (27,6 %) > 70 Jahre).

Bezogen auf die gesamte Subgruppe betrug die kürzeste Zeitspanne zwischen Therapiestart und radiologischem Progress 14,0 Tage, der längste Zeitraum 897,0 Tage. Die progressionsfreie Zeit im Median betrug 151,0 Tage (95 % CI

104,179 - 197,821). Nach 30,0 Therapietagen waren noch 95,9 % der Patienten ohne radiologischem Progress, nach 90,0 Tagen 69,6 %, nach 180,0 Tagen 39,7 % und nach 365,0 Tagen noch 20,0 % der Patienten.

4.5.2.1 Einflussfaktoren auf Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP)

4.5.2.1.1 Patientenalter

Bei der Untersuchung des Einflussfaktors Patientenalter zeigte sich in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen ein medianes progressionsfreies Überleben von 197,0 Tagen vs. 117,0 Tagen in der Gruppe der > 70 -Jährigen. Das kürzeste bzw. längste progressionsfreie Zeitintervall betrug in der jüngeren Gruppe 14,0 Tage vs. 897,0 Tage und in der älteren Gruppe 14,0 Tage vs. 784,0 Tage. Die Unterschiede im medianen progressionsfreien Überleben waren statistisch signifikant ($p = 0,015_f$) (s. Abbildung 5, S. 85 u. Tabelle 20, S. 89–92).

Die Rate an Patienten ohne Progress lag in der jüngeren Gruppe nach 30,0 Behandlungstagen bei 100,0 %, nach 90,0 Tagen bei 77,1 %, nach 180,0 Tagen bei 50,4 % und nach 365,0 Tagen bei 27,8 %. In der älteren Gruppe waren nach 30,0 Behandlungstagen noch 89,7 % der Patienten progressionsfrei, nach 90,0 Tagen 58,6 %, nach 180,0 Tagen 21,5 % und nach 365,0 Tagen 7,2 %.

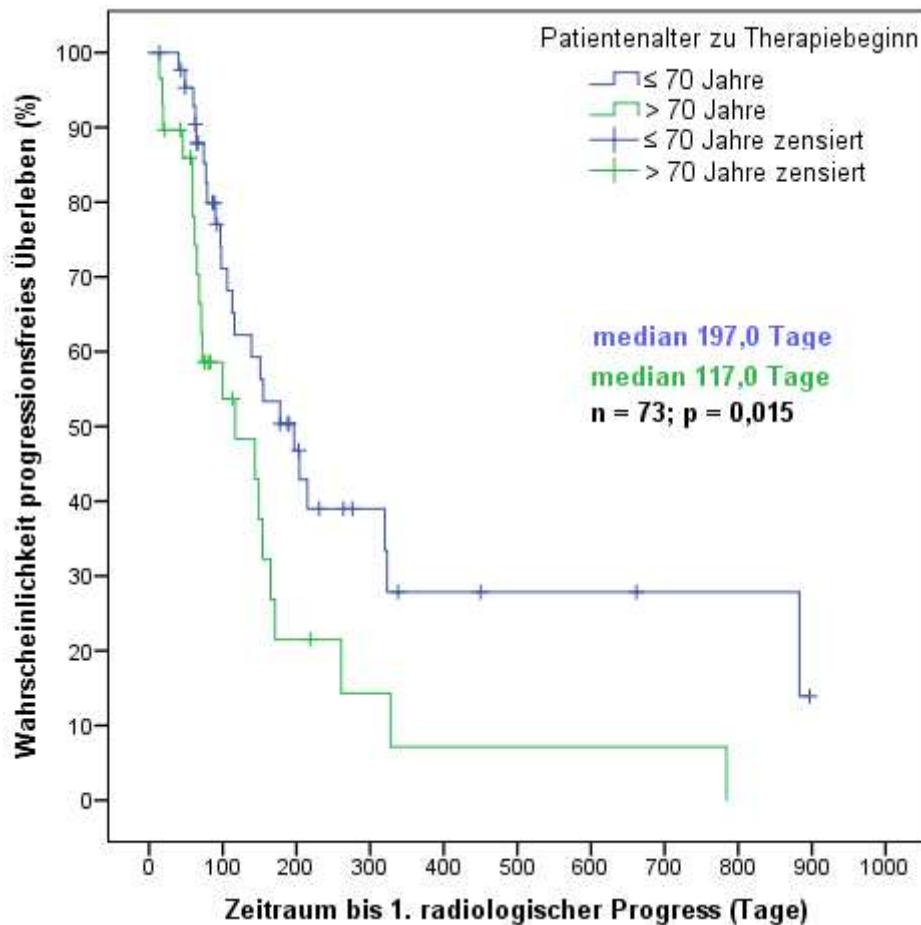


Abb. 5. Kaplan-Meier-Analyse TTP und Patientenalter: Signifikanter Unterschied des Zeitraums bis zum ersten radiologischen Progress zwischen **Patienten ≤ 70 Jahre (median 197,0 Tage)** und **Patienten > 70 Jahre (median 117,0 Tage)** (n = 73; p = 0,015f).

Legende: n = Patientenzahl; p = p-Wert; ≤ = kleiner/gleich als; TTP = time to progression (hier: Behandlungszeit bis zum 1. radiologischen Progress); > = größer als

4.5.2.1.2 CP-Stadium

Für eine Subgruppenanalyse zum Einfluss des Child-Pugh-Stadiums zu Therapiebeginn auf die progressionsfreie Zeit erfüllten insgesamt n = 59 Patienten (60,8 %) die Einschlusskriterien Leberzirrhose, dokumentiertes CP-Stadium zu Therapiebeginn und mindestens eine erfolgte radiologische Nachuntersuchung nach Therapiebeginn. N = 38 Patienten (39,2 %) wurden ausgeschlossen.

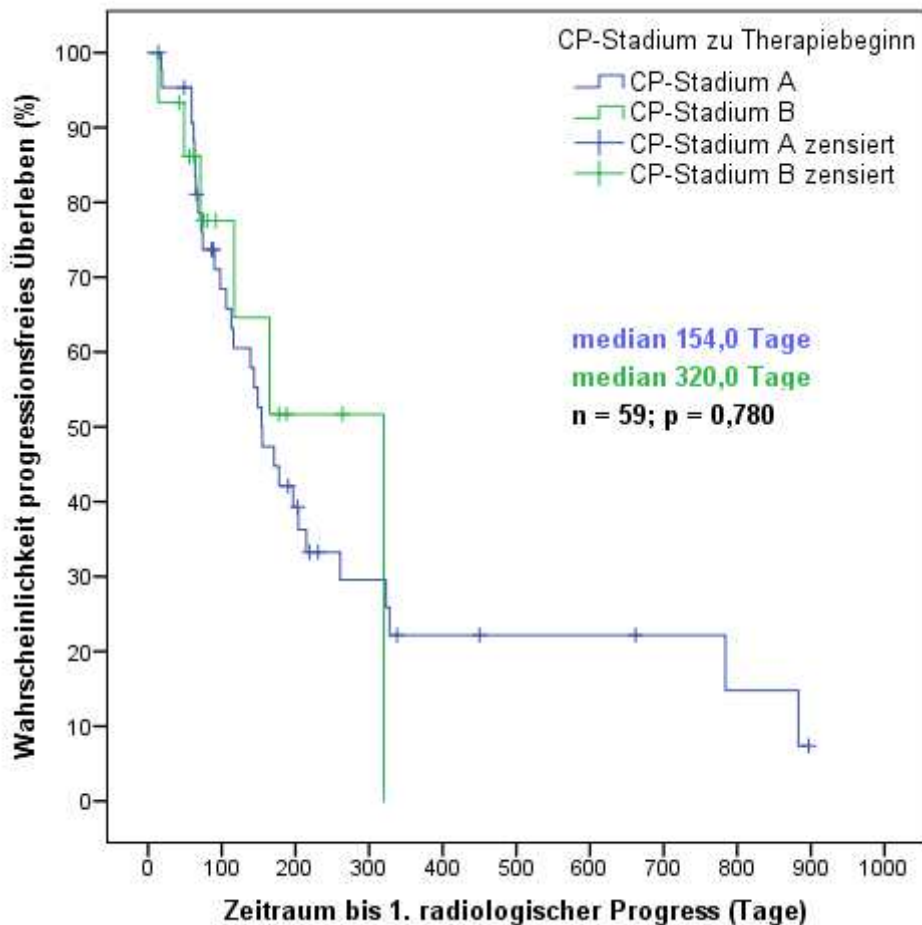


Abb. 6. Kaplan-Meier-Analyse TTP und CP-Stadium: Zeitraum in Tagen bis zum 1. radiologischen Progress bei Patienten mit **CP-Stadium A zu Therapiebeginn (median 154,0 Tage)** vs. Patienten mit **CP-Stadium B zu Therapiebeginn (median 320,0 Tage)** (n = 59; p = 0,780_g).

Legende: CP-Stadium = Child-Pugh-Stadium; n = Patientenanzahl; p = p-Wert; ≤ = kleiner/gleich als; TTP = time to progression (hier: Behandlungszeit bis zum 1. radiologischen Progress); > = größer als

In der Gruppe der Patienten im CP-Stadium A lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 154,0 Tagen vs. 320,0 Tagen in der Gruppe der Gruppe der CP-B-Patienten. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (p = 0,780_g) (s. Abbildung 6, S. 86 u. Tabelle 20, S. 89–92). Das kürzeste bzw. längste progressionsfreie Zeitintervall betrug in der CP-A-Gruppe 14,0 Tage vs. 897,0 Tage und in der CP-B-Gruppe 14,0 Tage vs. 320,0 Tage.

Bei Patienten mit CP-Stadium A lag die Rate ohne Progress nach 30,0 Behandlungstagen bei 95,3 %, nach 90,0 Tagen bei 71,0 %, nach 180,0 Tagen

bei 42,1 % und nach 365,0 Tagen bei 22,2 %. In der Gruppe der CP-Stadium-B-Patienten waren nach 30,0 Behandlungstagen noch 93,3 % der Patienten progressionsfrei, nach 90,0 Tagen 77,5 %, nach 180,0 Tagen 51,7 % und nach 365,0 Tagen 0,0 %.

4.5.2.1.3 AFP

Bei Patienten mit $\leq 400,0 \mu\text{g/l}$ zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 149,0 Tagen (95 % CI 89,052-208,948) vs. 155,0 Tagen bei Patienten mit $> 400,0 \mu\text{g/l}$ (95 % CI 125,956-184,044). Das kürzeste vs. längste progressionsfreie Zeitintervall lag bei 18,0 Tagen vs. 897,0 Tagen ($\leq 400,0 \mu\text{g/l}$) und 14,0 Tagen vs. 883,0 Tagen ($> 400,0 \mu\text{g/l}$). Die Rate an Patienten ohne Progress lag in der Gruppe mit $\leq 400,0 \mu\text{g/l}$ nach 30,0 Behandlungstagen bei 95,5 %, nach 90,0 Tagen bei 66,7 %, nach 180,0 Tagen bei 39,4 % und nach 365,0 Tagen bei 19,1 %. In der Gruppe mit $> 400,0 \mu\text{g/l}$ waren nach 30,0 Behandlungstagen noch 96,6 % der Patienten progressionsfrei, nach 90,0 Tagen 74,0 %, nach 180,0 Tagen 40,1 % und nach 365,0 Tagen 21,4 %. AFP-Werte zu Therapiebeginn $\leq 400,0 \mu\text{g/l}$ vs. $> 400,0 \mu\text{g/l}$ hatten keinen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Behandlungszeitrate ($p = 0,777_g$).

4.5.2.1.4 Durchschnittliche Tagesdosis 800,0 mg/Tag vs. $< 800,0 \text{ mg/Tag}$

Patienten mit einer Tagesdosis von 800,0 mg/Tag hatten eine mediane Therapiedauer von 59,0 Tagen bis zum ersten radiologischen Progress (95 % CI 19,014-98,086). Bei Patienten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von $< 800,0 \text{ mg/Tag}$ lag die mediane Therapiedauer bei 155,0 Tagen (95 % CI 125,058-184,942). Die kürzeste vs. längste Therapiedauer betrug bei den Patienten mit Standarddosis 800,0 mg/Tag 14,0 Tage vs. 74,0 Tage und bei den Patienten mit reduzierter Standarddosis 40,0 Tage vs. 897,0 Tage. Die Unterschiede der medianen Therapiedauer zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001_f$) (s. Abbildung 7, S. 88 u. Tabelle 20, S. 89–92).

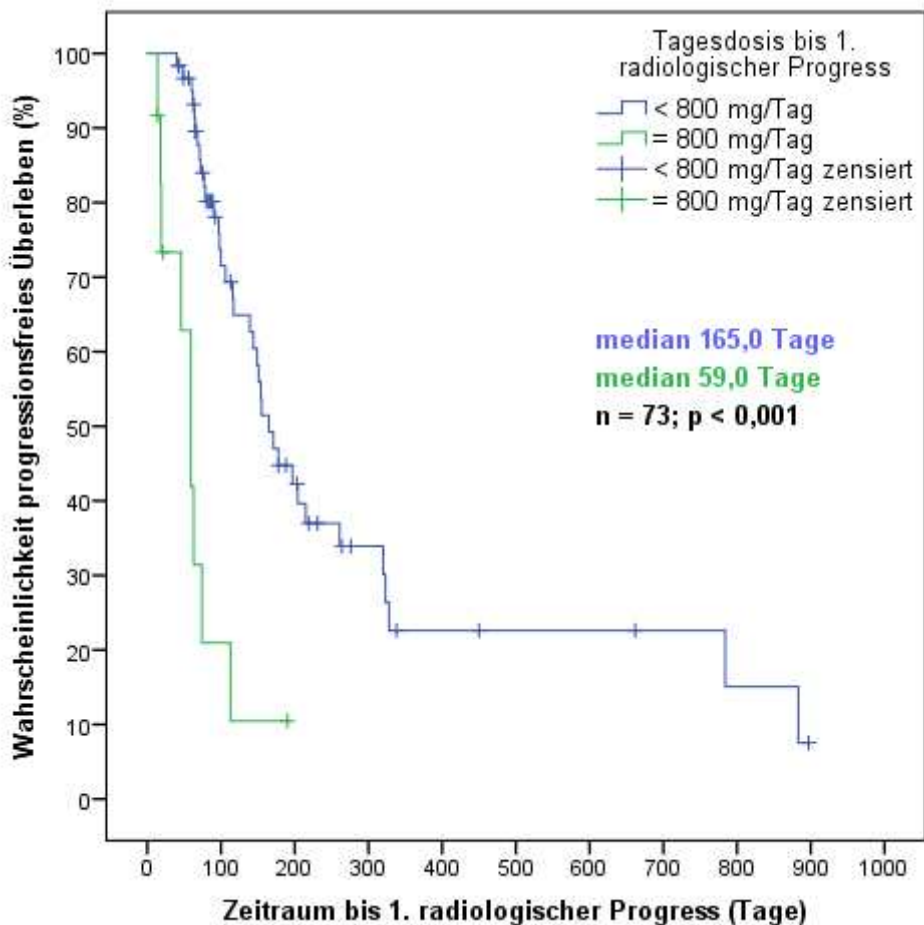


Abb. 7. Kaplan-Meier-Analyse TTP und Tagesdosis: Signifikanter Unterschied im Zeitraum bis zum 1. radiologischen Progress zwischen **Patienten mit Sorafenib-Tagesdosis < 800,0 mg/d (median 165,0 Tage)** vs. **Patienten mit Sorafenib-Tagesdosis = 800,0 mg/d (median 59,0 Tage)** (n = 73; p < 0,001).

Legende: mg/Tag = Milligramm/Tag; n = Patientenzahl; p = p-Wert; TTP = time to progression (hier: Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress); ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als

Bei Patienten mit 800,0 mg/Tag lag die Rate ohne Progress nach 30,0 Behandlungstagen bei 51,4 %. Kein Patient erreichte einen progressionsfreien Zeitraum von ≥ 90,0 Tagen (0,0 %). In der Gruppe der Patienten mit reduzierter Standarddosis waren nach 30,0 Behandlungstagen noch 100,0 % der Patienten progressionsfrei, nach 90,0 Tagen 75,0 %, nach 180,0 Tagen 42,8 % und nach 365,0 Tagen 21,6 %.

4.5.2.1.5 Weitere Einflussfaktoren

Bei folgenden Faktoren zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in der Kaplan-Meier-Kurve (s. Tabelle 19, S. 82):

- Hepatitis C-Infektion neg. vs. pos. (p = 0,048_g)
- vorhandene Leberzirrhose neg. vs. pos. (p = 0,031_g)
- TACE neg. vs. pos (p = 0,034_f)
- Fernmetastasierung neg. vs. pos. (p = 0,006_g)
- pulmonale Metastasierung neg. vs. pos. (p < 0,001_f)
- ossäre Metastasierung neg. vs. pos. (p = 0,010_f)
- Gesamtbilirubin ≤ 1,1 mg/dl vs. > 1,1 mg/dl (0,029_g)

Tabelle 20. Kaplan-Meier-Analysen der progressionsfreien Behandlungszeit:

Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse mit Einflussfaktoren auf die progressionsfreie Behandlungszeit. Werte entsprechen Patientenzahl (zensiert), p-Wert oder medianer Überlebenszeit in Tagen (95 %-CI).

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α-Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; _f = Log-rank-Test; _g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; µg/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n (zensiert)	p-Wert	mediane Zeit bis 1. radiol. Progress in Tagen (95 % CI)
Alter (a) > 70 vs. ≤ 70	29 (8) vs. 44 (20)	0,015 _f	117 (23,679–210,321) vs. 197 (130,689–263,311)
AFP (µg/l) ≤ 400,0 vs. > 400,0	44 (16) vs. 29 (12)	0,777 _g	149 (89,052–208,948) vs. 155 (125,956–184,044)
Tagesdosis (mg/d) < 800,0 vs. 800,0	66 (26) vs. 7 (2)	< 0,001 _f	155 (125,058–184,942) vs. 59 (19,914–98,086)
Geschlecht m. vs. w.	62 (24) vs. 11 (4)	0,800 _g	165 (129,994–200,006) vs. 106 (88,469–123,531)
Hypertonie neg. vs. pos.	41(20) vs. 32 (8)	0,405 _g	155 (123,072–186,928) vs. 139 (81,890–196,110)
Diabetes neg. vs. pos.	48 (23) vs. 25 (5)	0,307 _g	197 (121,154–272,846) vs. 144 (90,365–197,635)
Kardiovaskuläre Erkrankung ohne Hypertonie neg. vs. pos.	50 (21) vs. 23 (7)	0,679 _g	155 (82,084–227,916) vs. 151 (137,894–164,106)
GI-Erkrankung neg. vs. pos.	55 (22) vs. 18 (6)	0,274 _g	165 (132,264–197,736) vs. 113 (71,958–154,042)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege neg. vs. pos.	53 (20) vs. 20 (8)	0,897 _g	154 (98,349–209,651) vs. 149 (88,314–209,686)

Fortsetzung Tabelle 20. Kaplan-Meier-Analysen der progressionsfreien Behandlungszeit

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n (zensiert)	p-Wert	mediane Zeit bis 1. radiol. Progress in Tagen (95 % CI)
Nikotin neg. vs. pos.	53 (21) vs. 20 (7)	0,888 _g	155 (92,975–217,025) vs. 149 (80,102–217,898)
Leberspezifische Nebendiagnosen			
Splenomegalie neg. vs. pos.	41 (13) vs. 32 (15)	0,117 _f	116 (48,480–183,520) vs. 155 (122,618–187,382)
Aszites neg. vs. pos.	48 (15) vs. 25 (13)	0,225 _g	151 (84,967–217,033) vs. 154 (34,994–273,006)
Portale Hypertension neg. vs. pos.	47 (17) vs. 26 (11)	0,175 _g	151 (78,297–223,763) vs. 215 (76,100–353,900)
gastrale/ösophageale Varizen neg. vs. pos.	47 (20) vs. 26 (8)	0,512 _g	155 (127,325–182,675) vs. 117 (46,662–187,338)
Alkoholabusus neg. vs. pos.	46 (19) vs. 27 (9)	0,344 _g	151 (98,557–203,443) vs. 149 (72,720–225,280)
Erkrankungen der Gallenblase und/ oder der Gallenwege neg. vs. pos.	52 (21) vs. 21 (7)	0,952 _g	165 (134,227–195,773) vs. 139 (88,971–189,029)
Lebererkrankungen			
Lebererkrankung neg. vs. ≥ 1	45 (17) vs. 28 (11)	0,103 _g	117 (61,002–172,998) vs. 197 (116,288–277,712)
Hepatitis C neg. vs. pos.	59 (21) vs. 14 (7)	0,048 _g	117 (65,932–168,068) vs. 320 (8,413–631,587)
Hepatitis B neg. vs. pos.	68 (26) vs. 5 (2)	0,901 _g	151 (130,076–171,924) vs. 116 (0,000–248,300)
Zirrhose neg. vs. pos.	12 (4) vs. 61 (24)	0,031 _g	97 (69,180–124,820) vs. 165 (114,428–215,572)
Tumordaten			
Vortherapie neg. vs. pos.	32 (16) vs. 41 (12)	0,081 _g	106 (75,918–136,082) vs. 155 (121,949–188,051)
Resektion neg. vs. pos.	59 (24) vs. 14 (4)	0,548 _g	149 (90,219–207,781) vs. 155 (137,256–172,744)
TACE neg. vs. pos.	44 (19) vs. 29 (9)	0,034 _f	106 (45,560–166,440) vs. 178 (78,335–277,665)

Fortsetzung Tabelle 20. Kaplan-Meier-Analysen der progressionsfreien Behandlungszeit

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n (zensiert)	p-Wert	mediane Zeit bis 1. radiol. Progress in Tagen (95 % CI)
Lokalisation solitär vs. multifokal	14 (5) vs. 59 (23)	0,079 _g	72 (31,166–112,834) vs. 154 (125,595–182,405)
Fernmetastasen neg. vs. pos.	46 (18) vs. 27 (10)	0,006 _g	171 (122,119–219,881) vs. 97 (51,746–142,254)
Pfortaderbeteiligung neg. vs. pos.	54 (19) vs. 19 (9)	0,363 _g	151 (131,834–170,166) vs. 106 (0,000–224,065)
pulmonale Metastasen neg. vs. pos.	62 (25) vs. 11 (3)	< 0,001 _f	165 (130,332–199,668) vs. 64 (58,436–69,564)
ossäre Metastasen neg. vs. pos.	66 (26) vs. 7 (2)	0,010 _f	155 (125,061–184,939) vs. 64 (37,232–90,768)
Labordaten			
Albumin (mg/dl) \leq 3,5 vs. > 3,5	15 (8) vs. 58 (20)	0,170 _g	165 (5,457–324,543) vs. 144 (92,647–195,353)
AP (U/l) \leq 130,0 vs. > 130,0	26 (8) vs. 47 (20)	0,498 _g	197 (67,918–326,082) vs. 149 (101,456–196,544)
Gesamtbilirubin (mg/dl) \leq 1,1 vs. > 1,1	45 (11) vs. 28 (17)	0,029 _g	116 (60,789–171,211) vs. 197 (53,106–340,894)
Kreatinin (mg/dl) \leq 1,1 m./ \leq 0,8 w. vs. > 1,1 m./ > 0,8 w.	59 (24) vs. 14 (4)	0,735 _g	151 (131,734–170,266) vs. 215 (39,256–390,744)
GGT (U/l) \leq 180,0 m./ \leq 120,0 w. vs. > 180,0 m./ > 120,0 w.	24 (8) vs. 49 (20)	0,699 _g	204 (109,424–298,576) vs. 144 (103,235–184,765)
GOT (U/l) \leq 50,0 m./ \leq 35,0 w. vs. > 50,0 m./ > 35,0 w.	21 (5) vs. 52 (23)	0,125 _g	144 (56,047–231,953) vs. 154 (84,279–223,721)
GPT (U/l) \leq 50,0 m./ \leq 34,0 w. vs. > 50,0 m./ > 34,0 w.	36 (11) vs. 37 (17)	0,367 _g	155 (119,227–190,773) vs. 139 (89,915–188,085)
Hb-Wert innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos.	30 (9) vs. 43 (19)	0,796 _g	149 (84,309–213,691) vs. 154 (116,257–191,743)
eosinophile Granulozyten (%) \leq 2 vs. > 2	41 (18) vs. 32 (10)	0,640 _g	165 (78,182–251,818) vs. 149 (95,264–202,736)
Leukozytenzahl innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos.	57 (21) vs. 16 (7)	0,180 _g	155 (128,278–181,722) vs. 98 (53,943–142,057)

Fortsetzung Tabelle 20. Kaplan-Meier-Analysen der progressionsfreien Behandlungszeit

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n (zensiert)	p-Wert	mediane Zeit bis 1. radiol. Progress in Tagen (95 % CI)
neutrophile Granulozyten (%) \leq 68,5 vs. > 68,5	40 (14) vs. 33 (14)	0,062 _g	171 (120,380–221,620) vs. 106 (18,313–193,687)
Quick (%) 70,0–120,0 vs. < 70,0	55 (20) vs. 18 (8)	0,296 _g	139 (83,007–194,993) vs. 197 (122,459–271,541)
Thrombozytenzahl innerhalb Referenzbereich pos. neg.	44 (16) vs. 29 (12)	0,153 _g	144 (82,603–205,397) vs. 165 (134,213–195,787)
CRP (mg/dl) \leq 2,5 vs. > 2,5	50 (19) vs. 23 (9)	0,665 _g	149 (102,043–195,957) vs. 151 (87,460–214,540)
Subgruppenanalysen			
CP-Stadium A vs. B/C	44 (13) vs. 15 (9)	0,769 _g	154 (113,864–194,136) vs. 320 (Standardfehler = 0,000)
ECOG-Status 0 vs. \geq 1	31 (7) vs. 25 (14)	0,413 _g	149 (88,143–209,857) vs. 171 (114,826–227,174)
CHE-Wert (kU/l) \leq 3,8 vs. > 3,8	11 (6) vs. 18 (5)	0,620 _g	171 (35,641–306,359) vs. 144 (73,948–214,052)

4.5.2.2 prognostische Bedeutung der Einflussfaktoren auf die Zeit bis zum 1. radiologischen Progress

Insgesamt 5 Einflussfaktoren, bei denen sich in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikantes Ergebnis zeigte, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Demnach erwiesen sich in der univariaten Analyse ein Patientenalter > 70 Jahre (HR 0,485; 95 % CI 0,267–0,880; $p = 0,017_h$), eine Tagesdosis von 800,0 mg/d (HR 1,823; 95 % CI 0,984–3,377; $p = 0,056_h$), das Vorhanden sein von Fernmetastasen (HR 1,823; 95 % CI 0,984–3,377; $p = 0,056_h$) sowie ossärer Metastasen (HR 4,454; 95 % CI 1,675–11,840; $p = 0,003_h$) und eine nicht erfolgte Vorbehandlung mittels TACE (HR 0,515; 95 % CI 0,276–0,961; $p = 0,037_h$) als negative prognostische Faktoren auf die Zeit bis zum ersten radiologischen Progress (s. Tabelle 22, S. 102–103).

