

ARNDT WEINMANN, MARCUS A. WÖRNS, PETER R. GALLE, MAINZ

Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC

Mit Sorafenib steht erstmals eine systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC mit nachgewiesener Verlängerung des Überlebens zur Verfügung. Durch die orale Therapie können die Patienten die Therapie ohne häufige ambulante oder stationäre Termine durchführen. Die Nebenwirkungen sind in der Mehrzahl leichtgradig und durch Dosismodifikationen, Therapiepausen oder symptomatische Behandlung zu managen.

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der sechsthäufigste Tumor und die dritthäufigste tumorassoziierte Todesursache. Das Vorliegen einer Leberzirrhose stellt per se den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung eines HCC dar, wobei das Risiko in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Lebererkrankung variiert. Das HCC hat aufgrund des endemischen Auftretens der Hepatitis B Virus (HBV) Infektion eine hohe Prävalenz in Asien und Afrika. In Japan und den westlichen Industrienationen steigt die Inzidenz aufgrund der Verbreitung der Hepatitis C Virusinfektion in den letzten Jahren kontinuierlich an. Darüber hinaus spielen

etiologisch die nutritiv-toxische Leberzirrhose sowie die Zunahme der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) eine entscheidende Rolle.

NUR JEDER 3. KURATIV BEHANDELBAR

Der häufig zur Klassifikation des HCC genutzte Barcelona Liver Cancer Clinic (BCLC)-Score gibt über seine algorithmische Komponente Auskunft über die anzustrebende Therapie in Abhängigkeit von Tumorstadium, Leberfunktion und Allgemeinzustand (Abb. 1). Da der Tumor häufig erst in einem späten Stadium diagnostiziert wird, steht lediglich für ca. 30% der Patienten bei Erstdiagnose ein poten-

Molekulare Hepatokarzinogenese

Die molekulare Hepatokarzinogenese ist von einer hohen Komplexität geprägt, jedoch werden bestimmte Signalwege als besonders relevant für die Entstehung und Progression des HCC angesehen. Neben intrazellulären Signalwegen wie dem MAP-Kinase Signalweg bestehend aus den zentralen Komponenten Ras/Raf/MEK/ERK werden die Rezeptortyrosinkinasen bestimmter Wachstums- und Angiogenesefaktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor), PDGF (platelet derived growth factor) oder EGF (epidermal growth factor) als ideale Ziele dieser zielgerichteten Therapie (targeted therapy) angesehen. Im Zentrum des klinischen Interesses stehen daher vor allem Substanzen, die über diese Angriffspunkte in die Proliferation und Neoangiogenese des HCC eingreifen können.

tiell kuratives Verfahren (Resektion, Lebertransplantation, Radiofrequenzablation) zur Verfügung. Palliative Therapiekonzepte wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) kommen für Patienten mit multifokalem Tumorwachstum in Frage, wobei sich ein Überlebensvorteil nur bei asymptomatischen Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion und fehlender Pfortaderthrombose gezeigt hat. Bei Patienten mit lokal weit fortgeschrittener Tumorerkrankung mit Gefäßinfiltration und insbesondere beim Vorliegen einer extrahepatischen Manifestation hat keine der in den letzten Jahren im Rahmen einer systemischen Chemotherapie eingesetzten Substanzen – alleine oder als Kombinationstherapie – höhere Ansprechraten als 25% bzw. einen Überlebensvorteil bei nicht zu unterschätzendem Nebenwirkungsprofil gezeigt. Dies liegt einerseits an der ausgeprägten Resistenz des HCC gegenüber zytotoxischen Substanzen, wie sie z.B. über das multidrug

