

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Sorafenib in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation
bei fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom: eine
retrospektive Studie an drei deutschen Leberzentren**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Markus Göller
aus Fürth

Frankfurt am Main, 2015

I INHALTSVERZEICHNIS.....	I-III
II ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV-V
III TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
IV ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII-VIII
1 EINLEITUNG MIT ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG.....	1
2 GRUNDLAGEN ZUM HEPATOZELLULÄREN KARZINOM (HCC)	2
2.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	2
2.2 Hepatokarzinogenese und klinische Manifestation.....	3
2.3 Stadieneinteilung und Prognose.....	4
2.4 Diagnostik des HCC.....	6
2.4.1 Früherkennungsuntersuchungen.....	7
2.4.2 Bildgebende Verfahren zum Nachweis des HCC.....	7
2.5 Behandlungsmöglichkeiten des HCC im Stadium BCLC C.....	8
2.5.1 Selektive interne Radiotherapie (SIRT).....	9
2.5.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE).....	10
2.5.2.1 Indikation und Nutzen der TACE.....	10
2.5.2.2 Wirkung und Nebenwirkung der TACE.....	11
2.5.3 Indikation und Nutzen der systemischen Therapie mit Sorafenib.....	12
2.5.3.1 Nebenwirkungen von Sorafenib.....	13
3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	14
3.1 Studiendesign und Definition der Endpunkte.....	14

3.2	Datenerfassung und Ein- bzw. Ausschlusskriterien.....	15
3.3	Klassifikation von Tumorstadium und Leberfunktion mittels Child-Pugh-Score, ECOG-Performance Status, BCLC- und CLIP-Score	17
3.4	Behandlungsprotokoll zum Einsatz der TACE	21
3.5	Behandlungsprotokoll zum Einsatz von Sorafenib	25
3.6	Behandlungsprotokoll zum Einsatz von TACE in Kombination mit Sorafenib	26
3.7	Radiologisches Follow-up des Patientenkollektivs.....	27
3.8	Statistische Auswertung	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	Patientenkollektiv und dessen Eigenschaften.....	31
4.1.1	Ethnizität, Geschlechts- und Altersverteilung.....	32
4.1.2	Ätiologie des HCC.....	33
4.1.3	Tumorstadium und Leberfunktion zu Beginn der Therapie.....	34
4.1.4	Anzahl an TACE-Sitzungen und Dosierung von Sorafenib im Therapieverlauf.....	36
4.2	Primärer Endpunkt: Die Überlebenszeit.....	36
4.3	Sekundäre Endpunkte	38
4.3.1	Radiologisches Ansprechen.....	38
4.3.2	Verträglichkeit der Therapie.....	40
4.3.3	Analyse der kategorialen Einflussfaktoren der Überlebenszeit.....	43
4.3.3.1	Univariate Analyse.....	43
4.3.3.2	Multivariate Analyse.....	49
5	DISKUSSION	51

5.1 Diskussion der Methoden und Datenerhebung	51
5.2 Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.2.1 Patientenkollektiv und dessen Eigenschaften.....	54
5.2.2 Nutzen von Sorafenib im BCLC Stadium C.....	54
5.2.3 Nutzen von TACE im BCLC Stadium C.....	57
5.2.4 Nutzen von TACE versus Sorafenib im BCLC Stadium C.....	60
5.2.5 Nutzen von Sorafenib in Kombination mit TACE im BCLC Stadium C.....	61
5.2.6 Nutzen von Kombinationstherapie versus TACE im BCLC Stadium C.....	65
5.2.7 Nutzen von Kombinationstherapie versus Sorafenib im BCLC Stadium C.....	68
5.2.8 Diskussion der Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.....	71
5.2.9 Schlussfolgerung.....	74
5.2.10 Neue Therapieansätze und Ausblick in die Zukunft.....	74
6 ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	76
6.1 Zusammenfassung.....	76
6.2 Summary.....	78
7 LITERATURVERZEICHNIS	80
8 EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN UND VORTRÄGE	102
9 LEBENSLAUF	106
10 DANKSAGUNG	107
11 SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	108