Einflussfaktoren mit signifikanten Ergebnis in der univariaten Analyse wurden in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse nochmals gemeinsam untersucht. Im multivariaten Modell erwies sich nur der Einflussfaktor Patientenalter > 70 Jahre (als negativer prognostischer Faktor (s. Tabelle 22, S. 102–103).

4.5.3 Behandlungszeitraum

Die Behandlungszeit wurde als Zeitraum von Therapiebeginn bis Therapieende (inclusive Therapiepausen; unabhängig der Ursache des Therapieendes) definiert und mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Es wurden alle Patienten (n = 97; 100,0 %) in die Untersuchung eingeschlossen. Da bei allen Patienten im Untersuchungszeitraum das definierte Ereignis (Therapieende) eintrat, gab es keine zensierten Patienten.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag 30,0 Tage nach Therapiestart die Rate an Patienten unter Therapie bei 79,4 %, nach 90,0 Tagen bei 48,5 %, nach 180,0 Tagen bei 35,1 % und nach 365,0 Tagen bei 9,3 %. Der kürzeste Therapiezeitraum betrug 4,0 Tage, der längste Therapiezeitraum 1572,0 Tage. Im Median betrug die Therapiedauer 86,0 Tage (95 % CI 57,788–114,212)

4.5.3.1 Einflussfaktoren auf den Behandlungszeitraum

4.5.3.1.1 Patientenalter

Die mediane Therapiedauer in der Gruppe der \leq 70-Jährigen lag bei 109,0 Tagen (95 % CI 68,822–149,178) und in der Gruppe der > 70-Jährigen bei 80,0 Tagen (95 % CI 68,240–91,760). Die kürzeste vs. längste Therapiedauer betrug bei den jüngeren Patienten 4,0 Tage vs. 1572,0 Tage und bei den älteren Patienten 4,0 Tage vs. 794,0 Tage. In der jüngeren vs. älteren Gruppe lag die Rate an Patienten mit bestehender Therapie nach 30,0 Tagen bei 78,7 % vs. 80,6 %, nach 90,0 Tagen bei 52,5 % vs. 41,7 %, nach 180,0 Tagen bei 37,7 % vs. 30,6 % und nach 365,0 Tagen bei 9,8 % vs. 8,3 %. Die Unterschiede der medianen Therapiedauer zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,613_g$) (s. Abbildung 8, S. 94 u. Tabelle 21, S. 98–101).

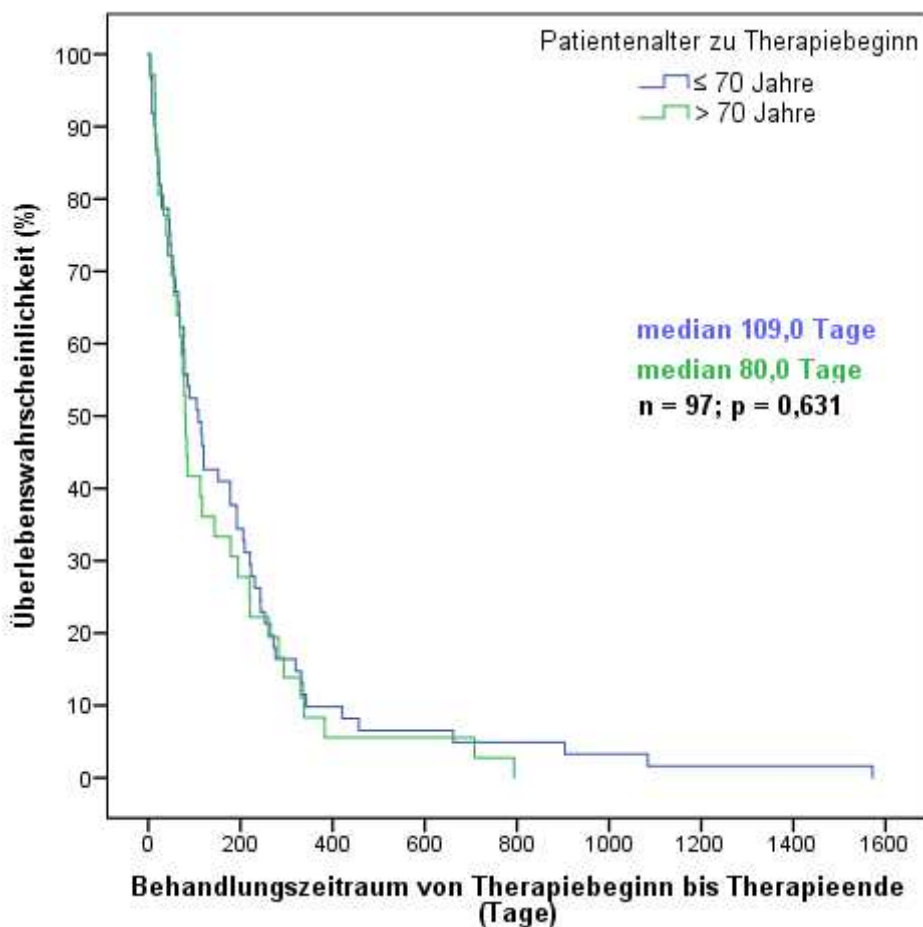


Abb. 8. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und Patientenalter: Unterschiede des Behandlungszeitraums in Tagen zwischen Patienten ≤ 70 Jahre (median 109,0 Tage) vs. Patienten > 70 Jahre (median 80,0 Tage) (n = 97; p = 0,631_g).

Legende: n = Patientenzahl; p = p-Wert.

4.5.3.1.2 CP-Stadium (Subgruppenanalyse)

Bei insgesamt n = 81 Patienten (83,5 %), n = 52 (85,2 %) aus der jüngeren Gruppe und n = 29 (80,6 %) aus der älteren Gruppe, war das CP-Stadium zu Therapiebeginn dokumentiert und somit eine Analyse des Einflussfaktors CP-Stadiums auf den Behandlungszeitraum möglich.

Bei Patienten mit CP-Status A lag die Therapiedauer im Median bei 178,0 Tagen (95 % CI 90,363–265,637) und bei Patienten mit CP- B/C bei 56,0 Tagen (95 % CI 39,190–72,810). Die kürzeste vs. längste Therapiedauer betrug bei Child-A-Patienten 4,0 Tage vs. 1572,0 Tage und bei den Child-B/C-Patienten 5,0 Tage vs. 320,0 Tage. Die Unterschiede der Therapiedauer zwischen den

beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001_f$) (s. Abbildung 9, S. 95 u. Tabelle 21, S. 98–101).

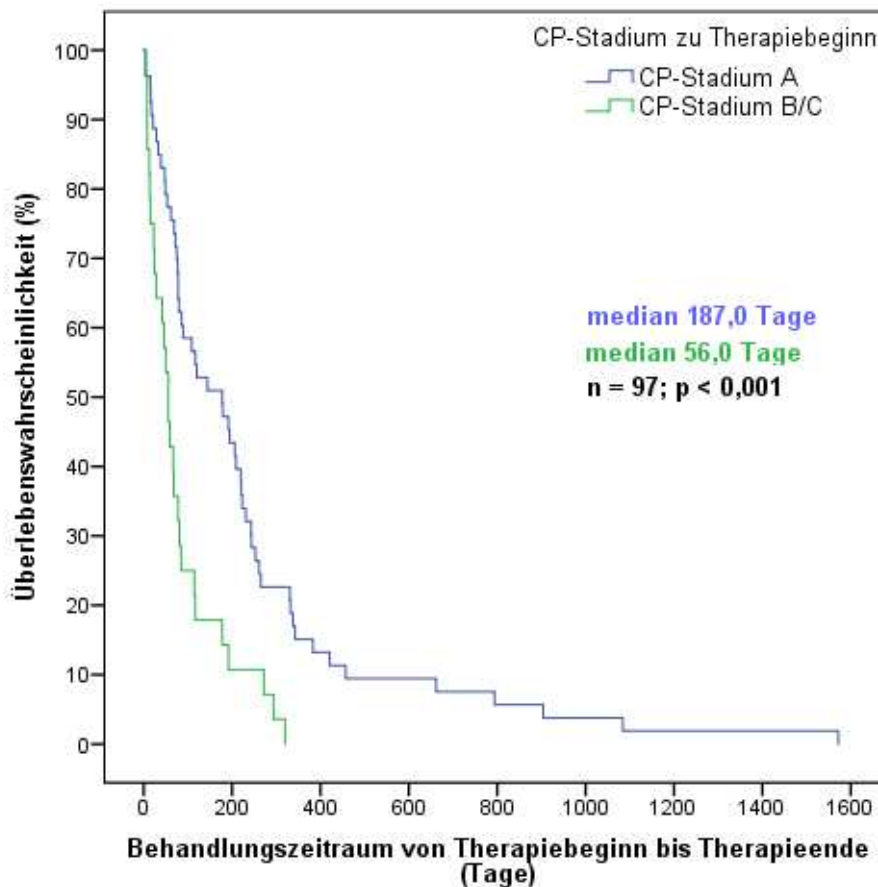


Abb. 9. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und CP-Stadium: Signifikanter Unterschied in der medianen Behandlungszeit zwischen Patienten mit CP-Stadium A (median 187,0 Tage) und Patienten mit CP-Stadium B/C (median 56,0 Tage) zu Therapiebeginn ($n = 97$; $p < 0,001_f$).

Legende: CP-Stadium = Child-Pugh-Stadium; n = Patientenzahl; p = p-Wert).

Bei CP-A-Patienten vs. CP-B/-C-Patienten lag die Rate an Patienten mit bestehender Therapie nach 30,0 Tagen bei 86,8 % vs. 64,3 %, nach 90,0 Tagen bei 58,5 % vs. 25,0 %, nach 180,0 Tagen bei 47,2 % vs. 14,3 % und nach 365,0 Tagen bei 15,1 % vs. 0,0 %.

4.5.3.1.3 AFP

In der Patientengruppe mit einem AFP-Wert $\leq 400,0 \mu\text{g/l}$ zeigte sich ein Behandlungszeitraum von median 117,0 Tagen (95 % CI 16,438–217,562) vs. 77,0 Tagen bei Patienten mit $> 400,0 \mu\text{g/l}$ (95 % CI 60,064–93,936). Die

kürzeste vs. längste Behandlungszeit lag bei 5,0 Tagen vs. 1084,0 Tagen (AFP \leq 400,0 $\mu\text{g/l}$) und bei 4,0 Tagen vs. 1572,0 Tagen (AFP $>$ 400,0 $\mu\text{g/l}$).

In der Patientengruppe mit Werten \leq 400,0 $\mu\text{g/l}$ lag die Rate von Patienten unter Behandlung nach 30,0 Tagen bei 83,6 %, nach 90,0 Tagen bei 52,7 %, nach 180,0 Tagen bei 41,8 % und nach 365,0 Tagen bei 12,7 %. In der Gruppe mit Werten $>$ 400,0 $\mu\text{g/l}$ waren nach 30,0 Behandlungstagen noch 73,8 % der Patienten unter Therapie, nach 90,0 Tagen 40,5 %, nach 180,0 Tagen 26,2 % und nach 365,0 Tagen 2,4 %.

Die Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer zwischen Patienten mit AFP-Wert \leq 400,0 $\mu\text{g/l}$ vs. $>$ 400,0 $\mu\text{g/l}$ waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,113$) (s. Tabelle 21, S. 98–101).

4.5.3.1.4 Durchschnittliche Tagesdosis 800,0 mg/Tag vs. $<$ 800,0 mg/Tag

Bei Patienten, die eine Tagesdosis von 800,0 mg/Tag erhalten hatten, lag die mediane Therapiedauer bei 29,0 Tagen (95 % CI 4,184–53,8169). Patienten mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von $<$ 800,0 mg/Tag hatten eine mediane Therapiedauer von 113,0 Tagen (95 % CI 81,191–144,809). Die kürzeste vs. längste Therapiedauer betrug bei den Patienten mit Standarddosis 800,0 mg/Tag 4,0 Tage vs. 220,0 Tage und bei den Patienten mit reduzierter Standarddosis 4,0 Tage vs. 1572,0 Tage. Die Unterschiede der medianen Therapiedauer zwischen den beiden Patientengruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$) (s. Tabelle 21, S. 98–101).

In der Gruppe mit 800 mg/Tag vs. der Gruppe mit $<$ 800 mg/Tag lag die Rate an Patienten mit bestehender Therapie nach 30,0 Tagen bei 45,5 % vs. 83,7 %, nach 90,0 Tagen bei 9,1 % vs. 53,5 %, nach 180,0 Tagen bei 9,1 % vs. 38,4 % und nach 365,0 Tagen bei 0,0 % vs. 10,5 %.

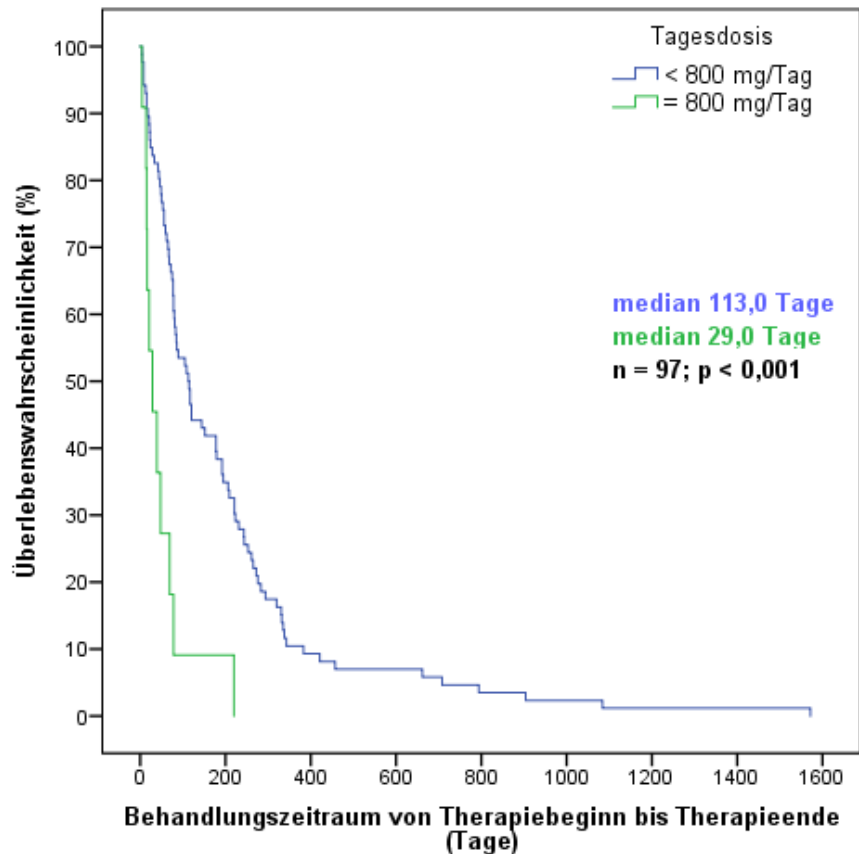


Abb. 10. Kaplan-Meier-Analyse Behandlungszeitraum und Tagesdosis: Signifikanter Unterschied der Dauer des Behandlungszeitraums zwischen **Patienten mit Tagesdosis < 800,0 mg/Tag (median 113,0 Tage)** vs. **Patienten mit Standarddosis 800,0 mg/Tag (median 29,0 Tage)** (n = 97; p < 0,001f).

Legende: mg/Tag = Milligramm/Tag; n = Patientenzahl; p = p-Wert.

4.5.3.1.5 Weitere Faktoren

Weitere signifikante Gruppenunterschiede in der Therapiedauer zeigten sich in der Kaplan-Meier-Kurve bei folgenden untersuchten Einflussfaktoren (s. Tabelle 21, S. 98–101):

- Fernmetastasierung neg. vs. pos. (p = 0,037f)
- Pfortaderbeteiligung neg. vs. pos. (p = 0,027f)
- Aszites (p < 0,001f)
- Gesamtbilirubin $\leq 1,1$ mg/dl vs. $> 1,1$ mg/dl (p = 0,008f)
- Leukozyten innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos. (p = 0,023f)
- neutrophile Granulozyten $\leq 68,5$ % vs. $> 68,5$ % (p = 0,011f)
- CHE-Wert $\leq 3,8$ kU/l vs. $> 3,8$ kU/l (p = 0,035f)

- Hepatitis B neg. vs. pos. (p = 0,023_g)
- pulmonale Metastasierung (p = 0,002_g)
- gastrointestinale Vorerkrankungen neg. vs. pos. (p = 0,010_g)
- ECOG-Status 0 vs. ≥ 1 (p = 0,010_g)
- AP ≤ 2,0 % vs. > 2,0 % (p = 0,006_f)

Tabelle 21. Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtbehandlungszeit: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse mit verschiedenen Einflussfaktoren auf die Gesamtbehandlungszeit. Werte entsprechen Patientenzahl, p-Wert oder medianer Überlebenszeit in Tagen (95 % CI).

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α-Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; _f = Log-rank-Test; _g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; µg/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; < = kleiner als; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n	p-Wert	mediane Gesamtbehandlungszeit in Tagen
Alter (a) ≤ 70 vs. > 70	61 vs. 36	0,613 _g	109 (68,822–149,178) vs. 80 (68,240–91,760)
AFP (µg/l) ≤ 400,0 vs. > 400,0	55 vs. 42	0,113 _g	117 (16,438–217,562) vs. 77 (60,064–93,936)
Tagesdosis (mg/d) < 800,0 vs. 800,0	86 vs. 11	< 0,001 _f	113 (81,191–144,809) vs. 29 (4,184–53,816)
Schwere NW neg. vs. pos.	74 vs. 23	0,003 _f	115 (57,042–172,958) vs. 56 (29,392–82,608)
Geschlecht m. vs. w.	83 vs. 14	0,915 _g	86 (55,159–116,841) vs. 80 (24,998–135,002)
Hypertonie neg. vs. pos.	53 vs. 44	0,357 _f	83 (68,734–97,266) vs. 113 (73,068–152,932)
Diabetes neg. vs. pos.	61 vs. 36	0,997 _g	85 (58,214–111,786) vs. 115 (53,260–176,740)
Kardiovaskuläre Erkrankung ohne Hypertonie neg. vs. pos.	67 vs. 30	0,549 _g	80 (65,964–94,036) vs. 120 (27,408–212,592)
GI-Erkrankung neg. vs. pos.	68 vs. 29	0,010 _g	115 (21,055–208,945) vs. 56 (19,080–92,920)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege neg. vs. pos.	74 vs. 23	0,192 _g	78 (46,386–109,614) vs. 117 (24,656–209,344)
Nikotin neg. vs. pos.	69 vs. 28	0,594 _g	89 (52,372–125,628) vs. 78 (21,103–134,897)

Fortsetzung Tabelle 21. Kaplan-Maier-Analysen der Gesamtbehandlungszeit

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; q = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n	p-Wert	mediane Gesamtbehandlungszeit in Tagen
Leberspezifische Nebendiagnosen			
Splenomegalie neg. vs. pos.	55 vs. 42	0,496	83 (43,552–122,448) vs. 86 (44,718–127,282)
Aszites neg. vs. pos.	59 vs. 38	< 0,001 $_r$	152 (64,505–239,495) vs. 59 (37,252–80,748)
Portale Hypertension neg. vs. pos.	60 vs. 37	0,569 $_g$	105 (59,454–150,546) vs. 81 (59,548–102,452)
gastrale/ösophageale Varizen neg. vs. pos.	61 vs. 36	0,245 $_g$	105 (62,362–147,638) vs. 75 (50,010–99,990)
Alkoholabusus neg. vs. pos.	61 vs. 36	0,718 $_g$	89 (54,561–123,439) vs. 85 (23,260–146,740)
Erkrankungen der Gallenblase und/ oder der Gallenwege neg. vs. pos.	70 vs. 27	0,487 $_g$	78 (35,979–120,021) vs. 109 (54,720–163,280)
Lebererkrankungen			
Lebererkrankung neg. vs. ≥ 1	52 vs. 45	0,360 $_g$	109 (71,310–146,690) vs. 78 (58,322–97,678)
Hepatitis C neg. vs. pos.	78 vs. 19	0,322 $_f$	83 (55,304–110,969) vs. 178 (33,177–322,833)
Hepatitis B neg. vs. pos.	86 vs. 11	0,023 $_g$	105 (71,778–137,222) vs. 44 (20,263–67,737)
Zirrhose neg. vs. pos.	12 vs. 85	0,353 $_g$	113 (87,539–138,461) vs. 81 (48,877–113,123)
Tumordaten			
Vortherapie neg. vs. pos.	45 vs. 52	0,089 $_g$	68 (48,283–87,717) vs. 120 (55,515–184,485)
Resektion neg. vs. pos.	80 vs. 17	0,265 $_g$	78 (69,237–86,763) vs. 152 (74,016–229,984)
TACE neg. vs. pos.	58 vs. 39	0,087 $_f$	77 (65,805–88,195) vs. 152 (77,563–226,437)
Lokalisation solitär vs. multifokal	16 vs. 81	0,835 $_g$	69 (33,720–104,280) vs. 105 (70,605–139,395)

Fortsetzung Tabelle 21. Kaplan-Maier-Analysen der Gesamtbehandlungszeit

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als

Faktor	n	p-Wert	mediane Gesamtbehandlungszeit in Tagen
Fernmetastasen neg. vs. pos.	63 vs. 34	0,037 $_f$	117 (22,697–211,303) vs. 78 (66,591–89,409)
Pfortaderbeteiligung neg. vs. pos.	63 vs. 34	0,027 $_f$	117 (82,591–151,409) vs. 53 (25,857–80,143)
pulmonale Metastasen neg. vs. pos.	80 vs. 17	0,002 $_g$	115 (51,451–178,549) vs. 59 (20,008–97,992)
ossäre Metastasen neg. vs. pos.	90 vs. 7	0,978 $_g$	85 (54,573–115,427) vs. 115 (20,049–209,951)
Labordaten			
Albumin (mg/dl) \leq 3,5 vs. > 3,5	29 vs. 68	0,003	56 (43,752–68,248) vs. 117 (26,086–207,914)
AP (U/l) \leq 130,0 vs. > 130,0	28 vs. 69	0,006 $_f$	178 (100,414–255,586) vs. 78 (62,896–93,104)
Gesamtbilirubin (mg/dl) \leq 1,1 vs. > 1,1	51 vs. 46	0,008 $_f$	152 (70,032–233,968) vs. 67 (43,262–90,738)
Kreatinin (mg/dl) \leq 1,1 m./ \leq 0,8 w. vs. > 1,1 m./ > 0,8 w.	77 vs. 20	0,889 $_g$	105 (67,739–142,261) vs. 78 (38,556–117,444)
GGT (U/l) \leq 180,0 m./ \leq 120,0 w. vs. > 180,0 m./ > 120,0 w.	35 vs. 62	0,988 $_g$	89 (33,364–144,636) vs. 85 (57,221–112,779)
GOT (U/l) \leq 50,0 m./ \leq 35,0 w. vs. > 50,0 m./ > 35,0 w.	25 vs. 72	0,257 $_g$	179 (61,494–296,506) vs. 78 (63,448–92,552)
GPT (U/l) \leq 50,0 m./ \leq 34,0 w. vs. > 50,0 m./ > 34,0 w.	50 vs. 47	0,691 $_g$	120 (2,196–237,804) vs. 81 (72,364–89,636)
Hb-Wert innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos.	35 vs. 62	0,210 $_g$	178 (92,035–263,965) vs. 77 (63,503–90,497)
Leukozytenzahl innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos.	72 vs. 25	0,023 $_f$	113 (44,397–181,608) vs. 59 (19,831–98,169)
neutrophile Granulozyten (%) \leq 68,5 vs. > 68,5	49 vs. 48	0,011 $_f$	178 (93,096–262,904) vs. 68 (50,541–85,459)
Quick (%) 70,0–120,0 vs. < 70,0	69 vs. 28	0,276 $_g$	109 (69,465–148,535) vs. 68 (36,886–99,114)

Fortsetzung Tabelle 21. Kaplan-Maier-Analysen der Gesamtbehandlungszeit			
Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; AFP = α -Fetoprotein; CHE = Cholinesterase; CP = Child-Pugh; CRP = c-reaktives Protein; d = day/Tag; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group; r = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; Gi = gastrointestinal; GOT = Glutamat Oxalacetat-Transaminase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Hb = Hämoglobin; m. = männlich; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; neg. = negativ/ nicht vorhanden; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; w. = weiblich; μ g/l = Mikrogramm/Liter; 95 % CI = 95%-Konfidenzintervall; < = kleiner als; \leq = kleiner/gleich als; > = größer als			
Faktor	n	p-Wert	mediane Gesamtbehandlungszeit in Tagen
Thrombozytenzahl innerhalb Referenzbereich pos. neg.	57 vs. 40	0,769 _g	105 (69,068–140,932) vs. 78 (56,307–99,693)
CRP (mg/dl) \leq 2,5 vs. > 2,5	61 vs. 36	0,082 _f	117 (76,592–157,408) vs. 62 (22,310–101,690)
Subgruppenanalysen			
CP-Stadium A vs. B/C	53 vs. 28	< 0,001 _f	178 (90,363–265,637) vs. 56 (39,190–72,810)
ECOG-Status 0 vs. \geq 1	41 vs. 37	0,010 _g	117 (37,958–196,042) vs. 56 (33,356–78,644)
CHE-Wert (kU/l) \leq 3,8 vs. > 3,8	18 vs. 22	0,035 _f	56 (43,527–68,473) vs. 117 (43,454–190,546)

4.5.3.2 Prognostische Bedeutung der Einflussfaktoren auf den Behandlungszeitraum

In der univariaten Regressionsanalyse nach Cox zeigten sich 9 Faktoren als prognostisch negative Einflussgrößen auf den Behandlungszeitraum. So waren eine bestehende Fernmetastasierung, eine Beteiligung der Pfortader, das Vorhandensein von Aszites und schweren NW, eine Tagesdosis von 800,0 mg/d und Veränderungen der Laborwerte AP (> 130 U/l), Gesamtbilirubin (> 1,1 mg/dl), Leukozyten (außerhalb des Referenzbereichs) und neutrophile Granulozyten (> 68,5 %) mit einem erhöhten Risiko für ein Behandlungsende assoziiert. In den Subgruppenanalysen stellten sich ein CP-Stadium B/C und ein CHE-Wert > 3,8 kU/l als prognostisch ungünstig heraus (s. Tabelle 22, S. 102–103).