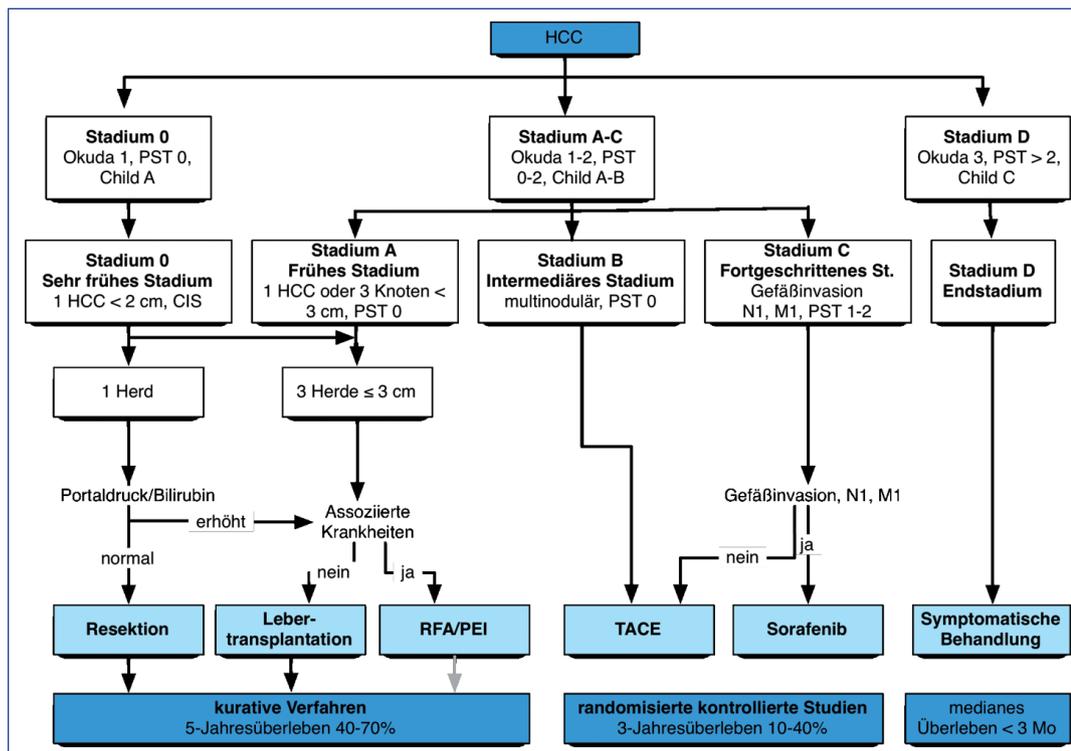


Abb. 1: Der BCLC Score¹

resistance protein (MDR1) vermittelt wird, und zum anderen an der im Regelfall zugrunde liegenden Leberzirrhose, die ihrerseits mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist und aufgrund der eingeschränkten hepatischen Reserve die Aggressivität der Therapie limitiert. Trotz häufigem Einsatz von Substanzen wie Doxorubicin oder Cisplatin muss festgestellt werden, dass es bis vor kurzem keine etablierte Standardtherapie des fortgeschrittenen HCC gab. Ein besseres Verständnis der molekularen Hepatokarzinogenese hat in den letzten Jahren jedoch neue Therapieansätze ermöglicht.

DER MULTIKINASE-INHIBITOR SORAFENIB

Sorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der neben intrazellulären Kinasen (Raf-1/B-Raf) verschiedene Rezeptortyrosinkinasen inhibiert, wobei insbesondere die Hemmung von VEGFR-2/-3 und PDGFR-β von entscheidender Bedeutung sind. Damit werden sowohl Signalwege im Tumor mit dem Ergebnis einer gesteigerten Apoptose als auch in der genetisch stabilen Endothelzelle blockiert.

Im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 137 Patienten konnte durch den Einsatz von Sorafenib das ermutigende Ergebnis eines medianen Gesamtüberlebens von 9,2 Monaten bei fortgeschrittenem HCC erreicht werden.

DIE SHARP-STUDIE

Im Jahr 2007 wurden die Ergebnisse der SHARP-Studie (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial) im New England Journal of Medicine publiziert.² Die Studie untersuchte den Einsatz von Sorafenib bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Um einen Konfounder-Effekt der zugrundeliegenden Leberzirrhose auszuschließen, sahen die Einschlusskriterien eine Limitierung auf Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A vor. Insgesamt wurden 602 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 299 in der