Im multivariaten Modell konnte der prognostisch negative Einfluss auf den Behandlungszeitraum für die Einflussgrößen "vorhandene Fernmetastasierung" (HR 2,996 (95 % CI 1,760–5,101); $p = < 0,001$), "Tagesdosis 800,0 mg/d" (HR

1,629 (95 % CI 1,285–2,065; p = < 0,001_i), "AP > 130 U/l" (HR 2,495 (95 % CI 1,402–4,440); p = 0,002_i), "Gesamtbilirubin > 1,1 mg/dl" (HR 2,180 (95 % CI 1,267–3,752); p = 0,005_i), "neutrophile Granulozyten" (HR 1,784 (95 % CI 1,142–2,787); p = 0,011_i) und "vorhandene schwere NW" (HR 2,533 (95 % CI 1,436–4,466); p = 0,001_i) bestätigt werden (s. Tabelle 22, S. 102–103).

Tabelle 22. Uni- und multivariate Analyse prognostischer Faktoren: Analyse der prognostischen Bedeutung von Einflussfaktoren mit p ≤ 0,05 (Log-rank-Test) auf den Zeitraum bis zum 1. radiologischen Progress und den Gesamtbehandlungszeitraum. Werte entsprechen Patientenanzahl (zensierte Patienten), HR (95 % CI) und p-Wert.

Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; d = day/Tag; _h = univariate Cox-Regressionsanalyse; HR = Hazard Ratio; _i = multivariate Cox-Regressionsanalyse; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; n = Anzahl; neg. = negativ/ nicht vorhanden; NW = Nebenwirkung; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung

Zeit bis zum 1. radiologischen Progress					
Faktor	n (zensiert)	univariate Analyse		multivariate Analyse	
		HR (95 % CI)	p-Wert	HR (95 % CI)	p-Wert
Alter (a)	29 (8) vs.	0,485		0,452	
> 70 vs. ≤ 70	44 (20)	(0,267–0,880)	0,017 _h	(0,239–0,853)	0,014 _i
Fernmetastasen neg. vs.	46 (18) vs.	1,823		1,166	
pos.	27 (10)	(0,984–3,377)	0,056 _h	(0,545–2,492)	0,692 _i
Tagesdosis (mg/d)	66 (26) vs.	2,402		0,041	
< 800,0 vs. 800,0	7 (2)	(1,676–3,442)	< 0,001 _h	(0,010–0,168)	< 0,001 _i
TACE neg. vs. pos.	44 (19) vs.	0,515		2,368	
	29 (9)	(0,276–0,961)	0,037 _h	(1,232–4,554)	0,010 _i
ossäre Metastasen neg. vs.	66 (26) vs.	4,454		0,164	
pos.	7(2)	(1,675–11,840)	0,003 _h	(0,047–0,578)	0,005 _i
Behandlungszeitraum					
Faktor	n	univariate Analyse		multivariate Analyse	
		HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
Fernmetastasen neg. vs.	63 vs. 34	1,568		2,996	
pos.		(1,022–2,405)	0,040 _h	(1,760–5,101)	< 0,001 _i
Pfortaderbeteiligung neg.	63 vs. 34	1,613		1,443	
vs. pos.		(1,050–2,477)	0,029 _h	(0,884–2,354)	0,143 _i
Aszites neg. vs. pos.	59 vs. 38	2,469		1,535	
		(1,581–3,855)	< 0,001 _h	(0,929–2,536)	0,094 _i
Tagesdosis (mg/d)	86 vs. 11	1,529		1,629	
< 800,0 vs. 800,0		(1,227–1,905)	< 0,001 _h	(1,285–2,065)	< 0,001 _i

Fortsetzung Tabelle 22. Uni- und multivariate Analyse prognostischer Faktoren					
Legende: a. = Jahr(e); AP = alkalische Phosphatase; d = day/Tag; _h =univariate Cox-Regressionsanalyse; HR = Hazard Ratio; _i = multivariate Cox-Regressionsanalyse; mg/d = Milligramm/Tag; mg/dl = Milligramm/Deziliter; n = Anzahl; neg. = negativ/ nicht vorhanden; NW = Nebenwirkung; pos. = positiv/ vorhanden; TACE = transarterielle Chemoembolisation; U/l = Unit/Liter; vs. = versus; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall; < = kleiner als; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung					
Faktor	n	univariate Analyse		multivariate Analyse	
		HR (95% CI)	p-Wert	HR (95% CI)	p-Wert
AP (U/l) ≤ 130,0 vs. > 130,0	28 vs. 69	1,878 (1,190–2,964)	0,007 _h	2,495 (1,402–4,440)	0,002 _i
Gesamtbilirubin (mg/dl) ≤ 1,1 vs. > 1,1	51 vs. 46	1,727 (1,143–2,610)	0,009 _h	2,180 (1,267–3,752)	0,005 _i
Leukozytenzahl innerhalb Referenzbereich neg. vs. pos.	72 vs. 25	1,700 (1,069–2,704)	0,025 _h	1,594 (0,919–2,766)	0,097 _i
neutrophile Granulozyten (%) ≤ 68,5 vs. > 68,5	49 vs. 48	1,689 (1,122–2,543)	0,012 _h	1,784 (1,142–2,787)	0,011 _i
Schwere NW neg. vs. pos.	74 vs. 23	2,008 (1,245–3,239)	0,004 _h	2,533 (1,436–4,466)	0,001 _i
Subgruppen					
CP-Stadium A vs. B/C	53 vs. 28	2,463 (1,508–4,025)	< 0,001 _h	-	-
CHE-Wert (kU/l) ≤ 3,8 vs. > 3,8	18 vs. 22	0,497 (0,255–0,968)	0,040 _h	-	-

4.5.4 Therapie-Compliance

4.5.4.1 Anzahl der Therapieunterbrechungen

Insgesamt n = 58 Patienten (59,8 %) wurden ohne Therapieunterbrechung behandelt (n = 35 jüngere Patienten (57,4 %) vs. n = 23 ältere Patienten (63,9 %)). Bei n = 39 Patienten (42,0 %) kam es zu mindestens einer Therapiepause im Behandlungszeitraum (n = 26 Jüngere (42,6 %) vs. n = 13 Ältere (36,1 %)) (Piontek P., 2016).

In der Gruppe der ≤ 70-Jährigen kam es bei n = 17 Patienten (27,9 %) zu 1 Therapieunterbrechung, bei n = 7 Patienten (11,5 %) zu 2 Therapieunterbrechungen und zu 3 Therapieunterbrechungen bei n = 2 Patienten (3,3 %). In der Gruppe der > 70-Jährigen wurde die Therapie 1-mal bei n = 11 Patienten (30,6 %), 2-mal bei n = 1 Patienten (2,8 %) und 4-mal bei n = 1 Patienten (2,8 %) pausiert. Die kürzeste Dauer einer

Therapieunterbrechung war 2,0 Tage, die längste Dauer 408,0 Tage. Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,299_a$; Cramer-V = 0,231) (s. Tabelle 23, S. 104).

Tabelle 23. Therapie-Compliance: Altersspezifische Unterschiede bei Therapieunterbrechung, medianer Pausenzeit und Dosismodifikation im Gesamtkollektiv sowie Subgruppenanalyse der Zeit bis zur ersten Dosisreduktion (Startdosis = 800,0 mg/d) und Applikation der Standarddosis (Startdosis < 800,0 mg/d). Werte entsprechen Patientenanzahl (%), Median (Spannweite), p-Wert (Effektstärke) oder HR (95 % CI).

Legende: 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall; a = Fischer Exakt Test; c = Chi²-Test; d = day/Tag; d = Mann-Whitney-U-Test; f = Log-rank-Test; g = Breslow-Test; h = univariate Cox-Regressionsanalyse; HR = Hazard Ratio; mg = Milligramm; n = Patientenanzahl; z = z-standardisierter U-Wert; \leq = kleiner/gleich als; $>$ = größer als; - = keine Berechnung

	Gesamt (n = 97)	≤ 70 Jahre (n = 61)	> 70 Jahre (n = 36)	p-Wert		
Therapieunterbrechung						
1	28 (28,9)	17 (27,9)	11 (30,6)			
2	8 (8,2)	7 (11,5)	1 (2,8)			
3	2 (2,1)	2 (3,3)	0 (0,0)	0,299 _a (0,231)		
4	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,8)			
keine	58 (59,8)	35 (57,4)	23 (63,9)			
Pausenzeit (d)	-	19 (294,0–2,0)	18 (92,0–3,0)	0,858 _d (0,03; z = - 0,179)		
Dosismodifikation						
Steigerung	17 (17,5)	14 (23,0)	3 (8,3)			
Reduktion	21 (21,6)	12 (19,7)	9 (25,0)			
Steigerung und Reduktion	19 (19,6)	12 (19,7)	7 (19,4)	0,314 _c (-0,191)		
Keine	40 (41,2)	23 (37,7)	17 (47,2)			
Subgruppenanalyse						
Startdosis = 800,0 mg/d						
	n = 39 (zensiert 11)	n = 24 (zensiert 6)	n = 15 (zensiert 5)	p-Wert		
Zeit (d) bis erste Dosisreduktion	-	21,0 (365,0–4,0)	34,0 (220,0–4,0)	0,646 _g		
Subgruppenanalyse						
Startdosis < 800,0 mg/d						
	n = 58 (zensiert 36)	n = 37 (zensiert 19)	n = 21 (zensiert 17)	p-Wert	HR	p-Wert
Zeit (d) bis erstmalig Dosis 800,0 mg/d	-	49,0 (1572,0–5,0)	56,0 (261,0–4,0)	0,017 _f	3,464 (1,168–10,272)	0,025 _h

4.5.4.2 Therapiefreie Zeit

Aus der Summe aller Zeiträume von Therapieunterbrechungen eines Patienten ergab sich dessen therapiefreie Zeit. In der jüngeren Gruppe lag die therapiefreie Zeit bei median 19,0 Tagen (25 %-Perzentile = 7,0 Tage; 75 %-Perzentile 39,0 Tage; Min. = 2,0 Tage vs. Max. = 294,0 Tage). In der älteren Gruppe dauerte die therapiefreie Zeit median 18,0 Tage (25 %-Perzentile = 7,0 Tage; 75 %-Perzentile = 34,5 Tage; Min. = 3,0 Tage vs. Max. = 92,0 Tage). Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,858_d$; $z = -0,179$; $r = 0,03$) (s. Tabelle 23, S. 104).

4.5.4.3 Dosismodifikation unter Therapie

Bei $n = 40$ Patienten (41,2 %) wurde die Startdosis über den gesamten Therapiezeitraum beibehalten, bei $n = 57$ Patienten (58,8 %) kam es zu mindestens einer Modifikation der verabreichten Applikationsdosis im Vergleich zur Startdosierung (nur Dosissteigerung $n = 17$ Patienten (17,5 %) ; nur Dosisreduktion $n = 21$ Patienten (21,6 %); Dosissteigerung und -reduktion $n = 19$ Patienten (19,6 %)).

In der jüngeren vs. älteren Gruppe konnte bei $n = 23$ Patienten (37,7 %) vs. $n = 17$ Patienten (47,2 %) die initiale Dosis beibehalten werden, bei $n = 14$ Patienten (23,0 %) vs. $n = 3$ Patienten (8,3 %) wurde die Tagesdosis im Vergleich zur Startdosis ausschließlich gesteigert, bei $n = 12$ Patienten (19,7 %) vs. $n = 9$ Patienten (25,0 %) ausschließlich reduziert. Bei $n = 12$ Patienten (19,7 %) vs. $n = 7$ Patienten (19,4 %) kam es sowohl zu Steigerungen, als auch zu Reduktionen der Applikationsdosis (Piontek P., 2016). Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,314_c$, $\Phi = -0,191$) (s. Tabelle 23, S. 104).

4.5.4.3.1 Zeit bis Dosisreduktion oder Therapiepause bei Patienten mit Startdosis 800,0 mg/Tag (Subgruppenanalyse)

Definiertes Ereignis war die erste Dosisreduktion oder die erste Therapiepause nach Therapiebeginn bei Patienten mit der Standarddosis von 800,0 mg/Tag. Von den $n = 39$ Patienten ($n = 100,0$ %) trat bei $n = 28$ Patienten (71,8 %) das

Ereignis ein (n = 18 jüngere Patienten (75,0 %) und n = 10 ältere Patienten (66,7 %)). Insgesamt n = 11 Patienten (28,2 %) wurden zensiert (n = 6 Patienten (25,0 %) aus der jüngeren Gruppe und n = 5 Patienten (33,3 %) aus der älteren Gruppe).

In der Gruppe der ≤ 70-Jährigen dauerte der Zeitraum bis zur ersten Reduktion oder Pausierung der Startdosis 800,0 mg/ Tag median 21,0 Tage (95 % CI = 0,000–42,791) vs. 34,0 Tage in der Gruppe der > 70-Jährigen (95 % CI = 16,050–51,950). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant (p = 0,640_g) (s. Tabelle 23, S. 104).

Das kürzeste bzw. längste Zeitintervall betrug in der jüngeren Gruppe 4,0 Tage vs. 365,0 Tage und in der älteren Gruppe 4,0 Tage vs. 220,0 Tage.

Die Rate an Patienten ohne Dosisreduktion oder Therapiepause lag in der jüngeren Gruppe nach 30,0 Behandlungstagen bei 41,1 %, nach 90,0 Tagen bei 34,3 %, nach 180,0 Tagen bei 8,0 % und nach 365,0 Tagen bei 0,0 %. In der älteren Gruppe war nach 30,0 Behandlungstagen bei 57,8 % der Patienten noch keine Dosisreduktion oder Therapiepause erfolgt, nach 90,0 Tagen bei 30,9 % und nach 180,0 Tagen bei 15,5 %. Bei keinem der älteren Patienten konnte eine Zeitspanne von mindestens 365,0 Tagen bis zur 1. Dosisreduktion oder Therapiepause erreicht werden (0,0 %).

4.5.4.3.2 Zeit bis maximale Dosierung von 800,0 mg/Tag bei Patienten mit Startdosis < 800,0 mg/Tag (Subgruppenanalyse)

Als Ereignis wurde die mindestens einmalige Applikation einer Tagesdosis von 800,0 mg/Tag definiert. Von den n = 58 Patienten (100,0 %) trat bei n = 22 Patienten (37,9 %) das Ereignis auf, davon bei n = 18 Patienten (48,6 %) in der jüngeren und bei n = 4 Patienten (19,0 %) in der älteren Gruppe. Bei n = 36 Patienten (62,1 %) konnte im gesamten Therapiezeitraum nie die standartmäßige Sorafenib-Dosis von 800,0 mg/Tag erreicht werden, diese Patienten wurden zensiert (n = 19 jüngere Patienten (51,4 %) vs. n = 17 ältere Patienten (81,0 %)).

In der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen dauerte der Zeitraum bis zur 1 Applikation von 800 mg/Tag im median 49,0 Tage (95 % CI = 21,772–76,228), in der Gruppe der > 70 -Jährigen 56,0 Tage. Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,017_f$, Log-rank-Test). In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis (95 % CI = 1,168–10,272; HR 3,464; $p = 0,025_h$) (s. Tabelle 23, S. 104). Das kürzeste bzw. längste Zeitintervall betrug in der jüngeren Gruppe 5,0 Tage vs. 1572,0 Tage und in der älteren Gruppe 4,0 Tage vs. 261,0 Tage.

Nach 30,0 Therapietagen lag die Rate von Patienten ohne Standarddosis von 800 mg/Tag bei 63,1 %, nach 90,0 und 180,0 Tagen bei 42,9 % und nach 365,0 Tagen bei 32,2 %. In der älteren Patientengruppe lag die Rate nach 30,0 Tagen bei 94,1 %, nach 90,0 Tagen bei 81,9 % und nach 180,0 Tagen bei 54,6 %.

4.5.5 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen ($\geq 20,0$ % der Patienten des Gesamtkollektivs) waren Müdigkeit ($n = 47$; 48,5 %), Diarrhoe ($n = 36$; 37,1 %), Gewichtsverlust ($n = 28$; 28,9 %), Oberbauchschmerzen ($n = 27$; 27,8 %), Appetitminderung ($n = 25$; 25,8 %), Hautveränderungen ausgenommen HFS ($n = 25$; 25,8 %) und Übelkeit ($n = 21$; 21,6 %). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen ($\geq 20,0$ % der jüngeren Patienten) in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen waren Müdigkeit ($n = 30$; 49,2 %), Diarrhoe ($n = 25$; 41,0 %), Oberbauchschmerzen ($n = 16$; 26,2 %) und Hautveränderungen ausgenommen HFS ($n = 14$; 23,0 %). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen ($\geq 20,0$ % der älteren Patienten) in der Gruppe der > 70 -Jährigen waren Müdigkeit ($n = 17$; 47,2 %), Gewichtsverlust ($n = 16$; 44,4 %), Appetitminderung ($n = 14$; 38,9 %), Diarrhoe ($n = 11$; 30,6 %), Oberbauchschmerzen ($n = 11$; 30,6 %), andere Hautveränderungen ausgenommen HFS ($n = 11$; 30,6 %), Übelkeit ($n = 10$; 27,8 %) und Blutungen ($n = 8$; 22,2 %) (s. Tabelle 24, S. 105–107) (Piontek P., 2016).

Die Unterschiede der absoluten Häufigkeiten von Nebenwirkungen zwischen der jüngeren und der älteren Patientengruppe waren für die Nebenwirkungen

Gewichtsverlust (Jüngere = 12; 19,7 % vs. Ältere 16; 44,4 %; $p = 0,018_b$; $\Phi = 0,264$), Appetitminderung (Jüngere = 11; 18,0 % vs. Ältere = 14; 38,9 %; $p = 0,043_b$; $\Phi = 0,230$) und Pruritus (gesamt $n = 11$; 11,3 %; Jüngere = 11 (18,0 %) vs. Ältere = 0 (0,0 %); $p = 0,006_a$; $\Phi = -0,275$) statistisch signifikant (s. Tabelle 24, S. 108–110).

4.5.5.1 Schwere Nebenwirkungen

Insgesamt war bei $n = 23$ Patienten (23,7 %) von schweren Nebenwirkungsereignissen auszugehen, bei $n = 74$ Patienten (76,3 %) waren die Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt. Schwere vs. weniger schwere NW traten in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen bei $n = 15$ Patienten (24,6 %) vs. $n = 46$ Patienten (75,4 %) auf, in der Gruppe der > 70 -Jährigen bei $n = 8$ Patienten (22,2 %) vs. $n = 28$ Patienten (77,8 %). Das Ergebnis war bei schwacher Effektstärke statistisch nicht signifikant ($p = 0,986_b$, $\Phi = -0,027$) (s. Tabelle 24, S. 108–110).

Tabelle 24. Nebenwirkungen im Vergleich: Anzahl der Patienten mit schweren Nebenwirkungen sowie Anzahl der Nebenwirkungen aller Schweregrade (Alle) und der schweren Nebenwirkungen (schwer) unter Sorafenib-Therapie bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv sowie die Subgruppen ≤ 70 Jahre und > 70 Jahre.

Legende: a = Exakter Test nach Fischer; b χ^2 -Test mit Korrektur nach Yates; n = Anzahl; NW = Nebenwirkung; Sz = Schmerz; HFS = Hand-Fuß-Syndrom; \leq = kleiner/gleich als; $>$ = größer als; - = keine Berechnung

Variable		Gesamt		≤ 70 Jahre		> 70 Jahre		p-Werta; b	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	alle	schwer
Schwere-grad		Alle 97 (100)	Schwer 23 (100)	Alle 61 (100)	Schwer 15 (100)	Alle 36 (100)	Schwer 8 (100)	alle	schwer
Schwere NW	Ja	23 (23,7)	-	15 (24,6)	-	8 (22,2)	-	-	-
Schwere NW	Nein	74 (76,3)	-	46 (75,4)	-	28 (77,8)	-	0,986 _b	-
Müdigkeit	Ja	47 (48,5)	15 (65,2)	30 (49,2)	9 (60,0)	17 (47,2)	6 (75,0)	1,000 _b (0,019)	0,657 _a (0,150)
Müdigkeit	Nein	50 (51,5)	8 (34,8)	31 (50,8)	6 (40,0)	19 (52,8)	2 (25,0)		
Diarrhoe	ja	36 (37,1)	8 (34,8)	25 (41,0)	7 (46,7)	11 (30,6)	1 (12,5)	0,418 _b (0,104)	0,176 _a (-0,342)

Fortsetzung Tabelle 24. Nebenwirkungen im Vergleich									
Legende: a = Exakter Test nach Fischer; b Chi ² -Test mit Korrektur nach Yates; n = Anzahl; NW = Nebenwirkung; Sz = Schmerz; HFS = Hand-Fuß-Syndrom; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung									
Variable		Gesamt		≤ 70 Jahre		> 70 Jahre		p-Werta; b	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Diarrhoe	nein	61 (62,9)	15 (65,2)	36 (59,0)	8 (53,3)	25 (69,4)	7 (87,5)	0,418 _b (0,104)	0,176 _a (-0,342)
	ja	28 (28,9)	4 (17,4)	12 (19,7)	1 (6,7)	16 (44,4)	3 (37,5)		
Gewichts- verlust	ja	28 (28,9)	4 (17,4)	12 (19,7)	1 (6,7)	16 (44,4)	3 (37,5)	0,018 _b (0,264)	0,103 _a (0,387)
	nein	69 (71,1)	19 (82,5)	49 (80,3)	14 (93,3)	20 (55,6)	5 (62,5)		
Ober- bauch-Sz	ja	27 (27,8)	6 (26,1)	16 (26,2)	2 (13,3)	11 (30,6)	4 (50,0)	0,822 _b (0,047)	0,131 _a (0,398)
	nein	70 (72,2)	17 (73,9)	45 (73,8)	13 (86,7)	25 (69,4)	4 (50,0)		
Appetit- minderung	ja	25 (25,8)	7 (30,4)	11 (18,0)	4 (26,7)	14 (38,9)	3 (37,5)	0,043 _b (0,230)	0,657 _a (0,112)
	nein	72 (74,2)	16 (69,6)	50 (82,0)	11 (73,3)	22 (61,1)	5 (62,5)		
Andere Hautverän- derungen	ja	25 (25,8)	6 (26,1)	14 (23,0)	3 (20,0)	11 (30,6)	3 (37,5)	0,557 _b (0,084)	0,621 _a (0,190)
	nein	72 (74,2)	17 (73,9)	47 (77,0)	12 (80,0)	25 (69,4)	5 (62,5)		
Übelkeit	ja	21 (21,6)	7 (30,4)	11 (18,0)	4 (26,7)	10 (27,8)	3 (37,5)	0,384 _b (0,114)	0,657 _a (0,112)
	nein	76 (78,4)	16 (69,6)	50 (82,0)	11 (73,3)	26 (72,2)	5 (62,5)		
Blutungen	ja	19 (19,6)	7 (30,4)	11 (18,0)	4 (26,7)	8 (22,2)	3 (37,5)	0,812 _b (0,051)	0,657 _a (0,112)
	nein	78 (80,4)	16 (69,6)	50 (82,0)	11 (73,3)	28 (77,8)	5 (62,5)		
Leber- funktions- störung	ja	18 (18,6)	2 (8,7)	12 (19,7)	1 (6,7)	6 (16,7)	1 (12,5)	0,922 _b (0,037)	1,000 _a (0,099)
	nein	79 (81,4)	21 (91,3)	49 (80,3)	14 (93,3)	30 (83,3)	8 (87,5)		
HFS	ja	11 (11,3)	3 (13,0)	8 (13,1)	2 (13,3)	3 (8,3)	1 (12,5)	0,742 _a (0,073)	1,000 _a (-0,012)

Fortsetzung Tabelle 24. Nebenwirkungen im Vergleich									
Legende: a = Exakter Test nach Fischer; b Chi ² -Test mit Korrektur nach Yates; n = Anzahl; NW = Nebenwirkung; Sz = Schmerz; HFS = Hand-Fuß-Syndrom; ≤ = kleiner/gleich als; > = größer als; - = keine Berechnung									
Variable		Gesamt		≤ 70 Jahre		> 70 Jahre		p-Werta; b	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
HFS	nein	86 (88,7)	20 (87,0)	53 (86,9)	13 (86,7)	33 (91,7)	7 (87,5)	0,742 _a (0,073)	1,000 _a (-0,012)
Pruritus	ja	11 (11,3)	1 (4,0)	11 (18,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,00)	0,006 _a (0,275)	1,000 _a (-0,156)
Pruritus	nein	86 (88,7)	22 (95,7)	50 (82,0)	14 (93,3)	36 (100)	8 (100,0)		
Erbrechen	ja	7 (7,2)	1 (4,3)	5 (8,2)	1 (6,7)	2 (5,6)	0 (0,0)	1,000 _a (0,049)	1,000 _a (-0,156)
Erbrechen	nein	90 (92,8)	22 (95,7)	56 (91,8)	14 (93,3)	34 (94,4)	8 (100,0)		
Alopezie	ja	7 (7,2)	1 (4,3)	5 (8,2)	0 (0,0)	2 (5,6)	1 (12,5)	1,000 _a (0,049)	0,348 _a (0,292)
Alopezie	nein	90 (92,8)	22 (95,7)	56 (91,8)	15 (100,0)	34 (94,4)	7 (87,5)		
Arterielle Hypertonie	ja	6 (6,2)	3 (13,0)	5 (8,2)	3 (20,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	0,407 _a (0,109)	0,526 _a (-0,283)
Arterielle Hypertonie	nein	91 (93,8)	20 (87,0)	56 (91,8)	12 (80,0)	35 (97,2)	8 (100,0)		
Heiserkeit	ja	4 (4,1)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	3 (8,3)	0 (0,0)	0,143 _a (0,163)	-
Heiserkeit	nein	93 (95,9)	23 (100,0)	60 (98,4)	15 (100,0)	33 (91,7)	8 (100,0)		
Fieber	ja	4 (4,1)	1 (4,3)	2 (3,3)	1 (6,7)	2 (5,6)	0 (0,0)	0,626 _a (0,055)	1,000 _a (-1,056)
Fieber	nein	93 (95,9)	22 (95,7)	59 (96,7)	14 (93,3)	34 (94,4)	8 (100,0)		

4.5.5.1.1 Schwere Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Patientenalters (Subgruppenanalyse)

Die häufigsten (≥ 20,0 % der Patienten) schweren Nebenwirkungen in der gesamten Subgruppe waren Müdigkeit (n = 15; 65,2 %), Diarrhoe (n = 8; 34,8 %), Appetitminderung (n = 7; 13,4 %), Blutung (n = 7; 13,4 %), Übelkeit (n = 7;

13,4 %), Oberbauchschmerzen (n = 6; 26,1 %) und andere Hauterscheinungen außer HFS (n = 6; 26,1 %).

In der Subgruppe der ≤ 70 -Jährigen Patienten waren die häufigsten ($\geq 20,0$ % der Patienten) Nebenwirkungen Müdigkeit (n = 9; 60,0 %), Diarrhoe (n = 7; 46,7 %), Appetitminderung, Blutungen, Übelkeit (je n = 4; 26,7 %), andere Hauterscheinungen ohne HFS und Hypertonie (je n = 3; 20,0 %).

Häufige ($\geq 20,0$ % der Patienten) Nebenwirkungen in der Subgruppe der > 70 -jährigen Patienten waren Müdigkeit (n = 6; 75,0 %), Oberbauchschmerzen (n = 4 ; 50,0 %), Appetitminderung, Blutungen, Übelkeit, andere Hauterscheinungen außer HFS und Gewichtsverlust (je n = 3; 37,5 %). Unterschiede in der Verteilung der absoluten Häufigkeiten zwischen verschiedenen Nebenwirkungen und den zwei Altersgruppen waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,103-1,000_a$; Phi $-1,056-0,398$) (s. Tabelle 24, S. 108–110).

5 Diskussion

Bisher wurden nur wenige wissenschaftliche Studien publiziert, die das Patientenalter als Einflussfaktor auf die Sorafenib-Therapie fokussieren. In der Diskussion soll die vorliegende Doktorarbeit mit ähnlich konzipierten Studien verglichen und wissenschaftlich kritisch beleuchtet werden. Ein besonders enger Kontext wird zu Publikationen mit dem Fokus "Patientenalter zu Therapiebeginn" hergestellt, aber auch zum Patientenkollektiv des Sorafenib-Arms der beiden großen Phase-3-Studien (SHARP-Studie (Llovet et al., 2008) und Asien-Pazifik-Studie (Cheng et al., 2009)) und gegebenenfalls auch zu anderen Studien. Aufgrund mangelnder Vergleichsdaten ist eine wissenschaftliche Auseinandersetzung nicht mit allen Ergebnissen dieser Arbeit möglich. Außerdem ist zu beachten, dass sich die Vergleichsarbeiten in Ihren primären wissenschaftlichen Fragestellungen voneinander unterscheiden. Tabelle 25 zeigt eine Übersicht über die in der Diskussion Bezug genommenen vergleichbaren Publikationen (s. Tabelle 25, S. 112–113).

Tabelle 25. Übersicht Studien: Basisdaten der vorliegenden Promotionsarbeit sowie der Phase-3-Studien und der Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert. Werte entsprechen Jahresangaben oder Patientenanzahl (%).				
Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; * = Wert aus Daten nachberechnet; - = keine Angabe				
Autor/Jahr	Studien-Design	Land	Altersgrenze (Jahre)	Anzahl Sorafenib-Patienten g / j / a
Llovet et al./2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo-kontrolliert, ▪ doppelverblindet ▪ multicenter ▪ Phase-3-Studie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Europa, ▪ Nordamerika ▪ Südamerika ▪ Australien 	-	299 (49,7)* / - / - (297 Safety Population)
Cheng et al./ 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo-kontrolliert, ▪ doppelverblindet ▪ multicenter ▪ Phase-3-Studie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ China ▪ Taiwan ▪ Südkorea 	-	150 (66,4)* / - / -
Piontek/-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv ▪ monozentrisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutschland 	70	97 (100,0)/61 (62,9)/36 (37,1)
Wong et al./2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv aus prospektiv erfassten Daten ▪ monozentrisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hong Kong 	70	172 (100,0)*/137 (79,7)*/ 35 (20,3)*

Fortsetzung Tabelle 25. Übersicht Studien				
Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; * = Wert aus Daten nachberechnet; - = keine Angabe				
Autor/Jahr	Studien-Design	Land	Altersgrenze (Jahre)	Anzahl Sorafenib-Patienten g / j / a
Di Costanzo et al./2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv aus prospektiv erfassten Daten ▪ monozentrisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Italien 	70	150 (100,0)/90 (60,0)*/ 60 (40,0)*
Edeline et al./2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv ▪ Fokus auf Thrombozytenhemmung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frankreich 	70	129 (100,0)*/78 (60,5)*/ 51 (39,5)*
Montella et al./2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv ▪ Fallserie ▪ kein jüngeres Vergleichskollektiv 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Italien 	70	60 (100,0)* / - /60 (100,0)*
Nishikawa et al./ 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japanese Red Cross Liver Study Group 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japan 	75	458 (100,0)*/279 (60,9)*/ 179 (39,1)*
Morimoto et al./ 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv ▪ multicenter 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japan 	75	76 (100,0)*/52 (68,4)*/24 (31,6)*
Jo et al./ 2014	<ul style="list-style-type: none"> ▪ retrospektiv ▪ multicenter 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Japan 	80	185 (100,0)/161 (87,0)/24 (13,0)

5.1 Diskussion Studien-Design

Basis dieser Arbeit bildete die retrospektive Datenerfassung von HCC-Patienten mit Sorafenib-Therapie, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 an der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Mit insgesamt 97 eingeschlossenen Patienten war die Fallzahl in Relation zu den ähnlich konzipierten Studien mit Alters-Cutoff-Wert mit 60 bis 458 Patienten (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013, Nishikawa et al., 2014, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011, Montella et al., 2013, Jo et al., 2014) bzw. zu den 2 großen Phase-3-Studien mit 299 (Llovet et al., 2008) bzw. 159 (Cheng et al., 2009) Patienten für einen Erfassungszeitraum von ca. 6 Jahren gering. Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische Auswertung handelt.

Die Festlegung des Alters-Cutoff-Wertes auf 70 Jahre, als zentrales Einteilungskriterium für die Patienten in ein jüngeres (≤ 70 Jahre) und älteres (> 70 Jahre) Patientenkollektiv, orientierte sich an vergleichbaren Studien-Designs (Edeline et al., 2015, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). Zudem wurde in einer Arbeit um Balducci et al. eine Zunahme der Altersmorbidity und Krankheitsentstehung für die Lebenszeit nach dem 70. Lebensjahr beschrieben (Balducci, 2000), weswegen dieser Alters-Cutoff-Wert als sinnvoll erschien.

Unterschiedliche Patientenzahlen, sowie fehlende oder höher gewählte Cutoff-Werte der Altersgrenzen sind unter anderem als mögliche Einflussgrößen auf unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des zentralen Faktors "Patientenalter" und damit auch bei der Interpretation der anderen Ergebnisse dieser Studie zu bedenken.

Aufgrund des nicht-prospektiven Studien-Designs bestand eine große Varianz bezüglich der Planung, Durchführung und Dokumentation der Sorafenib-Therapie zwischen den einzelnen Patienten. Zudem waren Daten teilweise unvollständig erfasst und individuell formuliert worden. Im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit musste das sehr heterogene Datenvolumen für bestimmte Fragestellungen durch verschiedene Methoden (z.B. Anpassung von Zeiträumen als Einschlusskriterium, Werte-Imputation, Subgruppen-Bildung) vereinheitlicht werden. Fehlende Parameter in anderen Arbeiten mussten nachträglich aus den vorhandenen Daten nachberechnet werden (Kennzeichen in der Legende " * "). Diese Faktoren müssen bei der Interpretation der Ergebnisse mit anderen Studien kritisch beachtet werden und können zur Verzerrung von Ergebnissen in dieser Arbeit führen.

5.2 Diskussion Patienten-Daten

5.2.1 Patientenalter und Geschlechterverteilung

Für das HCC wird ein Erkrankungsgipfel um das 70. Lebensjahr beschrieben (El-Serag, 2011). Mit im Median 68,1 Jahren (Jüngster 19,2 Jahre vs. Ältester 83,6 Jahre) lag das Alter des gesamten Patientenkollektivs im Mittelfeld unter

den vergleichbaren Studien (57,5 Jahre bis 76,0 Jahre; Jüngster 19,0 Jahre vs. Ältester 90,0 Jahre) (Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). In den Arbeiten mit höheren Alters-Cutoff-Werten zeigte sich dementsprechend ein höheres Lebensalter für das Gesamtkollektiv mit 70,3 Jahren (Mittelwert; Altersgrenze 75 Jahre (Morimoto et al., 2011)) und median 71,0 Jahren (Altersgrenze 80 Jahre (Jo et al., 2014)). In den Phase-3-Studien lag das Alter des Gesamtkollektivs mit 51,0 Jahren (Cheng et al., 2009) bzw. 64,9 Jahren (Llovet et al., 2008) deutlich niedriger.

Das Patientenalter in der Gruppe der ≤ 70 -Jährigen rangierte mit median 63,5 Jahren an der Spitze, das Patientenalter der Gruppe der > 70 -Jährigen mit median 75,3 Jahren an mittlerer Position im Vergleich zu den Studien mit der Alters-Cutoff-Wert von 70 Jahren (Jüngere 55,0 bzw. 62,0 Jahre, Ältere 73,0 bzw. 76,0 Jahre) (Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). In der Studie um Nishikawa et al. mit einer Altersgrenze von 75 Jahren zeigt sich ein medianes Alter von 64,1 Jahren bei den jüngeren und 79,4 Jahren bei den älteren Patienten (Nishikawa et al., 2014) (s. Tabelle 26, S. 118–119).

Die Patientenanzahl in den beiden Altersgruppen dieser Arbeit war mit $n = 61$ (62,9 %) Patienten in der jüngeren vs. $n = 36$ (37,1 %) Patienten in der älteren Gruppe nicht ausgeglichen.

Die italienische Studie um Di Costanzo et al. mit vergleichbarer Altersgrenze, Patientenstärke und -verteilung ($n = 90$ Jüngere (60,0 %) vs. $n = 60$ Ältere (40,0 %)) zeigte ähnliche Ergebnisse bezüglich des medianen Patientenalters im Gesamtkollektiv (67,0 Jahre) und in den Altersgruppen (Jüngere 62,0 Jahre vs. Ältere 73,0 Jahre) auf (Di Costanzo et al., 2013).

Für das Jahr 2013 wurde eine altersstandardisierte HCC-Inzidenz für Deutschland von ca. 7,41 Fällen/100000 Einwohnern bei den Männern und ca. 1,85 Fällen/100000 Einwohnern dokumentiert (Robert Koch-Institut, 2016a), woraus sich eine Geschlechterverteilung des HCC von ca. 80,0 % Männern und 20,0 % Frauen errechnet. Das Tübinger Patientenkollektiv zeigte eine ähnliche Geschlechterverteilung mit insgesamt 85,6 % männlichen Patienten ($n = 83$)

und 14,4 % weiblichen Patienten (n = 14) auf. Auch in den anderen Studien variierte die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv zwischen 78,3 % – 88,4 % bei den Männern und 11,6 % – 21,7 % bei den Frauen (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011, Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008).

Bei Betrachtung der prozentualen Anteile der weiblichen Patienten in den Studien mit Alters-Cutoff-Wert, war auffällig, dass der Anteil der Frauen in den älteren Patientenkollektiven, mit Ausnahme von 2 Arbeiten (Edeline et al., 2015, Morimoto et al., 2011), tendenziell anstieg. Dieser Effekt ist möglicherweise mit der höheren Lebenserwartung von Frauen zu begründen. In dieser Arbeit lag die prozentuale Geschlechterverteilung in der jüngeren vs. älteren Gruppe bei 86,9 % vs. 83,3 % Männern (n = 53 vs. n = 30 Patienten) und 13,1 % vs. 16,7 % Frauen (n = 8 vs. n = 6 Patientinnen). In anderen Arbeiten mit einer Altersgrenze von 70 Jahren lag der Anteil der Frauen in den jüngeren Gruppen bei 10,9 % bis 12,2 % und in den älteren Gruppen bei 21,7 % bis 28,6 % (Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011), bzw. bei 16,5 % bis 17,0 % (Jüngere) vs. 24,0 % bis 25,0 % (Ältere) (Arbeiten mit einer Altersgrenze \geq 75 Jahre) (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014) (s. Tabelle 26, S. 118–119).

5.2.2 Diskussion ECOG-Status und nicht-leberspezifische Nebendiagnosen

Aufgrund unterschiedlicher Einschlusskriterien in den Studien in Bezug auf den ECOG-Status zu Therapiebeginn (ECOG 0 bis 1/2/3) sowie aufgrund fehlender oder mangelnder Daten zum ECOG-Status und zu nicht-leberspezifischen Nebendiagnosen (z.B. kardial, Diabetes Mellitus) wird hier auf einen detaillierten Vergleich der Ergebnisse verzichtet. Zudem wurden in diese Studie (als einzige Studie) Patienten mit einem ECOG-Wert von 0 bis 3 eingeschlossen, die ECOG-Angaben waren häufig individuell formuliert und die Analyse wurde in einer Patienten-Subgruppe durchgeführt.

Tendenziell waren aber, wie auch in dieser Dissertation, ECOG-Werte von ≥ 1 im älteren Patientenkollektiv häufiger zu beobachten (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011), mit Ausnahme der Arbeit um Di Costanzo et al. (Di Costanzo et al., 2013). Ebenso traten alle in dieser Doktorarbeit dokumentierten nicht-leberspezifische Nebendiagnosen (Ausnahme Nikotinabusus) im älteren Patientenkollektiv prozentual häufiger auf. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die vergleichbaren Arbeiten in Bezug auf kardiale (Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011) und pulmonale Vorerkrankungen (Wong et al., 2011) und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus (Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011) (s. Tabelle 26, S. 118–119).

Die Ergebnisse könnten als Folge des fortgeschrittenen Patientenalters, mit dementsprechend höherer Wahrscheinlichkeit für auftretende Komorbiditäten, interpretiert werden (Balducci, 2000).

Tabelle 26. Basisdaten Studien: Beschreibung Werte entsprechen medianem Patientenalter (Spannweite) oder Patientenzahl (%)

Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; m = männlich; n = Patientenzahl; w = weiblich; (Spannweite), ° = Mittelwert; † = Ausschlusskriterium Studie; ‡ = Subgruppenanalyse; * = Wert aus Daten nachberechnet

Autor/n	Medianes Patientenalter in Jahren g / j / a	Geschlecht m / w	ECOG-Status 0 / 1 / 2 / 3	HCV / HCB	Child A / B / C
Llovet et al./299	64,9/-/-	g: 260 (87,0)/ 39 (13,0)	g: 161 (54,0)/ 114 (38,0)/ 24 (8,0)/ †	g: 87 (29,0)/ 56 (19,0)	284 (95)/ 14 (5,0)/ †
Cheng et al./150	50,0 (23-86)/-/-	g: 127 (84,7)/ 23 (15,3)	g: 38 (25,3)/ 1 104 (69,3)/ 8 (5,3)/ †	g: 16 (10,7)/ 106 (70,7)	146 (97,3)/ 4 (2,7)/ †
Piontek/97	68,1 (19,2–83,6)/	g: 83 (85,6)/ 14 (14,4)	g ‡: 41 (52,6)/ 34 (43,6)/ 2 (2,6)/ 1 (1,3)	g: 19 (19,6)/ 11 (11,3)	g ‡: 53 (65,4)/ 24 (29,6)/ 4 (4,9)
	63,5 (19,2–69,8)/	j: 53 (86,9)/ 8 (13,1)	j ‡: 24 (50,0)/ 21 (43,8)/ 2 (4,2)/ 0 (0,0)	j: 14 (23,0)/ 9 (14,8)	j ‡: 33 (63,5)/ 15 (28,8)/ 4 (7,7)
	75,3 (70,1–83,6)	a: 30 (83,3)/ 6 (16,7)	a ‡: 17 (56,7)/ 13 (43,3)/ 0 (0,0)/ 0 (0,0)	a: 5 (13,9)/ 2 (5,6)	a ‡: 20 (69,0)/ 9 (31,0)/ 0 (0,0)
Wong et al./172	57,5 (19,0-85,0)/	g: 147 (85,5)/25 (14,5)	g: 55 (32,2)/ 105 (61,4)/ 11 (6,4)/ †	g: 11 (6,4)/ 148 (86,1)	g: 108 (62,8)/ 64 (37,2)/ †
	55 (19,0-69,0)/	j: 122 (89,1)/15 (10,9)	j: 46 (33,8)/ 84 (61,8)/ 6 (4,4)/ †	j: 7 (5,1)/ 125 (91,2)	j: 86 (62,8)/ 51 (37,2)/ †
	73 (70,0-85,0)	a: 25 (71,4)/10 (28,6)	a: 9 (25,7)/ 21 (60,0)/ 5 (14,3)/ †	a: 4 (11,4)/ 23 (65,7)	a: 22 (62,9)/ 13 (37,1)/ †
Di Costanzo et al./150	67,0 (35,0-85,0)/	g: 126 (84,0)*/24 (16,0)*	g: 124 (82,7)/ 26 (17,3)/ †/ †	g: 102* (68,0)*/ 38* (25,4)*	g: 125 (83,3)/ 25 (16,7)/ †
	62 (35,0-69,0)/	j: 79 (87,8)*/11 (12,2)*	j: 75 (83,3)/ 15 (16,7)/ †/ †	j: 52* (57,8)*/ 30* (33,3)*	j: 71 (78,9)/ 19 (21,1)/ †
	73 (70,0-85,0)	a: 47 (78,3)*/13 (21,7)*	a: 49 (81,7)/ 11 (18,3)/ †/ †	ä: 50* (83,3)*/ 8* (13,3)*	a: 54 (90,0)/ 6 (10,0)/ †
Edeline et al./129	- / - / -	g: 114 (88,4)*/15 (11,6)*	g: - / - / - / - / -	g: - / -	g: - / 21 (16,3)/ †
	- / - / -	j: 68(87,2)/ 10 (12,8)	j: - / - / - / - / -	j: - / -	j:- / 18 (31,0)/ †
	- / - / -	a: 46 (90,2)/ 5 (9,8)	a: - / - / - / - / -	a: - / -	a: - / 3 (7,7)/ †
Montella et al./60	76,0 (70,0-90,0)/- /	g: 47 (78,3)*/13 (21,7)*	g: - / - / - / - / -	g: 43 (71,7)*/ 4 (6,7)*	g: 44 (73,3)*/ 13 (21,7)*/ 3 (5,0)*
	76,0 (70,0-90,0)		j: - / - / - / - / -	j: - / -	j: - / - / - / -
			a: - / - / - / - / -	a: 43 (71,7)*/ 4 (6,7)*	a: 44 (73,3)*/ 13 (21,7)*/ 3 (5,0)*

Fortsetzung Tabelle 26 Basisdaten Studien

Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; m = männlich; n = Patientenzahl; w = weiblich; (Spannweite), ° = Mittelwert; † = Ausschlusskriterium Studie; ‡ = Subgruppenanalyse; * = Wert aus Daten nachberechnet

Autor/n	Medianes Patientenalter in Jahren g / j / a	Geschlecht m / w	ECOG-Status 0 / 1 / 2 / 3	HCV / HCB	Child A / B / C
Nishikawa et al./458	-/64,1/79,4	g: 369* (80,6)*/89 (19,4)*	g: 346* (75,5)*/ 98* (21,4)*/ 14* (3,1)*/ †	g: 269 (58,7)*/ 73 (15,9)*	g: 374* (81,7)*/ 84* (18,3)*/ †
		j: 233 (83,5)*/46 (16,5)*	j: 229 (82,1)*/ 44 (15,8)*/ 6 (2,1)*/ †	j: 143 (51,3)*/ 65 (23,3)*	j: 222 (79,6)*/ 57 (20,4)*/ †
		a: 136 (76,0)*/43 (24,0)*	a: 117 (65,4)*/ 54 (30,2)*/ 8 (4,4)*/ †	a: 126 (70,4)*/ 8 (4,5)*	a: 152 (84,9)*/ 27 (15,1)*/ †
Morimoto et al./76	70,3°/-/-	g: 63* (82,9)*/ 13* (17,1)*	g: 52 (68,4)*/ 21 (27,6)*/ 3 (4,0)/ †	g: 47* (61,8)*/ 13* (17,1)*	g: 71* (93,4)*/ 5* (6,6)*/ †
		j: 43 (82,7)/9 (17,3)	j: 38 (73,1)/ 11 (21,2)/ 3 (5,8)/ †	j: 31 (59,6)/ 13 (25,0)	j: 48 (92,3)/ 4 (7,7)/ †
		a: 20 (83,3)/ 4 (16,7)	a: 14 (58,3)/ 10 (41,7)/ 0 (0,0)/ †	a: 16 (66,7)/ 0 (0,0)	a: 23 (95,8)/ 1 (4,2)/ †
Jo et al./185	71,0°/-/-	g: 152 (82,0)/33 (18,0)	g: 128 (69,0)/ - / - / †	g: 111 (60,0)/ 28 (15,0)	g: 175 (95,0)/ 10 (5,0)/ †
		j: 134 (83,0)/27 (17,0)	j: 114 (71,0)/ - / - / †	j: 95 (59,0)/ 27 (17,0)	j: 152 (94,0)/ 9 (6,0)/ †
		a: 18 (75,0)/6 (25,0)	a: 14 (58,0)/ - / - / †	a: 16 (67,0)/ 1 (4,0)	ä: 23 (96,0)/ 1 (4,0)/ †

5.2.3 Diskussion leberspezifische Nebendiagnosen, Leberzirrhose und CP-Stadium

In Anbetracht der Annahme steigender Komorbidität mit zunehmendem Alter (Balducci, 2000) wäre ebenso eine Überpräsenz von das Leberparenchym betreffenden Erkrankungen und leberspezifischen Nebendiagnosen in der älteren Patientengruppe denkbar. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten allerdings einen erhöhten prozentualen Anteil fast aller erfasster Lebererkrankungen im jüngeren Patientenkollektiv mit Ausnahme der Hämochromatose und der ASH. Bei statistisch nicht bestehender Signifikanz variiert dabei die Differenz der prozentualen Anteile zwischen jüngeren und älteren Patienten zwischen 1,6 % (PBC) und 9,2 % (Hepatitis B pos.) (s. Tabelle 26, S. 118–119).