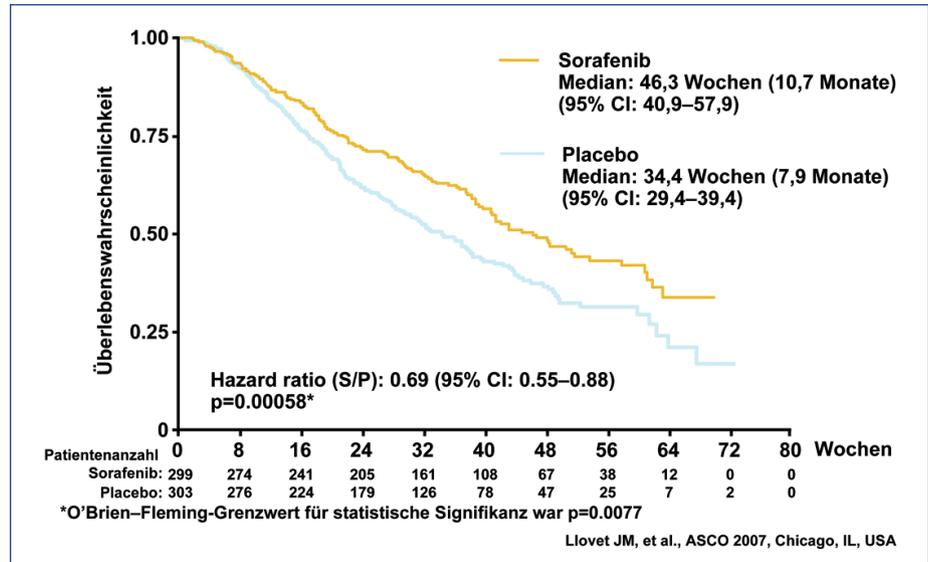


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der SHARP-Studie²

Verumgruppe. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens um 2,8 Monate (10,7 Monate mit Sorafenib vs. 7,9 Monate mit Placebo, p=0,0077, HR 0,69). Auch die Zeit bis zur Tumorprogression hatte sich fast verdoppelt (5,5 Monate mit Sorafenib vs. 2,8 Monate mit Placebo). Durch diese Studie konnte erstmals eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei einer systemischen Therapie des HCC demonstriert werden. Aufgrund der Daten wurde Sorafenib von der FDA und der EMEA Ende 2007 für die Therapie des HCC zugelassen.

NEBENWIRKUNGEN DER SORAFENIB-THERAPIE

Insgesamt waren Therapie-assoziierte Nebenwirkungen in der SHARP-Studie häufig, die Rate über alle Schweregrade betrug 80% in der Sorafenib-Gruppe versus 52% in der Placebo-Gruppe. Die meisten Nebenwirkungen waren jedoch vom Schweregrad 1 oder 2 und waren mit symptomatischer Behandlung zu bewältigen. Bei den Grad 3 Nebenwirkungen dominierten Diarrhoen (8%), das Hand-Fuß-Syndrom (8%), eine arterielle Hypertonie sowie abdominelle Schmerzen (2%). Aufgrund von Nebenwirkungen musste bei 26% eine Dosisreduktion bzw. bei 44%

eine Behandlungsunterbrechung durchgeführt werden, letztendlich musste jedoch bei lediglich 10% der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden.

THERAPIE BEI FORTGESCHRITTENER LEBERZIRRHOSE

Im Rahmen der SHARP-Studie wurde das verbesserte Gesamtüberleben durch die Sorafenib-Therapie nur bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh (CP) A nachgewiesen. Die Zulassung der Substanz enthält dagegen keine Einschränkung in Bezug auf die Leberfunktion.

In der Mehrzahl der Fälle haben HCC-Patienten mit einer extrahepatischen Manifestation auch eine fortgeschrittene Leberzirrhose. Im klinischen Alltag stellt sich damit die Frage, ob eine Sorafenibtherapie auch bei diesen Patienten einen Benefit bringt.

DATEN BEI CHILD-PUGH B

Einige Studien mit kleinen Patientenzahlen haben diese Frage untersucht. Von Abou-Alfa wurden 2008 auf der Tagung der American Society of Clinical Oncology die Ergebnisse der CP-B-Patienten aus der Phase-II-Studie von Sorafenib vorgestellt.³ Die beobachteten Toxizitäten der 38 Patienten waren bei Fatigue, Hand-Fuß-Syn-

	Abou-Alfa ³	Wörns ⁵	Pinter ⁴
CP A, keine Zirrhose	9,4 Monate	7,2 Monate	8,3 Monate (medianes Follow-up)
CP B	3,3 Monate	3,3 Monate	4,3 Monate
CP C		3,4 Monate	1,5 Monate

Tab. 1: Medianes Überleben von HCC Patienten mit HCC in Abhängigkeit vom Child-Pugh Stadium

drom und Diarrhoe vergleichbar mit denen der CP-A-Patienten. Im Gegensatz dazu waren leberassoziierte Nebenwirkungen wie Hyperbilirubinämie, Encephalopathie und Aszites deutlich häufiger, wobei eine Abgrenzung zwischen einer Therapie Nebenwirkung und einer Verschlechterung der Leberfunktion nicht eindeutig möglich war. Therapieunterbrechungen oder Dosismodifikationen waren bei CP-B-Patienten nicht häufiger notwendig als bei CP-A-Patienten. Es konnte nur eine deutlich kürzere Therapiedauer der CP-B-Patienten von 12,9 Wochen im Vergleich zur CP-A-Gruppe mit 24,9 Wochen erreicht werden. Auch die Überlebenszeit der CP-B-Patienten war mit 3,3 Monaten gegenüber 9,4 Monaten deutlich reduziert.