Die häufigsten Lebererkrankungen bzw. Risikofaktoren sowohl bezogen auf das Gesamtkollektiv als auch auf die beiden Altersgruppen waren dabei Leberzirrhose (gesamt 87,6 %; Jüngere 88,5 % vs. Ältere 86,1 %) , Alkoholabusus (gesamt 37,1 %; Jüngere 37,7 % vs. Ältere 36,1 %), HCV- und HBV-Infektion. Diese Ergebnisse decken sich mit den für die BRD bzw. die "westliche" Welt wichtigen und häufigen Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC (Torre et al., 2015, Nault, 2014, Mittal and El-Serag, 2013, Greten et al., 2013, Lemon and McGivern, 2012, Colombo et al., 1991, Forner et al., 2012).

5.2.3.1 Diskussion HCV- und HBV-Infektion

Aufgrund ätiologischer und epidemiologischer Überlegungen, dass eine HBV-Infektion durch direkte Zellschädigung (Nault, 2014) frühzeitiger zur Entstehung und damit ggf. zur Detektion eines HCC führen könnte, bzw. die Entstehung eines HCC im Rahmen einer HCV-Infektion möglicherweise langsam voranschreitet und oft in Kombination mit anderen Komorbiditäten (Kew, 2014), z.B. einer Zirrhose manifest wird (Nault, 2014), würde man eine höhere Prävalenz der HBV-Infektion im jungen Patientekollektiv und eine höhere Prävalenz der HCV-Infektion im älteren Patientekollektiv erwarten.

Allerdings war im Tübinger Patientenkollektiv der prozentuale Anteil an HCV- und HBV-positiven Patienten in der jüngeren Gruppe (HCV pos. 23,0 % vs. HBV pos. 14,8 %) höher als in der älteren Vergleichsgruppe (HCV pos. 13,9 % vs. HBV pos. 5,6 %). In beiden Altersgruppen zeigte sich ein höherer Prozentsatz der HCV-Infektion im Vergleich zur HBV-Infektion, jedoch mit deutlich niedrigeren Prozentwerten als in den anderen Studien (s. Tabelle 26, S. 118–119).

In den zu vergleichenden Studien mit europäischem bzw. "westlichem" Patientenkollektiv konnte ebenso eine höhere Prävalenz der HCV-Infektion im Gesamtkollektiv (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011, Llovet et al., 2008) bzw. in beiden Altersgruppen beobachtet werden. Jedoch war, anders als im Tübinger Patientenkollektiv, der Anteil an HCV-Patienten in den älteren Kohorten größer und der Anteil an HBV-Patienten kleiner als in den jüngeren Gruppen (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011), bei deutlich höheren Prozentwerten (HCV: Jüngere (51,3 % – 59,6 %) vs. Ältere (66,7 % – 83,3 %); HBV: Jüngere (17,0 % – 33,3 %) vs. Ältere (0,0 % – 13,3 %) (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011)) im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (s. Tabelle 26, S. 118–119).

In den Studien aus dem asiatischen oder "östlichen" Raum war entsprechend des dortigen Profils an HCC-Risikofaktoren (Torre et al., 2015, Kew, 2014, Mittal and El-Serag, 2013, El-Serag, 2011) ein höherer Anteil an HBV-Infektionen als an HCV-Infektionen im Gesamtkollektiv (Wong et al., 2011, Cheng et al., 2009) bzw. in den Altersgruppen (Wong et al., 2011) zu beobachten (s. Tabelle 26, S. 118–119).

5.2.3.2 Diskussion Leberzirrhose und CP-Stadium

In diese Doktorarbeit wurden Patienten aller CP-Stadien eingeschlossen, wohingegen in den Vergleichsstudien ein CP-Stadium C als Ausschlusskriterium definiert wurde (Ausnahme Montella et al. (Montella et al.,

2013)). Die Auswertung erfolgte in einer Subgruppe. CP-Daten zum Therapieende waren in den Vergleichsstudien nicht dokumentiert worden, Angaben in den Arbeiten um Montella et al. (Montella et al., 2013) und Edeline et al. (Edeline et al., 2015) waren lückenhaft.

Der Großteil des Tübinger Patientenkollektivs mit Leberzirrhose hatte zu Therapiebeginn eine Leberfunktion im CP-Stadium A, wobei mehr ältere als jüngere Patienten diesem Stadium zugeordnet werden konnten. Nur 4 Patienten (7,7 %) in der jüngeren Gruppe wiesen ein CP-Stadium C auf. Beide Altersgruppen hatten zu Beginn einen CP-Punktwert von median 6,0 Punkten. Auch der Vergleich mit den Phase-3-Studien (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) und den Arbeiten mit definierter Altersgrenze (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011) zeigte eine Prävalenz des CP-Stadium A (s. Tabelle 26, S. 118–119).

Es ist zu bemerken, dass in den Vergleichsstudien (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011) deutlich mehr Patienten eine Leberzirrhose im CP-Stadium A (Jüngere (78,9 % – 94,0 %) vs. Ältere (84,9 % – 96,0 %)) und deutlich weniger Patienten im CP-Stadium B (Jüngere (6,0 % – 21,1 %) vs. Ältere (4,0 % – 15,1 %)) zeigten, als im Patientenkollektiv dieser Arbeit (CP-A: Jüngere 63,5 % vs. Ältere 69,0 %; CP-B: Jüngere 28,8 % vs. Ältere 31,0 %). Eine Ausnahme bildete die asiatische Arbeit um Wong et al. (Wong et al., 2011), bei der sich ca. 37,0 % der Patienten in einem CP-B-Stadium befanden und die jüngere vs. ältere Patientengruppe annähernd identische Prozentwerte aufzeigte. Zudem war auffällig, dass die höchsten Prozentwerte von Patienten mit CP-Stadium A in den Studien mit den Altersgrenzen ≥ 75 Jahre auftraten (s. Tabelle 26, S. 118–119).

Einerseits könnte man aus diesen Ergebnissen ableiten, dass ältere Zirrhose-Patienten in allen Studien zu Therapiebeginn tendenziell eine bessere Leberfunktion hatten als Patienten der jüngeren Gegengruppe. Andererseits lassen diese Beobachtungen darauf schließen, dass die jüngeren und älteren

Zirrhose-Patienten in dieser Arbeit eine schlechtere Leberfunktion zu Therapiestart hatten wie Patienten vergleichbarer Studien.

5.3 Diskussion Daten Hepatozelluläres Karzinom

5.3.1 Histologie, intrahepatische Tumorausbreitung und Fernmetastasierung

Histologische Angaben waren lediglich in der Arbeit von Nishikawa et al. (Nishikawa et al., 2014) dokumentiert und in der übrigen Literatur kaum zu finden. Zusätzlich unterschieden sich die Arbeiten mit histologischen Angaben häufig in den verwendeten Klassifikationssystemen. Von einer Diskussion mit den in dieser Arbeit gewonnen histologischen Daten soll deshalb Abstand genommen werden.

Ebenfalls war die Datenlage in den hier zum Vergleich stehenden Arbeiten zur intrahepatischen Tumormgröße und -ausbreitung, bzw. zur Beeinträchtigung von Blutgefäßen und zur Fernmetastasierung gering. Die Angaben zur Beeinträchtigung von Blutgefäßen waren sehr heterogen und wurden durch unterschiedlich formulierte Begrifflichkeiten ("makroskopische Gefäßinfiltration" (Jo et al., 2014, Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008), "makrovaskuläre Infiltration" (Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011), "Pfortaderthrombose" (Edeline et al., 2015, Montella et al., 2013) und "Pfortaderinfiltration" (Nishikawa et al., 2014)) beschrieben, sodass eine exakte Aussage zur tatsächlichen Gefäßbeeinträchtigung nicht gemacht werden kann und beim nachfolgenden Vergleich verallgemeinernd von "Gefäßbeteiligung" gesprochen werden soll.

Die intrahepatische Tumormgröße bzw. -ausbreitung wurde in den Arbeiten mit Alters-Cutoff-Wert entweder als Anzahl der HCC-Herde in der Leber oder als das Verhältnis der Tumormgröße in Relation zum gesamten Lebervolumen beschrieben.

Im Tübinger Patientenkollektiv, wie auch in den anderen Studien (Jo et al., 2014, Cheng et al., 2009) zeigte sich, dass sowohl im jeweiligen Gesamtkollektiv (83,5 % – 86,7 % multifokal), als auch in den beiden

Altersgruppen, das HCC überwiegend multifokal (Jüngere 86,0 % – 91,8 %; Ältere 69,4 % – 87,0 %) auftrat. Dabei hatte in dieser Arbeit die ältere Gruppe eine signifikant seltenere multifokale Ausbreitung als die jüngere Vergleichsgruppe (Jüngere 91,8 % vs. Ältere 69,4 %, $p = 0,01$). In der Arbeit von Jo et al. (Jo et al., 2014) war die HCC-Ausbreitung annähernd identisch, mit einem tendenziellen Übergewicht der multifokalen Lokalisation in der älteren Patientengruppe. In zwei Arbeiten (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013) wurde die Tumorgröße als das Verhältnis zum gesamten Lebergewebe beschrieben. Eine Tumorausbreitung $> 50,0$ % des Gesamtvolumens war demnach bei Di Costanzo et al. zu 18,0 % und bei Edeline et al. in 21,7 % der Fälle zu beobachten, in beiden Studien war das ältere Kollektiv seltener betroffen (s. Tabelle 27, S. 127).

Eine Gefäßbeteiligung zu Therapiebeginn lag in dieser Arbeit bei insgesamt $n = 34$ Patienten (35,1 %), davon $n = 23$ Jüngere (37,7 %) vs. $n = 11$ Ältere (30,6 %) vor. Bei einem Großteil der Vergleichsstudien zeigte sich bei deutlich unterschiedlichen Prozentzahlen im Gesamtkollektiv (18,3 % – 36,0 %) (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) bzw. in den Altersgruppen (Jüngere 25,4 % – 37,7 % vs. Ältere 8,0 % – 25,5 %) (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014) ebenfalls eine seltenere Gefäßbeteiligung bei den älteren Sorafenib-Patienten. Davon ausgenommen waren die beiden Studien mit der Erfassung einer "makrovaskulären Infiltration" um Di Costanzo et al. und Morimoto et al., in denen eine Gefäßbeteiligung vorwiegend im älteren Patientenkollektiv (37,5 % – 53,3 %) beobachtet werden konnte. Die Ergebnisse in der Arbeit von Jo et al. waren statistisch signifikant ($p = 0,04$) (s. Tabelle 27, S. 127).

In dieser Arbeit zeigte sich bei 35,1 % der Patienten des Gesamtkollektivs ein fernmetastasiertes HCC zu Therapiebeginn. Damit lag der Wert im Vergleich zu den anderen Studien im Mittelfeld (20,0 % – 42,6 % (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Montella et al., 2013, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011) bzw. 53,0 % – 68,7 % (Cheng et al., 2009, Llovet

et al., 2008)). In der älteren Gruppe konnten mehr Patienten (36,1 %) mit Fernmetastasen beobachtet werden als in der jüngeren Gegengruppe (34,4 %). Im Gegensatz dazu zeigten alle anderen Vergleichsarbeiten mit einem Alters-Cutoff-Wert ein geringeres Auftreten von Fernmetastasen im jeweiligen älteren Patientenkollektiv (16,7% – 36,9%) (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011) (s. Tabelle 27, S. 127). In den Arbeiten mit detaillierter Dokumentation der Fernmetastasierung waren die meisten Metastasen lymphogen und pulmonal (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) bzw. ossär (Morimoto et al., 2011) lokalisiert.

Möglicherweise deuten die Ergebnisse bezüglich der multifokalen Ausbreitung und der Gefäßbeteiligung auf eine kleinere Tumormasse bzw. auf einen geringeren Tumorprogress bei Therapiebeginn in der älteren Tübinger Patientengruppe hin. Dem entgegen steht allerdings der erhöhte Prozentsatz an älteren Patienten mit Fernmetastasen in dieser Doktorarbeit. Die Hypothese könnte durch die Ergebnisse der anderen Studien, bei denen ebenfalls ältere Patienten tendenziell häufiger bzw. seltener betroffen sind, gestützt werden, vorallem auch, weil sich in Bezug auf die Fernmetastasierung (im Gegensatz zu dieser Arbeit) ein tendenzieller Vorteil für die älteren Patienten ergibt.

Es muss allerdings kritisch bemerkt werden, dass aus Angaben zur Herdanzahl (solitär vs. multifokal) nicht zweifelsfrei auf das Gesamtvolumen des HCC geschlossen werden kann. Ebenso ist nicht dokumentiert, welche dieser Patienten mehrere Kriterien der Tumorausbreitung (z.B. Fernmetastasierung, Gefäßbeteiligung) aufwiesen und inwiefern bei diesen Patienten die Leberfunktion beeinträchtigt war. Aufgrund der unterschiedlichen Datenerhebung bei der Beeinträchtigung von Blutgefäßen ist ein objektiver Vergleich in dieser Hinsicht schwierig.

5.3.2 Vorbehandlung

Das am häufigsten durchgeführte Therapieverfahren vor Beginn der Sorafenib-Therapie war die TACE mit einem Anteil von 40,2 % im Gesamtkollektiv und 42,6 % in der jüngeren bzw. 36,1 % in der älteren Patientengruppe. Auch im

Sorafenib-Arm der SHARP-Studie (29,0 %) und in den Arbeiten mit Alters-Cutoff-Wert war die TACE die häufigste Vorbehandlung im Gesamtkollektiv (17,1 % – 84,1 %) bzw. den Altersgruppen (Jüngere 19,2 % – 79,9 %; Ältere 13,7 % – 90,5 %) (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011). Im Tübinger Patientenkollektiv waren ältere Patienten weniger mit TACE (36,1 % vs. 42,6 %) und Resektion (16,7 % vs. 18,0 %) und mehr mit RFA (13,9 % vs. 3,3 %) vortherapiert als die jüngere Vergleichsgruppe (s. Tabelle 27, S. 127). Diese Tendenzen zeigten sich für die TACE und die RFA auch in den anderen Arbeiten. In welchem Ausmaß die alters- und studienspezifischen Unterschiede der verschiedenen Therapieverfahren durch Einflussfaktoren wie z.B. Tumorlokalisierung und -größe, Gefäßbeteiligung oder Leberfunktion beeinflusst wurden, lässt sich nicht rekonstruieren. Das Übergewicht der TACE in allen Studien spricht aber für eine eher späte Erstdiagnose des HCC bei einem Großteil der Patienten, bei dem sich der Tumor bereits in einem mittleren Fortschreitungsstadium befand und nach BCLC-Klassifikation (Adhoute et al., 2016, Llovet et al., 1999) kurativen Maßnahmen weniger zugänglich war.

Tabelle 27. Tumordaten: Studienvergleich der Daten zu intra- und extrahepatischer Tumorausbreitung, Gefäßbeteiligung und Vorbehandlung mit TACE. Angaben beziehen sich auf Therapiebeginn. Werte entsprechen Patientenzahl (%).

Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; m = multifokal; n = Patientenzahl; s = solitär; TACE = transarterielle Chemoembolisation; * = Wert aus Daten nachberechnet; ♦ = Angabe "> 50,0% des Lebergewebes"

Autor/n	Intrahepatische Ausbreitung	Gefäßbeteiligung	Fernmetastasierung	TACE
	s / m	g / j / a	g / j / a	g / j / a
Llovet et al./299	g: - / -	108 (36,0)/ - / -	159 (53,0)/ - / -	86 (29,0)/ - /
Cheng et al./150	g: 20 (13,3)/130* (86,7)*	54 (36,0)/ - /	103 (68,7)/ - / -	-
Piontek/97	g: 16 (16,5)/ 81 (83,5) j: 5 (8,2)/56 (91,8) a: 11 (30,6)/ 25 (69,4)	34* (35,1)*/23* (37,7)*/11* (30,6)*	34 (35,1)/21 (34,4)/13 (36,1)	39 (40,2)/26 (42,6)/13 (36,1)
Wong et al./172	-	-	-	-
Di Costanzo et al./150	♦	77 (51,3)/45 (50,0)/32 (53,3)	53 (35,3)/33 (36,7)/20 (33,3)	39 (26,0)/ 24 (26,7)/ 15 (25,0)
Edeline et al./129	♦	40* (31,0)*/27 (34,6)/13 (25,5)	36* (26,4)*/ 22 (28,2)/12 (23,5)	22* (17,1)*/15 (19,2)/ 7 (13,7)
Montella et al./60	-	11 (18,3)*/ - /11 (18,3)*	12 (20,0)*/ - /12 (20,0)*	33 (55,0)*/ - g: 33 (55,0)*
Nishikawa et al./458	-	107* (23,4)*/71 (25,4)*/36 (20,1)*	195 (42,6)/129 (46,2)*/66* (36,9)*	385* (84,1)*/223 (79,9)*/162 (90,5)*
Morimoto et al./76	-	24* (31,6)*/15 (28,8)/9 (37,5)	19* (25,0)*/15 (28,8)/4 (16,7)	41* (53,9)*/30 (57,7)/11 (45,8)
Jo et al./185	g: 25 (14,0)/ 160 (86,0) j: 22 (14,0)/ 139 (86,0) a: 3 (13,0)/ 21 (87,0)	47 (25,0)/25 (28,0)/2 (8,0)	73 (39,0)/67 (42,0)/6 (25,0)	143 (77,0)/125 (78,0)/18 (75,0)

5.4 Diskussion Daten Sorafenib-Therapie

Daten zum Dosis-Regime und zur Behandlungsdauer waren in den Phase-3-Studien und in den Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert wenig dokumentiert oder häufig unzureichend detailliert präsentiert. Zeitangaben erfolgten in Monaten. In allen Vergleichsstudien kam es zu Therapiepausen und Dosisanpassungen, Angaben zu deren Zeitdauer bzw. zu Rechenwegen von Dosismengen wurden aber nicht angegeben. Eine Unterscheidung in Behandlungszeitraum vs. Applikationsdauer und Tagesdosis vs. Applikationsdosis, wie in dieser Doktorarbeit, wurde nicht vorgenommen. Ein zweifelsfreier Vergleich mit Ergebnissen dieser Arbeit ist deshalb nicht möglich, soll aber trotzdem für die Punkte Applikationsdauer, Startdosierung und Applikationsdosis erfolgen. Dabei werden für die Begrifflichkeiten aus den Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert folgende Definitionen bzw. Rechenwege angenommen:

- Behandlungsdauer = Zeit von Therapiebeginn bis Therapieende in Tagen, exclusive Therapiepausen (entspricht Definition "Applikationsdauer" in dieser Arbeit)
- Tagesdosis = Quotient aus erhaltener Gesamtdosis und Behandlungsdauer (entspricht Definition "Applikationsdosis" in dieser Arbeit)
- Die Zeitdauer von 1,0 Monat entspricht 30 Tagen

5.4.1 Diskussion Applikationsdauer

Die Applikationsdauer der Tübinger Sorafenib-Patienten betrug für das Gesamtkollektiv im Median 2,7 Monate (82,0 Tage) und war in der älteren Gruppe mit 2,6 Monaten (77,0 Tage) um 0,6 Monate kürzer als in der jüngeren Gruppe mit median 3,2 Monaten (95,0 Tage) (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Ähnliche Zeiträume zeigten sich für das Gesamtkollektiv im Sorafenib-Arm der SHARP-Studie mit median 5,3 Monaten und in anderen Studien mit Alter-Cutoff-Wert mit median 1,7 Monaten (Morimoto et al., 2011) sowie 2,7 Monaten (Jo et al., 2014) bzw. durchschnittlich 5,0 Monaten (Montella et al., 2013). Auch

die Beobachtungen in den beiden Altersgruppen zeigten vergleichbare Ergebnisse. In den jüngeren Patientenkollektiven lag die mediane Applikationsdauer bei 1,9 Monaten – 4,0 Monaten und in den älteren Kollektiven bei 1,4 Monaten – 4,0 Monaten (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011). In diesen Arbeiten war die mediane Applikationsdauer von Sorafenib bei den älteren Patienten mit 0,1 Monaten (Nishikawa et al. Startdosis 800 mg/Tag) bzw. 0,4 – 0,5 Monaten (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011) ebenfalls kürzer als bei den jüngeren Patienten (Ausnahme Di Costanzo et al., beide Gruppen 4,0 Monate) (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Die Tübinger Ergebnisse bezüglich der Applikationsdauer von Sorafenib spiegeln den Trend vergleichbarer Studien wieder, demnach ältere Patienten eine kürzere Einnahmedauer des Medikamentes aufweisen als jüngere Patienten des gleichen Patientenkollektivs. Allerdings weisen im Vergleich "sehr alte" Patienten nicht zwingend eine noch niedrigere Einnahmedauer auf als "nur alte" Patienten, weshalb die Definition einer Cutoff-Altersgrenze keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben scheint (vgl. (Jo et al., 2014) vs. (Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011)).

5.4.2 Diskussion Startdosis und Applikationsdosis

Die Standarddosis von Sorafenib beträgt 800,0 mg/Tag, individuelle Dosisanpassungen sind aber möglich. In 5 Studien wurde die Therapie initial mit 800,0 mg/Tag begonnen (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) und in einer Studie gezielt von 400,0 mg/Tag im Therapieverlauf gesteigert (Montella et al., 2013). Unter den Tübinger Sorafenib-Patienten variierte die Initialdosis zwischen 200,0 mg/Tag – 800,0 mg/Tag bzw. 200,0 mg/Tag und 400,0 mg/Tag im Wechsel. Auch in den 3 Arbeiten mit einem Alters-Cutoff-Wert von 75 Jahren bzw. 80 Jahren lag die Startdosis bei 200,0 mg/Tag – 800,0 mg/Tag (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014) bzw. 400,0 mg/Tag vs. 800,0 mg/Tag (Morimoto et al., 2011) (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Die zwei häufigsten Startdosierungen im Gesamtkollektiv dieser Doktorarbeit waren 400,0 mg/Tag (51,5 %) und 800,0 mg/Tag (40,2 %). Auch in der jüngeren vs. älteren Patientengruppe waren diese Initialdosierungen mit 55,7 % vs. 44,4 % (400,0 mg/Tag) und 39,3 % vs. 41,7 % (800,0 mg/Tag) führend. Es erhielten geringfügig mehr (2,4 %) ältere als jüngere Patienten die Standarddosis zu Therapiebeginn.

In den drei zum Vergleich stehenden Studien waren die häufigsten Startdosierungen ebenfalls 400,0 mg/Tag (Gesamtkollektiv und beide Altersgruppen um Nishikawa et al. (Nishikawa et al., 2014), älteres Kollektiv bei Jo et al. (Jo et al., 2014) und 50,0 % des älteren Kollektivs um Morimoto et al. (Morimoto et al., 2011)) bzw. 800,0 mg/Tag (Gesamtkollektiv und jüngeres Kollektiv bei Jo et al. (Jo et al., 2014) und Gesamtkollektiv, jüngeres Kollektiv und 50,0 % der älteren Patienten um Morimoto et al. (Morimoto et al., 2011)). Im Gegensatz zum Tübinger Kollektiv erhielten aber in allen Studien weniger (18,8 % – 42,0 %) ältere Patienten die Standarddosis zu Therapiebeginn als die jüngeren Patienten in der Gegengruppe (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Die Initialdosis von 600,0 mg/Tag wurde viel seltener verabreicht als die Dosis von 200,0 mg/Tag und war im Tübinger Kollektiv wie auch in den Vergleichsstudien nur in den jüngeren Patientengruppen zu finden. Die Startdosis von 200,0 mg/Tag erhielten in allen Studien mehr ältere Patienten als jüngere Patienten. Signifikante Ergebnisse zeigten die Untersuchungen von Nishikawa et al. und Jo et al mit einem p-Wert von $< 0,001$ (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Im Tübinger Gesamtkollektiv lag die mediane Sorafenib-Applikationsdosis bei 457,0 mg/Tag, in zwei anderen Arbeiten im Durchschnitt bei 449,0 mg/Tag (Jo et al., 2014) bzw. 600,0 mg/Tag (Montella et al., 2013). Die tägliche Applikationsdosis der älteren Tübinger Patienten war mit median 400,0 mg/Tag geringer als die der jüngeren Patienten mit median 503,0 mg/Tag. Auch in den Arbeiten von Di Costanzo et al. (median 614,0 mg/Tag vs. 635,0 mg/Tag), Edeline et al. (durchschnittlich 638,0 mg/Tag vs. 677,0 mg/Tag) und Jo et al. (durchschnittlich 373,0 mg/Tag vs. 461,0 mg/Tag) erhielten die älteren

Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten eine geringere Sorafenib-Tagesdosis (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Tendenziell wurde die Sorafenib-Therapie bei älteren Patienten mit einer geringeren Startdosis als der Standarddosis begonnen, weshalb das Ergebnis dieser Arbeit entgegen den Ergebnissen anderer Arbeiten steht. Möglicherweise hat hier die tendenziell bessere Leberfunktion des älteren Tübinger Patientenkollektivs, gemessen am CP-Stadium, Einfluss genommen. Allerdings zeigt sich, bezogen auf den Applikationszeitraum, im Median eine geringere Applikationsdosis als bei den jüngeren Patienten (wie auch in den anderen Studien), was für vermehrte Dosismodifikationen unter Therapie spräche.

5.4.3 Diskussion Ursachen Therapieende

In den meisten Studien wurde ausschließlich der Anteil des radiologischen Progresses und der Nebenwirkungen als Ursachen für die Beendigung der Sorafenib-Therapie untersucht, sodass diese Faktoren hier diskutiert werden sollen.

Ein radiologischer Tumorprogress war demnach im Gesamtkollektiv sowie in den jüngeren Patientengruppen der Arbeiten von Jo et al. (40,0 % bzw. 42,2 %) und Morimoto et al. (39,5 % bzw. 42,3 %) sowie zu 33,3 % im älteren Kollektiv von Morimoto et al. häufigste Ursache für ein Therapieende. Das Auftreten von NW war im Sorafenib-Gesamtkollektiv der SHARP-Studie (29,0 %) sowie im älteren Kollektiv der Studie um Jo et al. (54,2 %) und zu 33,3 % im älteren Kollektiv um Morimoto et al. ursächlich. Bei isolierter Betrachtung des Faktors "NW" war auffällig, dass in den Studien mit Alters-Cutoff-Wert die NW im älteren Patientenkollektiv prozentual häufiger (9,4 % – 20,7 %) Ursache für einen Therapieabbruch waren als im jüngeren Patientenkollektiv (Edeline et al., 2015, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011) (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Im Tübinger Patientenkollektiv war der radiologische Tumorprogress sowohl im Gesamtkollektiv (33,0 %) als auch in beiden Altersgruppen (Ältere 41,7 % vs. Jüngere 27,9 %) häufigste Ursache für das Ende der Sorafenib-Therapie. NW

waren bei 23,7% des Gesamtkollektivs und bei 22,2 % der Patienten > 70 Jahre, sowie 24,6 % der Patienten \leq 70 Jahre Ursache für den Abbruch der Therapie. Dabei war im Gegensatz zu den Vergleichsarbeiten mit Alters-Cutoff-Wert im älteren Patientekollektiv häufiger die Tumorprogression und weniger die NW ursächlich für den Therapieabbruch. Möglicherweise deutet diese Tatsache auf ein geringeres NW-Profil bei den älteren Patienten hin (s. Tabelle 28, S. 133–134).

Tabelle 28. Studienvergleich Dosis-Regime und Therapieende durch NW: Vergleich der Applikationsdauer, Startdosis, Applikationsdosis und des Therapieendes durch aufgetretene NW. Werte entsprechen medianer Dauer in Monaten, medianer Dosis in mg oder Patientenzahl (%).

Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; NW = Nebenwirkungen; n = Patientenzahl; ° = Mittelwert; - = keine Angaben; ♣ 200 mg/ 400 mg im Wechsel

Autor/n	mediane Applikationsdauer (Monate) g / j / a	Stardosierung (mg/Tag) 800 / 600 / 400 / 200	mediane/durchschnittliche Applikationsdosis (mg/Tag) g / j / a	Therapieende durch NW g / j / a
Llovet et al./299	5,3/ - / -	g: 299* (100,0)*/ - / - / -	-	86 (29,0)/ - / -
Cheng et al./150	-	g: 150* (100,0)*/ - / - / -	-	29 (19,5)/ - / -
Piontek/97	2,7/3,2/2,6	g: 39 (40,2)/1 (1,0)/50 (51,5)/6 (6,2)/1 (1,0)♣ j: 24 (39,3)/1 (1,6)/34 (55,7)/2 (3,3)/♣ 0 (0,0) a: 15 (41,7)/0 (0,0)/16 (44,4)/4 (11,1)/1 (2,8)♣	457,0/503,0/400,0	23 (23,7)/15 (24,6)/ 8 (22,2)
Wong et al./172	- /2,73/2,32	g: 172* (100,0)*/ - / - / - j: 137 (79,9)*/ - / - / - a: 35 (20,3)*/ - / - / -	-	-
Di Costanzo et al./150	- /4,0/4,0	g: 150 (100,0)/ - / - / - j: 90 (60,0)*/ - / - / - a: 60 (40,0)*/ - / - / -	- /635,0/614,0	- / 26 (28,9)*/ 23 (38,3)*
Edeline et al./129	-	g: 129 (100,0)*/ - / - / - j: 78 (60,5)*/ - / - / - a: 51 (39,5)*/ - / - / -	- /677,0°/638,0°	42* (32,6)*/19 (24,4)/23 (45,1)
Montella et al./60	5,0°/ - /5,0°	g: - / 60 (100,0)*/ - / - / - j: - / - / - / - a: - / 60 (100,0)*/ - / - / -	600,0°/ - /600,0°	-

Fortsetzung Tabelle 28. Studienvergleich Dosis-Regime und Therapieende durch NW

Legende: a = ältere Patienten; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; NW = Nebenwirkungen; n = Patientenzahl; ° = Mittelwert; - = keine Angaben; ♣ 200 mg/ 400 mg im Wechsel

Autor/n	mediane Applikationsdauer (Monate) g / j / a	Stardosierung (mg/Tag) 800 / 600 / 400 / 200	mediane/durchschnittliche Applikationsdosis (mg/Tag) g / j / a	Therapieende durch NW g / j / a
Nishikawa et al./458	-	g: 183* (40,0)*/2* (0,4)*/254* (55,5)*/19* (4,1)* j: 132 (47,3)/2 (0,7)*/134 (48,0)*/11 (3,9)* a: 51 (28,5)/0 (0,0)*/120 (67,0)*/8 (4,5)*	-	-
Morimoto et al./76	-	g: 52 (68,4)/ - /24 (31,6)/ - j: 40 (76,9)*/ - /12 (23,1)*/ - a: 12 (50,0)*/ - /12 (50,0)*/ -	-	17 (22,4)*/9 (17,3)/8 (33,3)
Jo et al./185	2,7/2,7/2,3	g: 114 (62,0)/5 (3,0)/58 (31,0)/8 (4,0) j: 108 (67,0)/5 (3,0)/43 (27,0)/5 (3,0) a: 6 (25,0)/0 (0,0)/15 (63,0)/3 (12,0)	449,0°/461,0°/373,0°	73 (39,5*)/60 (37,3)*/13 (54,2)*

5.5 Diskussion Laborwerte

Eine einheitliche Erfassung der Laborparameter in den Studien war nicht gegeben. Laborwerte variierten in der Dokumentation zwischen Durchschnittswerten, Median (mit Perzentilen) und der Einteilung in Gruppen entsprechend definierter Cutoff-Werte, oder wurden gar nicht dokumentiert. Aus diesem Grund sind nur grobe Vergleiche und Interpretationen möglich.

5.5.1 Diskussion AFP

Im Tübinger Patientenkollektiv lag der AFP-Wert zu Therapiebeginn in der jüngeren Gruppe mit median 253,5 µg/l gering höher als in der älteren Vergleichsgruppe mit 247,8 µg/l. Ein Vergleich der Perzentilen-Werte spricht aber für tendenziell höhere AFP-Werte im älteren als im jüngeren Patientekollektiv. Mit Ausnahme der Ergebnisse von Wong et al., zeigte sich in den Vergleichsstudien mit erfasstem AFP-Wert zu Therapiebeginn ebenfalls eine Tendenz zu höheren AFP-Werten bei den älteren Patienten als bei den jüngeren Patienten (Nishikawa et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011). In den Studien von Wong et al. und Di Costanzo et al. kann der mediane AFP-Wert zu Therapiebeginn in beiden Altersgruppen grob auf ca. 400 µg/l geschätzt werden.

In beiden Altersgruppen der Tübinger Sorafenib-Patienten kam es im Therapieverlauf zu einem Anstieg des AFP-Wertes gegenüber des Wertes zu Therapiebeginn. Der Anstieg war in jeder Altersgruppe statistisch signifikant.

Bei Annahme einer Assoziation zwischen erhöhten AFP-Werten und steigender Tumormasse bzw. bestehender Gefäßinfiltration, wie in einigen Studien beschrieben (Liu et al., 2013, Peng et al., 2004), scheinen die Ergebnisse des älteren Tübinger Kollektivs bezüglich der Tumorgröße bzw. Gefäßbeteiligung konträr zu den tendenziell erhöhten AFP-Werten zu sein.

5.5.2 Diskussion Albumin, Gesamtbilirubin und Quick-Wert

Bei der Betrachtung der Laborwerte Albumin, Gesamtbilirubin und Quick-Wert konnte man bei den älteren Patienten des Tübinger Kollektivs geringfügig

höhere Ergebnisse für Albumin (4,0 mg/dl vs. 3,8 mg/dl) und Quick-Wert (86,0 % vs. 75,0 %) bzw. niedrigere Ergebnisse für Gesamtbilirubin (1,1 mg/dl vs. 1,2 mg/dl) beobachten. Diese Werte stützen die Ergebnisse der Auswertung des CP-Stadiums zu Therapiebeginn mit einem tendenziell besseren CP-Stadium in der älteren Gruppe. In den Vergleichsarbeiten (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Morimoto et al., 2011) wiesen allerdings die älteren Patienten sowohl erhöhte als auch erniedrigte Werte bezüglich dieser 3 Laborparameter auf, womit kein eindeutiger positiver Trend für die älteren Patienten bezüglich der Leberfunktion ausgemacht werden kann.

5.6 Diskussion Endpunkte

5.6.1 Diskussion radiologisches Gesamtansprechen und Tumorkontroll-Rate

Die Auswertung des Gesamtansprechens und der Tumorkontrollrate erfolgte bei den Patienten des Tübinger Kollektivs in einer Subgruppe mit insgesamt n = 73 Patienten. In den Vergleichsarbeiten waren entweder Ergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv oder die beiden Altersgruppen vorhanden. Die Tumorkontrollrate war in allen Studien mit Ausnahme der Arbeit um Morimoto et al. (nur CR und PR) als Anteil der Patienten mit CR, PR und SD definiert. Die Arbeiten von Di Costanzo et al. (Bezug auf Zeitpunkt 3 Monate nach erster rad. Untersuchung) und Montella et al. (Case-Report) wurden vom Vergleich ausgeschlossen.

In dieser Arbeit konnte im gesamten Patientenkollektiv kein CR beobachtet werden. Bei 1,4 % des Gesamtkollektivs wurde ein PR und bei 37,0 % ein SD beobachtet. Im Gesamtkollektiv der Vergleichsarbeiten mit Alters-Cutoff-Wert lag der prozentuale Anteil von Patienten mit CR bei 0,0 % (Wong et al., 2011) bis 2,6 % (Morimoto et al., 2011). Ein Tumoransprechen im Sinne eines PR war bei 3,5 % (Wong et al., 2011) bis 13,3 % (Nishikawa et al., 2014, Wong et al., 2011) der Patienten nachweisbar und ein SD bei 19,2 % (Wong et al., 2011) bis 34,5 % (Nishikawa et al., 2014) der Patienten vorhanden. In den Phase-3-Studien lag der Anteil von Patienten mit PR bei 2,0 % bzw. 3,3 % und mit SD

bei 54,0 % bzw. 71,0 % (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Im Tübinger Patientenkollektiv hatten in der älteren Patientengruppe jeweils weniger Patienten ein PR (Ältere 0,0 % vs. Jüngere 2,3 %) und SD (Ältere 27,6 % vs. Jüngere 43,2 %) als in der jüngeren Vergleichsgruppe. Der Anteil von Patienten mit CR lag in den Vergleichsarbeiten (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Wong et al., 2011) in den jüngeren Patientengruppen bei 0,0 % – 1,0 % und in den älteren Patientengruppen bei 0,0 % – 4,0 %. Ein Tumoransprechen im Sinne eines PR war bei 2,9 % – 13,6 % der jüngeren Patienten und 5,7 % – 12,8 % der älteren Patienten zu beobachten. Ein SD hatten 20,0 % – 34,8 % des jüngeren und 8,6 % – 34,1 % des älteren Patientenkollektivs in den Vergleichsarbeiten mit Alters-Cutoff-Wert (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv lag die Tumorkontrollrate in der vorliegenden Arbeit bei 38,4 % und schwankte in den Vergleichsarbeiten zwischen 22,7 % (Wong et al., 2011) – 49,1% (Nishikawa et al., 2014) (bzw. 35,3 % – 43,0 % in den Phase-3-Studien (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008)). Im Vergleich der Altersgruppen war die Tumorkontrollrate bei den älteren Tübinger Patienten mit einem Anteil von 27,6 % geringer als in der jüngeren Vergleichsgruppe mit 45,5 % Anteil. In den Vergleichsarbeiten lag die Tumorkontrollrate im älteren Patientenkollektiv bei 14,3 % – 49,2 % und im jüngeren Patientenkollektiv bei 24,8 % – 49,1 % (Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Wong et al., 2011) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Die Beobachtungen des Tumorgesamtansprechens und der Tumorkontrollraten zeigen eine heterogene Verteilung bezogen sowohl auf jüngere vs. ältere Patienten innerhalb einer Studie als auch im Vergleich der Studien untereinander. Eine klare Tendenz hin zu einem besseren Tumoransprechen für eine bestimmte Altersgruppe lässt sich aus der Auswertung nicht ableiten. Das Tübinger Patientenkollektiv scheint aber im Vergleich ein tendenziell schlechteres Tumoransprechen gehabt zu haben sowohl bezogen auf den Vergleich ältere vs. jüngere Patientengruppe als auch auf den Vergleich mit

anderen Studien. Die Ergebnisse zeigen allerdings auch, dass hohen Altersgrenzen bzw. bei alten (Cutoff-Alter 75 Jahre (Nishikawa et al., 2014)) und sehr alten (Cutoff-Alter 80 Jahre (Jo et al., 2014)) Patientengruppen durchaus auch ein gutes Tumoransprechen bzw. eine hohe Tumorkontrollrate erreicht werden kann. Jedoch ist zu beachten, dass Daten aus Studien mit jüngerer Altersgrenze für einen objektiven Vergleich nicht vorhanden waren.

5.6.2 Diskussion Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP) und Gesamtbehandlungszeit (OS)

Die Wirksamkeit von Sorafenib konnte in den zwei großen Phase-3-Studien um Llovet et al. und Cheng et al. mit einem signifikant besseren Ergebnis der TTP und der OS des jeweiligen Sorafenib-Arms gegenüber der Placebogruppe bewiesen werden. In der Asien-Pacific-Studie lag die TTP bei median 2,9 Monaten, in der SHARP-Studie bei median 5,5 Monaten. Auch im Gesamtüberleben schnitten die Sorafenib-Patienten signifikant besser ab, mit einer medianen Dauer von 6,5 Monaten in der Asien-Pacific-Studie und 10,7 Monaten in der SHARP-Studie (Llovet et al., 2008, Cheng et al., 2009).

5.6.2.1 Diskussion Behandlungszeit bis 1. radiologischer Progress (TTP)

Im Tübinger Gesamtkollektiv betrug die mediane TTP 5,6 Monate. Bezogen auf die beiden Altersgruppen war die TTP in der älteren Patientengruppe mit median 3,9 Monaten geringer als in der jüngeren Gruppe mit median 6,6 Monaten. Als einziger negativer prognostischer Faktor ergab sich in der multivariaten Analyse ein Patientenalter ≥ 70 Jahre. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant (s. Tabelle 29, S. 144–145).

In der Studie um Morimoto et al. mit einem Alters-Cutoff-Wert von 75 Jahren konnte eine TTP von median 2,9 Monaten für das Gesamtkollektiv gezeigt werden (Morimoto et al., 2011) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Im Gegensatz zum Tübinger Patientenkollektiv trat bei allen Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert (dreimal Cutoff-Alter 70 Jahre, einmal Cutoff-Alter 75 Jahre), bei denen die TTP erfasst worden war, der radiologische Progress in der älteren Patientengruppe später ein als in der jüngeren Gruppe (Edeline et

al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). Die kürzeste bzw. längste TTP konnte dabei in den Arbeiten von Wong et al. und Di Costanzo et al. gezeigt werden, mit median 2,99 Monaten bzw. 12,0 Monaten im älteren Patientenkollektiv und 3,09 Monaten bzw. 8,0 Monaten bei den jüngeren Patienten. In keiner dieser Studien konnte ein Einfluss des Patientenalters auf die TTP gezeigt werden. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Eine kürzere TTP im älteren Tübinger Patientenkollektiv könnte durch die Ergebnisse der Auswertung der Fernmetastasen, des AFP-Wertes, der medianen Sorafenib-Tagesdosis und des Tumoransprechens bzw. der Tumorkontrollrate gestützt werden. Gegen das Ergebnis sprechen allerdings u. a. die tendenziell besseren Ergebnisse des initialen CP-Stadiums oder der Tumormasse. Allerdings zeigte sich keiner dieser Faktoren in der multivariaten Analyse als relevante Einflussgröße auf die TTP. Eine Begründung für die gegensätzlichen Ergebnisse des Tübinger Patientenkollektivs gegenüber den 4 Vergleichsstudien ist schwierig. Möglicherweise wurden die Ergebnisse z.B. durch unterschiedliche Wiederholungszyklen oder unterschiedlich definierte Zeitpunkte für die Erhebung des radiologischen Follow-ups (alle 2–3 Monate (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011)), oder durch die geringe Subgruppen-Fallzahl mit unterschiedlichen Fallzahlen in den beiden Altersgruppen des Tübinger Kollektivs verfälscht.

5.6.3 Diskussion OS

In den meisten Studien wurde das Gesamtüberleben (OS) als Zeitraum von Therapiebeginn bis Tod bzw. zum letzten erfolgten Follow-up definiert. Analog zur OS der Vergleichsstudien wurde in dieser Arbeit die Behandlungszeit beschrieben, die von Therapiebeginn bis zum Therapieende (unabhängig der Ursache des Therapieendes) definiert wurde.

In dieser Arbeit lag die Behandlungszeit des gesamten Patientenkollektivs mit median 2,9 Monaten niedriger als das Gesamtüberleben in den Phase-3-Studien (Cheng et al., 2009, Llovet et al., 2008) bzw. in der Arbeit um Morimoto

et al. (median 8,1 Monate). Beim Vergleich der beiden Altersgruppen zeigte sich in der älteren Patientengruppe mit median 2,6 Monaten eine kürzere Behandlungszeit als in der jüngeren Vergleichsgruppe mit 3,6 Monaten im Median. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Damit waren die medianen Behandlungszeiten deutlich geringer und das Ergebnis zudem gegensätzlich zu den Resultaten der Vergleichsstudien, in denen die OS ebenfalls untersucht wurde (Edeline et al., 2015, Nishikawa et al., 2014, Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). In diesen Arbeiten war die OS im älteren Patientenkollektiv jeweils im Median länger als im jüngeren Vergleichskollektiv. Kürzeste vs. längste Dauer der OS betrug bei den älteren Patienten median 5,32 Monate vs. 16,0 Monate und bei den jüngeren Patienten median 5,16 Monate vs. 12,0 Monate (Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Die Beobachtung der kürzeren Behandlungszeit bei den älteren Patienten könnte z.B. durch die Ergebnisse der Auswertungen der nicht-leberspezifischen Nebendiagnosen, der Fernmetastasierung, der Sorafenib-Applikationsdosis und der Tumorkontrollrate bekräftigt werden, in denen das ältere Patientenkollektiv tendenziell mit schlechteren Resultaten abgeschnitten hatte. Allerdings zeigten sich in der multivariaten Analyse nur die Einflussgrößen bestehende Fernmetastasierung, Tagesdosis = 800,0 mg/Tag, AP > 130,0 U/l und Gesamtbilirubin > 1,1 mg/dl als prognostisch negative Faktoren für die Behandlungszeit. In der Arbeit von Nishikawa et al. konnte u.a. ebenfalls eine bestehende Fernmetastasierung als negativer prognostischer Faktor für die OS ausgemacht werden. Sowohl im Tübinger Patientenkollektiv als auch in den Vergleichsarbeiten zeigte sich in den uni- und multivariaten Analysen kein prognostischer Einfluss des Patientenalters auf die Behandlungszeit bzw. die OS.

Es sind verschiedene Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse der Behandlungszeit bzw. OS zwischen dieser Doktorarbeit und den Vergleichsstudien denkbar. Als mögliche Einflussfaktoren wären z.B.

Unterschiede in den Fallzahlen, den Definitionen der OS oder den Ausgangsbedingungen betreffend der Tumor- und Therapiedaten, denkbar.

5.6.4 Diskussion Therapiecompliance

In den Phase-3-Studien, wie auch in allen Vergleichsarbeiten waren im Rahmen des jeweiligen Studiendesigns Therapiepausen und Dosismodifikationen erlaubt. Detaillierte Angaben zur Anzahl der Therapiepausen und deren (Gesamt-)Dauer waren in keiner Arbeit dokumentiert. Dosismodifikationen waren meistens im Sinne einer Dosisreduktion (z.B. zweimalige Reduktion von 800,0 mg/Tag auf 400,0 mg/Tag bzw. 200,0 mg/Tag) erlaubt, Angaben über eine mögliche Dosissteigerung nach einer stattgehabten Reduktion waren nicht vorhanden. In dieser Arbeit wurden Anzahl, Dauer und Art der Dosismodifikationen detailliert beschrieben. Eine Anzahl von ≥ 2 Dosisveränderungen, bzw. eine Dosissteigerung war kein Ausschlusskriterium. Ein Vergleich der Daten mit den Ergebnissen aus den Vergleichsstudien ist nur eingeschränkt möglich.

5.6.4.1 Diskussion Therapieunterbrechungen und Dosismodifikation

Eine Therapieunterbrechung erfolgte im älteren Tübinger Patientenkollektiv mit einer Rate von 36,1 % seltener als im jüngeren Patientenkollektiv mit 42,6 %. Dabei war die Anzahl der Patienten mit ≥ 2 Therapiepausen in der älteren Gruppe geringer als in der jüngeren Gruppe. Die mediane Gesamtdauer aller stattgehabter Therapiepausen war in beiden Altersgruppen annähernd gleich lang (Jüngere 19,0 Tage vs. Ältere 18,0 Tage) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

In drei Vergleichsarbeiten waren Angaben zu Therapiepausen vorhanden (Edeline et al., 2015, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011). Im Gegensatz zu der vorliegenden Promotionsarbeit kam es in den älteren Patientenkollektiven häufiger zu einer Therapieunterbrechung als in den jüngeren Patientengruppen. Der prozentuale Anteil von Patienten mit Therapiepause lag in den älteren Patientenkollektiven bei 38,3 % – 42,9 % und in den jüngeren Kollektiven bei 25,6 % – 28,9 %. In der Arbeit von Nishikawa et al. wurden u.a. Therapieunterbrechungen in Abhängigkeit der Sorafenib-

Startdosis beschrieben. Bei Patienten mit der Standarddosis von 800,0 mg/Tag kam es in beiden Altersgruppen geringfügig häufiger zu einer Therapiepause als bei Patienten mit reduzierter Standarddosis zu Therapiebeginn (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Zu einer Reduktion der Sorafenib-Dosis im Therapieverlauf kam es bei 44,4 % der älteren Patienten (davon 19,4 % mit Dosisreduktion und Dosissteigerung) und bei 39,4 % der jüngeren Patienten (davon 19,7 % mit Dosisreduktion und Dosissteigerung). In der Studie um Edeline et al. wurde die Startdosis von 800,0 mg/Tag bei 58,8 % der alten Patienten und bei 47,7 % der jüngeren Patienten reduziert. Nishikawa et al. zeigten in Ihrer Arbeit in einer Subgruppe, dass es bei Patienten mit einer Sorafenib-Startdosis von 800,0 mg/Tag häufiger zu einer Dosisreduktion kam als bei Patienten mit reduzierter Startdosis. Bei beiden Dosierungen waren ältere Patienten häufiger von einer Dosisreduktion betroffen als jüngere Patienten. In den Phase-3-Studien lag die Rate an Patienten mit Dosisreduktion bei 26,0 % (Llovet et al., 2008) bzw. 30,9 % (Cheng et al., 2009) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Als Ursache für den geringeren Prozentsatz an Therapieunterbrechungen in der älteren Patientengruppe könnten unterschiedliche Faktoren diskutiert werden. Aufgrund der tendenziell besseren Ergebnisse beispielsweise des CP-Stadiums, der Tumorlokalisation oder der Gefäßbeteiligung wären bessere Ausgangsbedingungen in Bezug auf die Tumorausbreitung oder die Leberfunktion als Faktoren für eine bessere Therapieverträglichkeit denkbar. Andererseits könnte ein geringerer Prozentsatz an Therapieunterbrechungen auch mit einer geringeren Applikationsdosis oder einem verkürzten "Beobachtungszeitraum", also einer verkürzten Behandlungszeit, erklärt werden.