WEITERE STUDIEN

In einer Studie aus Mainz wurden insgesamt 34 Patienten retrospektiv analysiert. 15 Patienten wiesen keine Zirrhose oder eine Leberzirrhose im Stadium CP A, 15 Patienten ein Stadium CP B und 4 Patienten ein Stadium CP C auf. Wie bei Abou-Alfa zeigten sich deutlich mehr Leberdysfunktionen in der Gruppe der CP B und CP C-Patienten und es fanden sich erneut deutliche Unterschiede im Überleben mit 7,2 Monate bei CP A, beziehungsweise 3,3 und 3,4 Monate bei CP B und CP C.

In der bislang umfangreichsten Studie von Pinter et al.⁴ wurden 59 mit Sorafenib behandelte Patienten untersucht, davon 23 mit Leberzirrhose CP B und 10 mit CP C. Es zeigte sich ein medianes Follow-up von 8,3 Monaten bei CP A Patienten und ein medianes Überleben von 4,3 Monaten bei CP B und nur 1,5 Monaten bei CP C.

Insgesamt traten vergleichsweise wenige Nebenwirkungen auf, wobei die CP B/C-Gruppe vermehrt Grad 3 und 4-Nebenwirkungen aufwies.

Die bislang vorliegenden Überlebensdaten von Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionseinschränkung und Sorafenib-Therapie sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

CHILD-PUGH C

Der Einsatz von Sorafenib bei Leberzirrhose im Stadium CP C erscheint aufgrund der schlechten Prognose der zugrundeliegenden Lebererkrankung nicht gerechtfertigt. Patienten im Stadium CP B mit 7 Punkten und nur leicht erhöhten Bilirubinwerten, gutem Allgemeinzustand ohne Aszites könnten eine Untergruppe darstellen, die ebenfalls von der Therapie profitiert. Eine individuelle Risikoabschätzung und Aufklärung des Patienten ist in jedem Fall notwendig. ■

Arndt Weinmann, Marcus A. Wörns, Peter R. Galle

HCC Ambulanz der I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1 · 55131 Mainz
Telefon: 06131-17-6863
E-Mail: galle@uni-mainz.de

¹ Llovet, J.M. and J. Bruix, Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008. 48(4): p. 1312-27.

² Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.

³ Abou-Alfa, G., et al., Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol*, 2008. 26 (May 20 suppl): abstr 4518.

⁴ Pinter, M., et al., Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma from Mild to Advanced Stage Liver Cirrhosis. *Oncologist*, 2009. 14(1): p. 70-76.

⁵ Wörns, M.A., et al., Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in Consideration of Concomitant Stage of Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 2009.

Impressum

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Thomas Berg, Berlin
Prof. Wolfram Gerlich, Gießen
Prof. Michael Manns, Hannover
Prof. Jürgen Rockstroh, Bonn
Prof. Michael Roggendorf, Essen
Prof. Hans L. Tillmann, Leipzig
Prof. Stefan Zeuzern, Homburg/Saar

Chefredaktion

Dr. Ramona Pauli
Berg-Isel-Str. 14a · 81547 München
redaktion@hepatitisandmore.de

Graphische Gestaltung

Renate Ziegler, Vaterstetten

Internet

www.hepatitisandmore.de

Anzeigenverwaltung

Tel.: 0 89 - 64 91 92 20

Druck

awi-printmedien, München

Erscheinungsweise

zweimal jährlich

Bezugsbedingungen

Einzelpreis: 12,- € zzgl. Versandkosten
Jahresabonnement: 20,- €
inkl. MwSt. und Versandkosten
Abonnements müssen drei Monate vor Jahresende gekündigt werden.

Bankverbindung

andmore-Media GmbH
VR Bank München Land
BLZ 701 664 86 • Kto-Nr. 246 484

Copyright

ISSN: 1863-1908

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikationsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Wiedergabe, auch auszugsweise, nur nach Genehmigung durch den Verlag und mit Angabe der Quelle.

Herausgeber

Dr. med. Ramona Pauli, Taufkirchen

Hinweis

Die Textinhalte geben die Autorenmeinung wieder und stimmen nicht zwangsläufig mit der Meinung des Herausgebers bzw. des wissenschaftlichen Beirates überein. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren. Für die Richtigkeit der wissenschaftlichen Beiträge sind die Autoren verantwortlich. Der Leser wird darauf hingewiesen, Handlungsweisungen und Dosisrichtlinien kritisch zu überprüfen, der Herausgeber übernimmt keine Verantwortung.