Im älteren Patientenkollektiv wurde die Sorafenib-Dosis häufiger reduziert als im jüngeren Vergleichskollektiv, was zum Beispiel durch die initial häufiger verabreichte Standarddosis von 800,0 mg/Tag bedingt sein könnte und somit die geringere Applikationsdosis der älteren Patienten im Therapieverlauf erklären würde.

5.6.5 Diskussion Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen in der jüngeren Patientengruppe waren u.a. Müdigkeit (49,2 %), Diarrhoe (41,0 %), Oberbauchschmerzen (26,2 %) und Hautveränderungen ausgenommen HFS (n = 14; 23,0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen der älteren Patienten waren Müdigkeit (47,2 %), Gewichtsverlust (44,4 %), Appetitminderung (38,9 %), Diarrhoe (30,6 %), Oberbauchschmerzen (30,6 %), andere Hautveränderungen ausgenommen HFS (30,6 %), Übelkeit (27,8 %) und Blutungen (22,2 %) (s. Tabelle 29, S. 144–145).

In vier Vergleichsarbeiten waren die Nebenwirkungen ebenfalls dokumentiert worden (Jo et al., 2014, Di Costanzo et al., 2013, Wong et al., 2011, Morimoto et al., 2011). Bei Betrachtung der 5 häufigsten Nebenwirkungen aller Vergleichstudien und Altersgruppen war in allen Studien das HFS (Jüngere 40,0 % – 53,8 % vs. Ältere 33,3 % – 42,7 %) vertreten. Diarrhoe trat in allen Patientenkollektiven mit Ausnahme des älteren Kollektivs in der Arbeit um Jo et al. auf (Jüngere 30,0 % – 65,4 % vs. Ältere 36,7 % – 51,4 %). Fatigue wurde in allen Arbeiten, ausgenommen Wong et al. beschrieben (Jüngere 34,0 % – 50,5 % vs. Ältere 29,0 % – 58,3 %). In den Phase-3-Studien waren Diarrhoe 25,5 % – 39,0 %, Fatigue (20,1 % – 22,0 %) und HFS (21,0 % – 45,0 %) ebenfalls unter den häufigeren Nebenwirkungen zu finden (s. Tabelle 29, S. 144–145).

Trotz prozentualer Unterschiede sind die Nebenwirkungen des Tübinger Kollektivs dem Nebenwirkungsprofil der Phase-3-Studien und dem der Vergleichsstudien ähnlich. Der geringere Anteil des HFS in dieser Studie ist möglicherweise auf die hier sehr streng gestellte Definition zurückzuführen, bei der der Begriff HFS in den Befunden unmissverständlich formuliert sein musste und somit von anderen Hauterscheinungen deutlich abgegrenzt wurde.

Tabelle 29. Studienvergleich Endpunkte: Vergleich des radiologischen Tumoransprechens, der Tumorkontrollrate, des Therapie-Outcomes (TTP und OS) sowie der Therapie-Compliance (Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen). Werte entsprechen Patientenzahl (%), oder Zeitdauer in Monaten.

Legende: a = ältere Patienten; CR = complete response; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; n = Patientenzahl; NW = Nebenwirkungen; OS = overall survival/Gesamtüberleben/Behandlungszeitraum; PR = partial response; SD = stable disease; TTP = time to progression/Zeitdauer bis 1. radiologischer Progress Δ = Definition und Rechenweg der Werte nicht nachvollziehbar; \odot = Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt 3 Monate nach Therapiebeginn; \blacksquare = Tumorkontrollrate ursprünglich definiert als CR + PR

Autor/n	Radiologisches Tumoransprechen CR / PR / SD	Tumorkontrollrate g / j / a	Mediane TTP (Monate) g / j / a	OS g / j / a	Therapieunterbrechungen g / j / a	Dosisreduktion g / j / a
Llovet et al./299	g: 0 (0,0)/ 7 (2,0)/ 211 (71,0)	- (43,0) Δ / - / -	5,5/ - / -	10,7/ - / -	- (44,0)/ - / -	- (26,0)/ - / -
Cheng et al./150	g:0 (0,0)/5 (3,3)/ 81 (54,0)	- (35,3) Δ / - / -	2,8/ - / -	6,5/ - / -	-	46 (30,9)/ - / -
Piontek/97	g \ddagger : 0 (0,0)/1 (1,4)/27 (37,0) j \ddagger : 0 (0,0)/1 (2,3)/19 (43,2) a \ddagger : 0 (0,0)/0 (0,0)/8 (27,6)	28 \ddagger (38,4) \ddagger /20 \ddagger (45,5) \ddagger /8 \ddagger (27,6) \ddagger	5,6 \ddagger /6,6 \ddagger /3,9 \ddagger	2,9/3,6/2,6	39 (49,2)/26 (42,6)/13 (36,1)	40 (41,2)/24 (39,4)/16 (44,4)
Wong et al./172	g: 0 (0,0)/ 6 (3,5)/ 33 (19,2) j: 0 (0,0)/ 4 (2,9)/ 30 (21,9) a: 0 (0,0)/2 (5,7)/3 (8,6)	39 (22,7)/ 34 (24,8)/ 5 (14,3)	-/3,09/2,99	- /5,16/ 5,32	- / - (27,8)/- (42,9)	-
Di Costanzo et al./150	g \odot : 2 (1,3)/32 (21,3)/38 (25,3) j \odot : 2 (2,2)/17 (18,9)/22 (24,4) a \odot : 0 (0,0)/15 (25,0)/16 (26,7)	72 \odot (47,9) \odot / 41 \odot (45,6) \odot / 31 \odot (51,7) \odot	-/8,0/12,0	-/12,0/16,0	- / - (28,9)/ - (38,3)	-
Edeline et al./129	-	-	-/5,6/5,6	-/9,9/12,6	40* (31,0)*/20 (25,6)/20 (39,2)	- /38 (47,7)/30 (58,8)

Fortsetzung Tabelle 29. Studienvergleich Endpunkte

Legende: a = ältere Patienten; CR = complete response; g = Gesamtkollektiv; j = jüngere Patienten; n = Patientenzahl; NW = Nebenwirkungen; OS = overall survival/Gesamtüberleben/Behandlungszeitraum; PR = partial response; SD = stable disease; TTP = time to progression/Zeitdauer bis 1. radiologischer Progress Δ = Definition und Rechenweg der Werte nicht nachvollziehbar; \odot = Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt 3 Monate nach Therapiebeginn; \blacksquare = Tumorkontrollrate ursprünglich definiert als CR + PR

Autor/n	Radiologisches Tumoransprechen CR / PR / SD	Tumorkontrollrate g / j / a	Mediane TTP (Monate) g / j / a	OS g / j / a	Therapieunterbrechungen g / j / a	Dosisreduktion g / j / a
Montella et al./60	g: 1 (1,7)/1 (1,7)/ 46 (76,6) j: - / - / - a: 1 (1,7)/1 (1,7)/ 46 (76,6)	- (80,0)/ - / - (80,0)	-	10,0/ - /10,0	-	-
Nishikawa et al./458	g: 6 (1,3)/61 (13,3)/158 (34,5) j: 2 (0,7)/38 (13,6)/ 97 (34,8) a:4 (2,2)/23 (12,8)/61 (34,1)	225 (49,1)/137 (49,1)/88 (49,2)	-/3,3/3,8	-/8,2/9,7	-	-
Morimoto et al./76	g: 2 (2,6)/3 (3,9)/20 (26,3) j: - / - / - a: - / - / -	g \blacksquare : 25* (32,8)*	-	-	-	-
Jo et al./185	g: 1 (2,0)/22 (12,0)/37 (20,0) j: 2 (1,0)/19 (12,0)/ 32 (20,0) a: 1 (4,0)/3 (12,0)/5 (21,0)	62 (34,0)/53 (33,0)/9 (37,0)	-	-/10,5/11,7	-	-

5.7 Schlussfolgerung

Die Auswertungen der Endpunkte Tumorkontrollrate, TTP und Behandlungszeit konnten keine Vorteile des älteren Patientenkollektivs (> 70 Jahre) gegenüber dem jüngeren Vergleichskollektiv (\leq 70 Jahre) zeigen. In den uni- bzw. multivariaten Analysen zeigte sich eine prognostische Bedeutung des Patientenalters nur für die TTP, im Sinne eines negativ prognostischen Faktors bei einem Patientenalter > 70 Jahre. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Ein eindeutiger Trend zu einer besseren bzw. schlechteren Therapie-Compliance bei älteren Patienten war aus den Resultaten der Auswertungen von Therapiepausen, Dosisreduktionen und Nebenwirkungsprofil nicht abzuleiten. Tendenziell scheinen ältere Patienten aber eine vergleichbare bzw. bessere Therapie-Compliance zu haben wie jüngere Patienten. Dabei ist zu bemerken, dass trotz der häufigeren Applikation der Standarddosis 800,0 mg/Tag zu Therapiebeginn, die Applikationsdauer und die Applikationsdosis bis Therapieende im älteren Patientenkollektiv letztendlich geringer ausfiel als im jüngeren Patientenkollektiv. Die Ergebnisse der Tumordaten-Auswertung, der Lebererkrankungen und der Leberfunktion zu Therapiebeginn zeigen, mit Ausnahme der Fernmetastasierung, tendenziell bessere Ausgangsbedingungen zu Therapiestart für die älteren Patienten, auch wenn ältere Patienten häufiger an Komorbiditäten erkrankt waren und einen tendenziell schlechteren ECOG-Status aufwiesen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aufgrund des Studien-Designs und der sehr heterogenen Ergebnisse bezüglich der Ausgangsbedingungen vor Therapiebeginn sowohl im jüngeren als auch im älteren Patientenkollektiv, die tendenziell schlechteren Ergebnisse der Endpunkte des älteren Patientenkollektivs sehr kritisch zu werten sind. Somit kann keine klare positive oder negative Position bezüglich der Effizienz und der Verträglichkeit von Sorafenib im Tübinger Patientenkollektiv, bzw. für die jüngeren oder älteren Patienten bezogen werden.

6 Zusammenfassung

Bisher wurden nur wenige Studien veröffentlicht, die den Stellenwert des Patientenalters in Bezug auf die Sorafenib-Therapie fokussieren. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, den Einfluss eines fortgeschrittenen Patientenalters, definiert durch die Cutoff-Altersgrenze ≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre, auf die Sorafenib-Therapie näher zu beleuchten. Retrospektiv wurden dafür die Daten von allen HCC-Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 eine Sorafenib-Therapie in der gastroenterologisch-onkologischen Ambulanz des südwestdeutschen Tumorzentrums der Universitätsklinik Tübingen erhalten hatten.

Insgesamt konnten $n = 61$ jüngere Patienten (62,9 %) und $n = 36$ ältere Patienten (37,1 %) in die Studie eingeschlossen werden. Ältere Patienten hatten im Vergleich zum jüngeren Patientenkollektiv zu Therapiebeginn tendenziell höhere ECOG-Werte und häufiger nicht-leberspezifische Komorbiditäten, zeigten aber zu einem höheren Prozentsatz eine bessere Leberfunktion bei gleichzeitig geringerer Prävalenz von Lebererkrankungen. Damit schien das Tübinger Gesamtkollektiv zu Therapiebeginn stärker gesundheitlich beeinträchtigt zu sein als Patientenkollektive anderer Studien.

Bei älteren Patienten zeigte sich zu Therapiestart häufiger ein solitärer HCC-Herd und eine geringere Gefäßbeteiligung des Tumors, das Karzinom war aber häufiger fernmetastasiert. In den Vergleichsstudien zeigten sich diesbezüglich überwiegend ausgeglichene Verhältnisse zwischen den Altersgruppen.

Bei den älteren Tübinger Patienten wurde die Therapie häufiger mit der Standarddosis (800,0 mg/d) begonnen, die Applikationsdosis und Applikationsdauer war aber geringer als bei den Jüngeren und Dosisreduktionen erfolgten häufiger. Das Auftreten von Nebenwirkungen war bei den Tübinger Patienten im Gegensatz zu den Vergleichsstudien nicht die führende Ursache für einen Therapieabbruch. Das Nebenwirkungsprofil der älteren Tübinger Sorafenib-Patienten war dem Profil der jüngeren Vergleichsgruppe ähnlich und glich damit dem Profil der anderen Studien. Als häufige Nebenwirkungen wurden in beiden Altersgruppen Müdigkeit, Diarrhoe,

Oberbauchschmerzen und Hautveränderungen ausgenommen dem HFS beschrieben.

Bei der Untersuchung des radiologischen Gesamtansprechens zeigte sich eine Tumorkontrollrate von 38,4 % bezogen auf das gesamte Kollektiv, wobei im älteren Patientenkollektiv mit 27,6 % ein deutlich geringeres Tumoransprechen zu beobachten war als im jüngeren Patientekollektiv mit 45,5 %. Im Gegensatz dazu konnte aus den Auswertungen der Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert kein eindeutiger Trend der Tumorkontrollrate für eine der beiden Altersgruppen abgeleitet werden.

Die TTP des gesamten Tübinger Patientenkollektivs lag bei median 5,6 Monaten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Vergleichsstudien mit Alters-Cutoff-Wert zeigte sich dabei eine kürzere TTP im älteren Patientenkollektiv (median 3,9 Monate) und eine längere TTP im jüngeren Patientenkollektiv (median 6,6 Monate). Das Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,015$). Von den potenziellen Einflussfaktoren auf die TTP (univariate Analyse) erwies sich nur das Patientenalter > 70 Jahre als signifikanter negativer prognostischer Faktor (multivariate Analyse, HR 0,452, $p = 0,014$). In den Vergleichsstudien konnte kein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die TTP gezeigt werden.

Die OS (Behandlungszeitraum) lag im Tübinger Gesamtkollektiv bei median 2,9 Monaten und dauerte mit median 2,6 Monaten (Ältere) bzw. median 3,6 Monaten (Jüngere) kürzer als in den zu vergleichenden Altersgruppen der anderen Studien mit Alters-Cutoff-Wert. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Das Patientenalter zeigte sich weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse als prognostischer Faktor in Bezug auf den Behandlungszeitraum, für andere Faktoren konnte jedoch eine prognostische Bedeutung gezeigt werden.

Die Vergleichsanalyse von jüngeren vs. älteren Patienten mit HCC unter Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib konnte im Bezug auf die Endpunkte TTP und Behandlungszeitraum die Beobachtungen aus anderen

vergleichbaren Studien nicht bestätigen. Parallelen zeigten sich im Nebenwirkungsprofil der Therapie und bei spezifischen Ergebnissen aus den Bereichen Gesundheitszustand, Nebendiagnosen, Tumorausbreitung und Therapiedaten. Allerdings sollten die vorliegenden Ergebnisse aufgrund der Datenqualität und des Studien-Designs auch im Kontext zu den anderen Studien sehr kritisch betrachtet werden, weshalb diese Ergebnisse die Resultate, vor allem der beiden großen Phase-3-Multicenterstudien, keinesfalls in Zweifel ziehen sollen. Ein eindeutig positives oder negatives Fazit über die Sorafenib-Therapie in einem jüngeren oder älteren Patientekollektiv bzw. für einen bestimmten Alters-Cutoff-Wert kann aus dieser Datenanalyse abschließend nicht abgeleitet werden.

7 Literaturverzeichnis

1998. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*, 28, 751-5.
2012. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 56, 908-43.
- ADHOUE, X., PENARANDA, G., RAOUL, J. L., LE TREUT, P., BOLLON, E., HARDWIGSEN, J., CASTELLANI, P., PERRIER, H. & BOURLIERE, M. 2016. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments. *World J Hepatol*, 8, 703-15.
- AL-RAJABI, R., PATEL, S., KETCHUM, N. S., JAIME, N. A., LU, T. W., POLLOCK, B. H. & MAHALINGAM, D. 2015. Comparative dosing and efficacy of sorafenib in hepatocellular cancer patients with varying liver dysfunction. *J Gastrointest Oncol*, 6, 259-67.
- ARORA, A. & KUMAR, A. 2014. Treatment Response Evaluation and Follow-up in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*, 4, S126-9.
- AWADA, A., HENDLISZ, A., GIL, T., BARTHOLOMEUS, S., MANO, M., DE VALERIOIA, D., STRUMBERG, D., BRENDEL, E., HAASE, C. G., SCHWARTZ, B. & PICCART, M. 2005. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer*, 92, 1855-61.
- BALDUCCI, L. 2000. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*, 36, 1741-54.
- BARGELLINI, I., BATTAGLIA, V., BOZZI, E., LAURETTI, D. L., LORENZONI, G. & BARTOLOZZI, C. 2014. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*, 1, 137-48.
- BARTOLOZZI, C., BATTAGLIA, V., BARGELLINI, I., BOZZI, E., CAMPANI, D., POLLINA, L. E. & FILIPPONI, F. 2013. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging*, 38, 290-6.
- BARTOSCH, B., THIMME, R., BLUM, H. E. & ZOULIM, F. 2009. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*, 51, 810-20.
- BAYER PHARMA AG 2009. Nexavar: EPAR Product Information, Nexavar -EMA/H/C/000690 - N/38. December 21, 2009 ed.: European Medicines Agency, Science Medicines Health.
- BOLONDI, L. 2003. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol*, 39, 1076-84.
- BOTA, S., PISCAGLIA, F., MARINELLI, S., PECORELLI, A., TERZI, E. & BOLONDI, L. 2012. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*, 1, 190-200.
- BRESSAC, B., KEW, M., WANDS, J. & OZTURK, M. 1991. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*, 350, 429-31.
- BRUIX, J. & SHERMAN, M. 2011. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53, 1020-2.
- BRUNOCILLA, P. R., BRUNELLO, F., CARUCCI, P., GAIA, S., ROLLE, E., CANTAMESSA, A., CASTIGLIONE, A., CICCONE, G. & RIZZETTO, M. 2013. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: prospective study on adverse events, quality of life, and related feasibility under daily conditions. *Med Oncol*, 30, 345.
- BRUNOT, A., LE SOURD, S., PRACT, M. & EDELINE, J. 2016. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma*, 3, 9-18.

- CAPUSSOTTI, L., FERRERO, A., VIGANO, L., MURATORE, A., POLASTRI, R. & BOUZARI, H. 2006. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? *World J Surg*, 30, 992-9.
- CHANG, Y. S., ADNANE, J., TRAIL, P. A., LEVY, J., HENDERSON, A., XUE, D., BORTOLON, E., ICHETOVKIN, M., CHEN, C., MCNABOLA, A., WILKIE, D., CARTER, C. A., TAYLOR, I. C., LYNCH, M. & WILHELM, S. 2007. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 59, 561-74.
- CHEN, L., ZHANG, L., BAO, J., ZHANG, J., LI, C., XIA, Y., HUANG, X. & WANG, J. 2013. Comparison of MRI with liver-specific contrast agents and multidetector row CT for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 15 direct comparative studies. *Gut*, 62, 1520-1.
- CHENG, A. L., KANG, Y. K., CHEN, Z., TSAO, C. J., QIN, S., KIM, J. S., LUO, R., FENG, J., YE, S., YANG, T. S., XU, J., SUN, Y., LIANG, H., LIU, J., WANG, J., TAK, W. Y., PAN, H., BUROCK, K., ZOU, J., VOLIOTIS, D. & GUAN, Z. 2009. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 10, 25-34.
- CHEVRET, S., TRINCHET, J. C., MATHIEU, D., RACHED, A. A., BEAUGRAND, M. & CHASTANG, C. 1999. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol*, 31, 133-41.
- CILLO, U., VITALE, A., GRIGOLETTO, F., FARINATI, F., BROLESE, A., ZANUS, G., NERI, D., BOCCAGNI, P., SRSEN, N., D'AMICO, F., CIARLEGLIO, F. A., BRIDDA, A. & D'AMICO, D. F. 2006. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*, 44, 723-31.
- CLARK, J. W., EDER, J. P., RYAN, D., LATHIA, C. & LENZ, H. J. 2005. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res*, 11, 5472-80.
- COLEMAN, W. B. 2003. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med*, 3, 573-88.
- COLOMBO, M., DE FRANCHIS, R., DEL NINNO, E., SANGIOVANNI, A., DE FAZIO, C., TOMMASINI, M., DONATO, M. F., PIVA, A., DI CARLO, V. & DIOGUARDI, N. 1991. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 325, 675-80.
- DAI, X., SCHLEMMER, H. P., SCHMIDT, B., HOH, K., XU, K., GANTEN, T. M. & GANTEN, M. K. 2013. Quantitative therapy response assessment by volumetric iodine-uptake measurement: initial experience in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Radiol*, 82, 327-34.
- DARNELL, A., FORNER, A., RIMOLA, J., REIG, M., GARCIA-CRIADO, A., AYUSO, C. & BRUIX, J. 2015. Liver Imaging Reporting and Data System with MR Imaging: Evaluation in Nodules 20 mm or Smaller Detected in Cirrhosis at Screening US. *Radiology*, 275, 698-707.
- DE ANGELIS, R., SANT, M., COLEMAN, M. P., FRANCISCI, S., BAILI, P., PIERANNUNZIO, D., TRAMA, A., VISSER, O., BRENNER, H., ARDANAZ, E., BIELSKA-LASOTA, M., ENGHOLM, G., NENNECKE, A., SIESLING, S., BERRINO, F. & CAPOCACCIA, R. 2014. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 15, 23-34.
- DI COSTANZO, G. G., TORTORA, R., DE LUCA, M., GALEOTA LANZA, A., LAMPASI, F., TARTAGLIONE, M. T., PICCIOTTO, F. P., IMPARATO, M., MATTERA, S., CORDONE, G. & ASCIONE, A. 2013. Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*, 30, 446.

- EDELIN, J., CROUZET, L., LE SOURD, S., LARIBLE, C., BRUNOT, A., LE ROY, F., CATTENOZ, C., LATOURNERIE, M., GEDOUIN, D., GUILLYGOMARC'H, A. & BOUCHER, E. 2015. Sorafenib use in elderly patients with hepatocellular carcinoma: caution about use of platelet aggregation inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75, 215-9.
- EL-SERAG, H. B. 2011. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 365, 1118-27.
- EL-SERAG, H. B., DAVILA, J. A., PETERSEN, N. J. & MCGLYNN, K. A. 2003. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med*, 139, 817-23.
- FACCIORUSSO, A., LICINIO, R., MUSCATELLO, N., DI LEO, A. & BARONE, M. 2015. Transarterial chemoembolization: Evidences from the literature and applications in hepatocellular carcinoma patients. *World J Hepatol*, 7, 2009-19.
- FORNER, A., LLOVET, J. M. & BRUIX, J. 2012. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 379, 1245-55.
- GOLLOB, J. A., WILHELM, S., CARTER, C. & KELLEY, S. L. 2006. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol*, 33, 392-406.
- GRETEN, T. F., MALEK, N. P., SCHMIDT, S., ARENDS, J., BARTENSTEIN, P., BECHSTEIN, W., BERNATIK, T., BITZER, M., CHAVAN, A., DOLLINGER, M., DOMAGK, D., DROGNITZ, O., DUX, M., FARKAS, S., FOLPRECHT, G., GALLE, P., GEISLER, M., GERKEN, G., HABERMEHL, D., HELMBERGER, T., HERFARTH, K., HOFFMANN, R. T., HOLTMANN, M., HUPPERT, P., JAKOBS, T., KELLER, M., KLEMPNAUER, J., KOLLIGS, F., KORBER, J., LANG, H., LEHNER, F., LORDICK, F., LUBIENSKI, A., MANN, M. P., MAHNKEN, A., MOHLER, M., MONCH, C., NEUHAUS, P., NIEDERAU, C., OCKER, M., OTTO, G., PEREIRA, P., POTT, G., RIEMER, J., RINGE, K., RITTERBUSCH, U., RUMMENY, E., SCHIRMACHER, P., SCHLITT, H. J., SCHLOTTMANN, K., SCHMITZ, V., SCHULER, A., SCHULZE-BERGKAMEN, H., VON SCHWEINITZ, D., SEEHOFER, D., SITTER, H., STRASSBURG, C. P., STROSZCZYNSKI, C., STROBEL, D., TANNAPFEL, A., TROJAN, J., VAN THIEL, I., VOGEL, A., WACKER, F., WEDEMEYER, H., WEGE, H., WEINMANN, A., WITTEKIND, C., WORMANN, B. & ZECH, C. J. 2013. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Z Gastroenterol*, 51, 1269-326.
- GUGLIELMI, A., RUZZENENTE, A., PACHERA, S., VALDEGAMBERI, A., SANDRI, M., D'ONOFRIO, M. & IACONO, C. 2008. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol*, 103, 597-604.
- HAN, K. & KIM, J. H. 2015. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol*, 21, 10327-35.
- HERNANDEZ-GEA, V., TURON, F., BERZIGOTTI, A. & VILLANUEVA, A. 2013. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World J Gastroenterol*, 19, 1193-9.
- HEROLD, G., ET AL. 2014. Leberzirrhose. In: G., H. (ed.) *Innere Medizin 2014*. Koeln: Dr. med. Gerd Herold.
- HOLLEBECQUE, A., CATTAN, S., ROMANO, O., SERGENT, G., MOURAD, A., LOUVET, A., DHARANCY, S., BOLESZAWSKI, E., TRUANT, S., PRUVOT, F. R., HEBBAR, M., ERNST, O. & MATHURIN, P. 2011. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 1193-201.
- HSU, C., YANG, T. S., HUO, T. I., HSIEH, R. K., YU, C. W., HWANG, W. S., HSIEH, T. Y., HUANG, W. T., CHAO, Y., MENG, R. & CHENG, A. L. 2012. Vandetanib in patients with inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*, 56, 1097-103.

- HSU, C. Y., SHEN, Y. C., YU, C. W., HSU, C., HU, F. C., HSU, C. H., CHEN, B. B., WEI, S. Y., CHENG, A. L. & SHIH, T. T. 2011. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers predict survival and response in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib and metronomic tegafur/uracil. *J Hepatol*, 55, 858-65.
- HWANG, J., KIM, Y. K., JEONG, W. K., CHOI, D., RHIM, H. & LEE, W. J. 2015. Nonhypervascular Hypointense Nodules at Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Chronic Liver Disease: Diffusion-weighted Imaging for Characterization. *Radiology*, 276, 137-46.
- IANNACCONE, R., LAGHI, A., CATALANO, C., ROSSI, P., MANGIAPANE, F., MURAKAMI, T., HORI, M., PIACENTINI, F., NOFRONI, I. & PASSARIELLO, R. 2005. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology*, 234, 460-7.
- IAVARONE, M., CABIBBO, G., PISCAGLIA, F., ZAVAGLIA, C., GRIECO, A., VILLA, E., CAMMA, C. & COLOMBO, M. 2011. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 54, 2055-63.
- IBRAHIM, T. R. & ABDEL-RAOUF, S. M. 2015. Immunohistochemical Study of Glypican-3 and HepPar-1 in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Metastatic Carcinomas in FNA of the Liver. *Pathol Oncol Res*, 21, 379-87.
- IMAI, N., ISHIGAMI, M., ISHIZU, Y., KUZUYA, T., HONDA, T., HAYASHI, K., HIROOKA, Y. & GOTO, H. 2014. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A review of techniques. *World J Hepatol*, 6, 844-50.
- IMEDIO, E. R., BEVERIDGE, R. D., URTASUN, J. A., CAMPOS, G. B., ESTELLES, D. L., ESPARCIA, M. F., DAROQUI, J. C., HUERTA, A. S., ORTIZ, A. G. & SALCEDO, J. M. 2014. Safety and efficacy of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a single center experience. *Med Oncol*, 31, 948.
- JERNIGAN, P. L., WIMA, K., HANSEMAN, D. J., HOEHN, R. S., AHMAD, S. A., SHAH, S. A. & ABBOTT, D. E. 2015. Natural history and treatment trends in hepatocellular carcinoma subtypes: Insights from a national cancer registry. *J Surg Oncol*, 112, 872-6.
- JIA YUAN, H. L., JINGHUAN LI 2017. Peripheral blood neutrophil count as a prognostic factor for patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Molecular an clinical oncology*.
- JO, M., YASUI, K., KIRISHIMA, T., SHIMA, T., NIIMI, T., KATAYAMA, T., MORI, T., FUNAKI, J., SUMIDA, Y., FUJII, H., TAKAMI, S., KIMURA, H., MITSUMOTO, Y., MINAMI, M., YAMAGUCHI, K., YOSHINAMI, N., MIZUNO, M., SENDO, R., TANAKA, S., SHINTANI, H., KAGAWA, K., OKANOUE, T. & ITOH, Y. 2014. Efficacy and safety of sorafenib in very elderly patients aged 80 years and older with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 44, 1329-38.
- JUETTE H., T. A. 2016. Grading der Tumoren des hepatobiliären Systems *Der Pathologe*.
- KEW, M. C. 2014. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and risk factors. *J Hepatocell Carcinoma*, 1, 115-25.
- KIM, M. J., CHOI, J. Y., LIM, J. S., KIM, J. Y., KIM, J. H., OH, Y. T., YOO, E. H., CHUNG, J. J. & KIM, K. W. 2006. Optimal scan window for detection of hypervascular hepatocellular carcinomas during MDCT examination. *AJR Am J Roentgenol*, 187, 198-206.
- KITAI, S., KUDO, M., MINAMI, Y., HAJI, S., OSAKI, Y., OKA, H., SEKI, T., KASUGAI, H., SASAKI, Y. & MATSUNAGA, T. 2008. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology*, 75 Suppl 1, 83-90.
- KOH, D. M. & COLLINS, D. J. 2007. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*, 188, 1622-35.

- KONDO, Y., KIMURA, O. & SHIMOSEGAWA, T. 2015. Significant biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol*, 8, 109-15.
- KOPP, A. F., HEUSCHMID, M. & CLAUSSEN, C. D. 2002. Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. *Eur Radiol*, 12, 745-52.
- KOSTNER, A. H., SORENSEN, M., OLESEN, R. K., GRONBAEK, H., LASSEN, U. & LADEKARL, M. 2013. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a nationwide retrospective study of efficacy and tolerability. *ScientificWorldJournal*, 2013, 931972.
- KUDO, M., MATSUI, O., IZUMI, N., IJIMA, H., KADOYA, M., IMAI, Y., OKUSAKA, T., MIYAYAMA, S., TSUCHIYA, K., UESHIMA, K., HIRAOKA, A., IKEDA, M., OGASAWARA, S., YAMASHITA, T., MINAMI, T. & YAMAKADO, K. 2014. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*, 3, 458-68.
- LANZA, E., DONADON, M., PORETTI, D., PEDICINI, V., TRAMARIN, M., RONCALLI, M., RHEE, H., PARK, Y. N. & TORZILLI, G. 2016. Transarterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 6, 27-33.
- LEMON, S. M. & MCGIVERN, D. R. 2012. Is hepatitis C virus carcinogenic? *Gastroenterology*, 142, 1274-8.
- LENCIONI, R., KUDO, M., YE, S. L., BRONOWICKI, J. P., CHEN, X. P., DAGHER, L., FURUSE, J., GESCHWIND, J. F., DE GUEVARA, L. L., PAPANDREOU, C., TAKAYAMA, T., YOON, S. K., NAKAJIMA, K., LEHR, R., HELDNER, S. & SANYAL, A. J. 2014. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*, 68, 609-17.
- LENCIONI, R., KUDO, M., YE, S. L., BRONOWICKI, J. P., CHEN, X. P., DAGHER, L., FURUSE, J., GESCHWIND, J. F., LADRON DE GUEVARA, L., PAPANDREOU, C., SANYAL, A. J., TAKAYAMA, T., YOON, S. K., NAKAJIMA, K., CILON, F., HELDNER, S. & MARRERO, J. A. 2012. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib) non-interventional study. *Int J Clin Pract*, 66, 675-83.
- LEUNG, T. W., TANG, A. M., ZEE, B., LAU, W. Y., LAI, P. B., LEUNG, K. L., LAU, J. T., YU, S. C. & JOHNSON, P. J. 2002. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*, 94, 1760-9.
- LIM, K. S. 2014. Diffusion-weighted MRI of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Clin Radiol*, 69, 1-10.
- LIU, C., XIAO, G. Q., YAN, L. N., LI, B., JIANG, L., WEN, T. F., WANG, W. T., XU, M. Q. & YANG, J. Y. 2013. Value of alpha-fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 19, 1811-9.
- LLOVET, J. M., BRU, C. & BRUIX, J. 1999. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19, 329-38.
- LLOVET, J. M. & BRUIX, J. 2003. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37, 429-42.
- LLOVET, J. M., BURROUGHS, A. & BRUIX, J. 2003. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 362, 1907-17.
- LLOVET, J. M., REAL, M. I., MONTANA, X., PLANAS, R., COLL, S., APONTE, J., AYUSO, C., SALA, M., MUCHART, J., SOLA, R., RODES, J. & BRUIX, J. 2002. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359, 1734-9.

- LLOVET, J. M., RICCI, S., MAZZAFERRO, V., HILGARD, P., GANE, E., BLANC, J. F., DE OLIVEIRA, A. C., SANTORO, A., RAOUL, J. L., FORNER, A., SCHWARTZ, M., PORTA, C., ZEUZEM, S., BOLONDI, L., GRETEN, T. F., GALLE, P. R., SEITZ, J. F., BORBATH, I., HAUSSINGER, D., GIANNARIS, T., SHAN, M., MOSCOVICI, M., VOLIOTIS, D. & BRUIX, J. 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378-90.
- LO, C. M., NGAN, H., TSO, W. K., LIU, C. L., LAM, C. M., POON, R. T., FAN, S. T. & WONG, J. 2002. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35, 1164-71.
- LU, Y., ZHU, M., LI, W., LIN, B., DONG, X., CHEN, Y., XIE, X., GUO, J. & LI, M. 2016. Alpha fetoprotein plays a critical role in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Mol Med*, 20, 549-58.
- LV, P., LIN, X. Z., LI, J., LI, W. & CHEN, K. 2011. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. *Radiology*, 259, 720-9.
- MARRERO, J. A., FONTANA, R. J., BARRAT, A., ASKARI, F., CONJEEVARAM, H. S., SU, G. L. & LOK, A. S. 2005. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*, 41, 707-16.
- MARRERO, J. A., KUDO, M., VENOOK, A. P., YE, S. L., BRONOWICKI, J. P., CHEN, X. P., DAGHER, L., FURUSE, J., GESCHWIND, J. H., DE GUEVARA, L. L., PAPANDREOU, C., TAKAYAMA, T., SANYAL, A. J., YOON, S. K., NAKAJIMA, K., LEHR, R., HELDNER, S. & LENCIONI, R. 2016. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol*, 65, 1140-1147.
- MARRERO, J. A., SU, G. L., WEI, W., EMICK, D., CONJEEVARAM, H. S., FONTANA, R. J. & LOK, A. S. 2003. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*, 37, 1114-21.
- MATERNE, R., SMITH, A. M., PEETERS, F., DEHOUX, J. P., KEYEUX, A., HORSMANS, Y. & VAN BEERS, B. E. 2002. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med*, 47, 135-42.
- MITCHELL, D. G., BRUIX, J., SHERMAN, M. & SIRLIN, C. B. 2015. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*, 61, 1056-65.
- MITTAL, S. & EL-SERAG, H. B. 2013. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*, 47 Suppl, S2-6.
- MONTELLA, L., ADDEO, R., CENNAMO, G., VINCENZI, B., PALMIERI, R., SPERLONGANO, P., SPERLONGANO, R., IODICE, P., RUSSO, P. & DEL PRETE, S. 2013. Sorafenib in elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma: a case series. *Oncology*, 84, 265-72.
- MOORE, M., HIRTE, H. W., SIU, L., OZA, A., HOTTE, S. J., PETRENCIUC, O., CIHON, F., LATHIA, C. & SCHWARTZ, B. 2005. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol*, 16, 1688-94.
- MORIMOTO, M., NUMATA, K., KONDO, M., HIDAKA, H., TAKADA, J., SHIBUYA, A., KOBAYASHI, S., OHKAWA, S., OKUSE, C., MORITA, S., TAGURI, M. & TANAKA, K. 2011. Higher discontinuation and lower survival rates are likely in elderly Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. *Hepatol Res*, 41, 296-302.
- NAKAO, K. & ICHIKAWA, T. 2013. Recent topics on alpha-fetoprotein. *Hepatol Res*, 43, 820-5.
- NAKAZAWA, T., HIDAKA, H., TAKADA, J., OKUWAKI, Y., TANAKA, Y., WATANABE, M., SHIBUYA, A., MINAMINO, T., KOKUBU, S. & KOIZUMI, W. 2013. Early increase in alpha-fetoprotein for predicting unfavorable clinical outcomes in patients with advanced

- hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 683-9.
- NAULT, J. C. 2014. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28, 937-47.
- NISHIKAWA, H., TAKEDA, H., TSUCHIYA, K., JOKO, K., OGAWA, C., TANIGUCHI, H., ORITO, E., UCHIDA, Y., OSAKI, Y. & IZUMI, N. 2014. Sorafenib Therapy for BCLC Stage B/C Hepatocellular Carcinoma; Clinical Outcome and Safety in Aged Patients: A Multicenter Study in Japan. *J Cancer*, 5, 499-509.
- OKEN, M. M., CREECH, R. H., TORMEY, D. C., HORTON, J., DAVIS, T. E., MCFADDEN, E. T. & CARBONE, P. P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-55.
- OMATA, M., LESMANA, L. A., TATEISHI, R., CHEN, P. J., LIN, S. M., YOSHIDA, H., KUDO, M., LEE, J. M., CHOI, B. I., POON, R. T., SHIINA, S., CHENG, A. L., JIA, J. D., OBI, S., HAN, K. H., JAFRI, W., CHOW, P., LIM, S. G., CHAWLA, Y. K., BUDIHUSODO, U., GANI, R. A., LESMANA, C. R., PUTRANTO, T. A., LIAW, Y. F. & SARIN, S. K. 2010. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*, 4, 439-74.
- PENG, S. Y., CHEN, W. J., LAI, P. L., JENG, Y. M., SHEU, J. C. & HSU, H. C. 2004. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *Int J Cancer*, 112, 44-50.
- PERSONENI, N., BOZZARELLI, S., PRESSIANI, T., RIMASSA, L., TRONCONI, M. C., SCLAFANI, F., CARNAGHI, C., PEDICINI, V., GIORDANO, L. & SANTORO, A. 2012. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 57, 101-7.
- PETRICK, J. L., BRAUNLIN, M., LAVERSANNE, M., VALERY, P. C., BRAY, F. & MCGLYNN, K. A. 2016. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer*, 139, 1534-45.
- PIONTEK P., B. M., ZENDER L., MALEK N., PLENTZ R. 2016. Datenanalyse des Therapieverlaufs von älteren vs. jüngeren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Sorafenib® Therapie. *Der Internist*, 57, 62.
- POCHA, C., KOLLY, P. & DUFOUR, J. F. 2015. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: A Problem of Growing Magnitude. *Semin Liver Dis*, 35, 304-17.
- POGGI, G., TOSORATTI, N., MONTAGNA, B. & PICCHI, C. 2015. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 7, 2578-89.
- ROBERT KOCH-INSTITUT, Z. F. K. I. R. K.-I. 2016a. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. In: ABBILDUNG 2.13.A3 ALTERSSTANDARDISIERTE NEUERKRANKUNGSRATEN FÜR LEBERKREBS (ICD-10 C22), D. A. R., NACH SUBTYP UND GESCHLECHT, 1999-2013 (ed.).
- ROBERT KOCH-INSTITUT, Z. F. K. I. R. K.-I. B. Z. K. I. D. 2016b. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. In: ABBILDUNG 2.13.T1, E. K. F. L., (C22), DEUTSCHLAND, 2013; ZUM VERGLEICH AUSGEWÄHLTE ERGEBNISSE FÜR DIE EUROPÄISCHE UNION (EU), 2012 (INZIDENZ) BZW. 2013 (MORTALITÄT) (ed.).
- SAUZAY, C., PETIT, A., BOURGEOIS, A. M., BARBARE, J. C., CHAUFFERT, B., GALMICHE, A. & HOUSSINON, A. 2016. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*, 463, 39-44.
- SCHIEVING, J. H., DE VRIES, M., VAN VUGT, J. M., WEEMAES, C., VAN DEUREN, M., NICOLAI, J., WEVERS, R. A. & WILLEMSSEN, M. A. 2014. Alpha-fetoprotein, a fascinating protein and biomarker in neurology. *Eur J Paediatr Neurol*, 18, 243-8.

- SCHRAML, C., KAUFMANN, S., REMPP, H., SYHA, R., KETELSEN, D., NOTOHAMIPRODJO, M. & NIKOLAOU, K. 2015. Imaging of HCC-Current State of the Art. *Diagnostics (Basel)*, 5, 513-45.
- SCHWARZ J., B. E. H., KELLER M., DE SIMONI C., SEIDMAN S., WESTPHALEN A. 2016. *Methodenberatung Universität Zuerich* [Online]. Schwarz J., Bruderer Enzler H., Available: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de.html> (Zugriff 10.07.2018) [Accessed July 7, 2018 2018].
- SEMELA, D. & DUFOUR, J. F. 2004. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 41, 864-80.
- SEMRAD, T. J., GANDARA, D. R. & LARA, P. N., JR. 2011. Enhancing the clinical activity of sorafenib through dose escalation: rationale and current experience. *Ther Adv Med Oncol*, 3, 95-100.
- SHERMAN, M. 2010. The radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 105, 610-2.
- SINGAL, A., VOLK, M. L., WALJEE, A., SALGIA, R., HIGGINS, P., ROGERS, M. A. & MARRERO, J. A. 2009. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 30, 37-47.
- SONG, P. P., XIA, J. F., INAGAKI, Y., HASEGAWA, K., SAKAMOTO, Y., KOKUDO, N. & TANG, W. 2016. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 22, 262-74.
- STARLEY, B. Q., CALCAGNO, C. J. & HARRISON, S. A. 2010. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*, 51, 1820-32.
- STRUMBERG, D., CLARK, J. W., AWADA, A., MOORE, M. J., RICHLI, H., HENDLISZ, A., HIRTE, H. W., EDER, J. P., LENZ, H. J. & SCHWARTZ, B. 2007. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*, 12, 426-37.
- STRUMBERG, D., RICHLI, H., HILGER, R. A., SCHLEUCHER, N., KORFEE, S., TEWES, M., FAGHIH, M., BRENDEL, E., VOLIOTIS, D., HAASE, C. G., SCHWARTZ, B., AWADA, A., VOIGTMANN, R., SCHEULEN, M. E. & SEEBER, S. 2005. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol*, 23, 965-72.
- TAKEDA, H., NISHIKAWA, H., IGUCHI, E., OHARA, Y., SAKAMOTO, A., HATAMARU, K., HENMI, S., SAITO, S., NASU, A., KOMEKADO, H., KITA, R., KIMURA, T. & OSAKI, Y. 2013. Impact of pretreatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Mol Clin Oncol*, 1, 241-248.
- THERASSE, P., ARBUCK, S. G., EISENHAUER, E. A., WANDERS, J., KAPLAN, R. S., RUBINSTEIN, L., VERWEIJ, J., VAN GLABBEKE, M., VAN OOSTEROM, A. T., CHRISTIAN, M. C. & GWYTHYER, S. G. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92, 205-16.
- TORINO, F., CORSELLO, S. M., LONGO, R., BARNABEI, A. & GASPARINI, G. 2009. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 6, 219-28.
- TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J. & JEMAL, A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65, 87-108.
- USA.GOV, U. S. D. O. H. A. H. S. N. I. O. H. N. C. I. Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm [Accessed].

- VILANA, R., FORNER, A., BIANCHI, L., GARCIA-CRIADO, A., RIMOLA, J., DE LOPE, C. R., REIG, M., AYUSO, C., BRU, C. & BRUIX, J. 2010. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology*, 51, 2020-9.
- WALKO, C. M. & GRANDE, C. 2014. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. *Semin Oncol*, 41 Suppl 2, S17-28.
- WILHELM, S. M., CARTER, C., TANG, L., WILKIE, D., MCNABOLA, A., RONG, H., CHEN, C., ZHANG, X., VINCENT, P., MCHUGH, M., CAO, Y., SHUJATH, J., GAWLAK, S., EVELEIGH, D., ROWLEY, B., LIU, L., ADNANE, L., LYNCH, M., AUCLAIR, D., TAYLOR, I., GEDRICH, R., VOZNESENSKY, A., RIEDL, B., POST, L. E., BOLLAG, G. & TRAIL, P. A. 2004. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*, 64, 7099-109.
- WOERNS, M. L., T.; PLENTZ, RR.; SCHUETTE, K. 2015. Sorafenib, Praxisempfehlung fuer optimale Therapieerfolge beim hepatozellulaeren Karzinom (HCC). *Thieme Praxis Report*. 03/2015 ed. Stuttgart, New York.
- WONG, H., TANG, Y. F., YAO, T. J., CHIU, J., LEUNG, R., CHAN, P., CHEUNG, T. T., CHAN, A. C., PANG, R. W., POON, R., FAN, S. T. & YAU, T. 2011. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologist*, 16, 1721-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, I. A. F. R. O. C., GLOBOCAN 2012: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AN PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012,. *Liver Cancer, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Zugriff 23.06.2018) [Accessed June 23, 2018 201].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, I. A. F. R. O. C., GLOBOCAN 2012: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AN PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012, . *Estimated age-standardised incidence and mortality rates: both sexes* [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (Zugriff 23.06.2018) [Accessed June 23, 2018 2019].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, I. A. F. R. O. C., GLOBOCAN 2012: ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AN PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012, . *Incidence/Mortality > Dual multi-bar chart: cancers/populations by sex, both sexes, numbers, all ages* [Online]. Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_dev_sel.aspx (Zugriff 23.06.2018) [Accessed June 23, 2018 201].
- YAMAMOTO, T., HIROHASHI, K., KANEDA, K., IKEBE, T., MIKAMI, S., UENISHI, T., KANAZAWA, A., TAKEMURA, S., SHUTO, T., TANAKA, H., KUBO, S., SAKURAI, M. & KINOSHITA, H. 2001. Relationship of the microvascular type to the tumor size, arterialization and dedifferentiation of human hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res*, 92, 1207-13.
- YOPP, A. C., SCHWARTZ, L. H., KEMENY, N., GULTEKIN, D. H., GONEN, M., BAMBOAT, Z., SHIA, J., HAVILAND, D., D'ANGELICA, M. I., FONG, Y., DEMATTEO, R. P., ALLEN, P. J. & JARNAGIN, W. R. 2011. Antiangiogenic therapy for primary liver cancer: correlation of changes in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with tissue hypoxia markers and clinical response. *Ann Surg Oncol*, 18, 2192-9.
- ZUGAZAGOITIA, J., MANZANO, A., SASTRE, J., LADERO, J. M., PUENTE, J. & DIAZ-RUBIO, E. 2013. Sorafenib for non-selected patient population with advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data according to liver function. *Clin Transl Oncol*, 15, 146-53.

ZWIENER, I., BLETTNER, M. & HOMMEL, G. 2011. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 108, 163-9.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. R. R. Plentz, Klinikdirektor der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Onkologie, Diabetologie), Klinikum Bremen-Nord, durchgeführt. Die Recherche und Erhebung von Daten, wurde von mir selbstständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Selbststudium und Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, dieses Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine anderen Quellen, als die von mir angegebenen, verwendet zu haben.

Tübingen, 23.07.2018

Pascal Piontek

9 Veröffentlichungen

Piontek P, Bitzer M, Zender L, Malek N, Plentz R.

Datenanalyse des Therapieverlaufs von älteren vs. jüngeren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Sorafenib® Therapie.

In: 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) 2016, Mannheim. Internist Suppl.1,2016;57:62 Abstract# P116.

Piontek P, Bitzer M, Zender L, Malek N, Plentz R.

Therapieanalyse von jüngeren vs. älteren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Sorafenib® Therapie.

In: Viszeralmedizin 2016, Hamburg, Kongress der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS). Abstract# KV301.

10 Danksagungen

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Nisar P. Malek für die Möglichkeit, meine Promotion am Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik I, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, durchführen zu können.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Professor Dr. R. R. Plentz aussprechen, der meine Arbeit von Beginn an mit großem Engagement und Kompetenz begleitet hat, der zu jeder Zeit ein offenes und geduldiges Ohr für meine Anliegen hatte und mir mit seiner konstruktiven Kritik wichtige Impulse bei der Durchführung dieser Studie gegeben hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich beim Institut für Biometrie der Universität Tübingen für die hilfreichen Einführungsveranstaltung in die Statistik-Software SPSS und die freundliche und geduldige Beratung.

Schließlich bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und Verwandtschaft, ganz besonders bei meinen Eltern, die mir das spannende Medizinstudium ermöglicht haben und mich bei meiner Ausbildung und in jeder Phase meiner Promotion immer unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt auch meiner Schwester Julia Schöller, sowie Herrn Dr. Martin Breitkopf und Frau Dr. Tanja Zitzelsberger, die mir immer wieder mit gutem Rat zur Seite gestanden haben.