

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Aktuelles: Kombinierte
Vorgangsweise beim hepatozellulären
Karzinom (HCC): Ein neues
Behandlungskonzept bei nicht
resezierbarer Erkrankung**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (1), 25-27

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Kombinierte Vorgangsweise beim hepatozellulären Karzinom (HCC): Ein neues Behandlungskonzept bei nicht resezierbarer Erkrankung

H. Baminger

■ Einleitung

Abhängig von der Tumorlast, der Leberfunktion und dem Allgemeinzustand des Patienten wird das hepatozelluläre Karzinom (HCC) chirurgisch, lokoregionär, mittels systemischer Therapie oder palliativ behandelt. Bei den meisten Patienten erfolgt die Diagnose in einem Stadium, in welchem eine lokale Therapie die Therapie der Wahl ist. Jüngst wurde festgestellt, dass der Multikinasehemmer Sorafenib das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem HCC verlängert und die Leberfunktion erhält.

Das Leberzellkarzinom ist weltweit der sechsthäufigste Tumor und stellt die bei Weitem häufigste Form von Leberkrebs dar. In der westlichen Hemisphäre beträgt die Inzidenz 2,4–3,6 Fälle pro 100.000 Einwohner und führt unbehandelt durchschnittlich nach 15,2 Monaten zum Tod.

Nach der Diagnose ist die Behandlung von der Tumorlast und der verbliebenen Leberfunktion abhängig [1]. Man unterscheidet drei Stadien des Leberzellkarzinoms, wobei die frühen Stadien (Child-Pugh A und B) durch kleine Herde und eine erhaltene Leberfunktion gekennzeichnet sind. Das Behandlungsziel in diesen Stadien ist die Heilung, die Basisbehandlung ist der chirurgische Eingriff (Resektion oder Lebertransplantation). Ist eine Operation nicht möglich, stehen z. B. perkutane Alkoholinstillation (PEI) oder Radiofrequenzablation (RFA) als Behandlungsmethoden zur Verfügung. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Child-Pugh C) ist nur mehr eine unterstützende Behandlung möglich.

Zwischen dem frühen Stadium und der fortgeschrittenen Erkrankung gibt es Patienten, bei welchen das Behandlungskonzept auf eine Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitiger Erhaltung der Lebensqualität abzielt. Die Behandlungsmöglichkeiten für dieses Zwischenstadium sind beschränkt: Die systemische Chemotherapie mit herkömmlichen Medikamenten zeigte wenig bis gar keine Erfolge. Die Wirkung von PEI und RFA nahm mit zunehmender Tumorgroße ab, diese Methoden sind daher auch nicht ideal. Bei kleinen Läsionen schienen die transarterielle (Chemo-) Embolisation und die TACE der PEI und der RFA überlegen und waren daher das Mittel der Wahl.

Bei randomisierten vergleichenden Untersuchungen mit symptomatischen Behandlungen zeigte zuerst TACE einen Überlebensvorteil beim nicht resezierbaren HCC [2]. Die zweite Behandlungsmethode, die in einer vergleichenden Untersuchung eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben hatte, war die systemische Behandlung mit Sorafenib – einem

Multikinasehemmer mit antiangiogener und antiproliferativer Wirkung [3].

■ Behandlungsmöglichkeiten bei nicht resezierbarem HCC

Wie bereits erwähnt, führten zwei Behandlungsmethoden in randomisierten placebokontrollierten Studien bei ausgewählten Patienten zu Überlebensvorteilen:

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Verschiedene Chemotherapeutika werden bei der TACE genutzt. Doxorubicin und Cisplatin sind die am häufigsten verwendeten. Während sich in ersten Vergleichsstudien mit Doxorubicin- und Cisplatin-TACE kein Nutzen der interventionellen Behandlung zeigte, zeigte sich bei zwei weiteren randomisierten Studien ein relevanter Vorteil [2]. Eine Metaanalyse favorisierte die interventionelle Behandlung mittels TACE, wobei bei der Auswertung auch TAE-Behandlungen inkludiert waren [4]. Für TACE wurde übrigens nie eine Überlegenheit gegenüber TAE gezeigt. Eine neuere Studie zeigt auch keinen Vorteil von TACE plus Tamoxifen gegenüber Tamoxifen alleine. Insgesamt kann TACE als Mittel der Wahl bei der lokalen Behandlung des nicht resezierbaren HCC diskutiert werden. Da in jenen beiden Studien, in welchen ein signifikanter Vorteil für ein transarterielles Verfahren gezeigt wurde, TACE verwendet wurde, sollte man überlegen, ob nicht TACE in Kombination mit einem systemischen Wirkstoff zu verwenden wäre. In diese beiden Studien (jeweils Vergleich TACE mit symptomatischer Behandlung) wurden nur Patienten mit nicht resezierbarer Erkrankung und erhaltener Leberfunktion einbezogen. In beiden Studien wurde ein Gelatine-Schwamm-Gemisch und Lipiodol plus Doxorubicin bzw. Cisplatin als chemoembolisierender Wirkstoff verwendet. Der primäre Endpunkt war das Überleben und TACE zeigte dabei jeweils einen signifikanten Überlebensvorteil.

Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Multikinasehemmer, der die Proliferation der Tumorzellen durch die Wirkung auf den Raf/MEK/ERK-Signalweg auf Ebene der Raf-Kinasen blockiert, und darüber hinaus antiangiogen durch Hemmung der VEGFR- und der PDGFR-beta-Tyrosinkinasen wirkt [5]. Beim HCC steht die Aktivierung des Raf-Signalwegs zusammen mit hohen VEGF-Spiegeln im Zusammenhang mit verstärktem Tumorwachstum und -überleben durch Verhinderung der Apoptose. Bislang wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Sorafenib (2x 400 mg/die) präsentiert [3], in welcher nur Child-Pugh A-Patienten mit nicht resezierbarem HCC in-

kludiert waren. Das mediane Überleben betrug 10,7 Monate unter Sorafenib und 7,9 Monate in der Placebogruppe.

■ Rationale für die Kombination lokaler und systemischer Behandlungen bei nicht resezierbarem HCC

Es gibt viele Argumente für eine Kombination eines antiangiogenetischen Wirkstoffs mit einer lokalen Behandlung. Bei einer Größe > 2 cm wird das HCC allgemein als hypervaskulärer Tumor bezeichnet, welcher über die Leberarterie und ihre Äste versorgt wird. Eine Embolisation verursacht eine erhebliche ischämische Nekrose des Tumorgewebes, was die Rationale für die verbreitete Verwendung von TACE/TAE darstellt. Allerdings tendiert der periphere Teil des Tumors dazu, TACE/TAE zu überleben, was auf die zusätzliche Versorgung dieses Bereiches durch Diffusion aus dem umgebenden Lebergewebe zurückgeführt wird. Hypoxie regt die Proliferation der Tumorzellen an und blockiert die Apoptose. Da HCC ein hypervaskulärer Tumor ist, spielt die Angiogenese eine Schlüsselrolle bei solchen Anpassungen und in der Folge für die Tumorprogression. Bei einer Hypoxie werden IGF-2 und VEGF hochreguliert und die Überexpression steht in Verbindung mit Tumorwachstum und Invasivität des Tumors. Bedenkt man, dass es nach der Behandlung mit TACE/TAE zwischen dem zentralen nekrotischen Bereich und der überlebenden Peripherie des Tumors eine Zone mit hypoxischem Stress gibt, überrascht es nicht, dass verschiedene Wachstums- und angiogenetische Faktoren nach TACE/TAE überexprimiert sind – VEGF, BFG und IGF-2 sind vorübergehend erhöht. Diese Hochregulierung von angiogenetischen Faktoren in überlebenden Tumorzellen nach TACE kann ein kritisches Problem mit Einfluss auf das Ansprechen und die Prognose darstellen.

Abgesehen vom Einfluss auf das lokale Tumorwachstum ist die Hypoxie auch mit der Metastasenbildung verknüpft. Beim HCC wurde gezeigt, dass die Metastasenbildung signifikant mit der Rac-Aktivierung verbunden ist. Diese Rac-Aktivierung zeigt einen starken Zusammenhang mit der VEGF-Expression. Daten zeigen, dass ein erhöhter VEGF-Spiegel nach TACE die Metastasenbildung begünstigen kann, was im Übrigen auch für IGF-2 so zu sein scheint.

■ Kombination von TACE mit Sorafenib: Wie soll es gemacht werden?

Wird eine kontinuierliche antiangiogenetische Behandlung (Sorafenib) mit einer zeitlich begrenzten, aber wiederholt angewandten Behandlung (TACE) kombiniert, ergeben sich mehrere mögliche Verabreichungsschemata:

Sequenzielles Schema

Die systemische Therapie wird als adjuvante Therapie angewendet. Damit sollen einerseits neue HCC-Läsionen verhindert werden, nachdem die sichtbaren Läsionen durch die Lokaltherapie ausgemerzt wurden, und andererseits jene Tumorzellen behandelt werden, welche die lokale Behandlung überlebt haben. Der größte Nachteil dieses Schemas liegt in

der sequenziellen Anwendung der Therapien, welche eine synergistische Wirkung nicht ermöglicht. Metastasen und Tumorzellen, welche durch die lokale Behandlung nicht angegriffen werden, unterliegen bis zur Beendigung der lokalen Therapie keiner systemischen Therapie und bleiben daher längere Zeit unbehandelt. Obwohl diese Kombination der sicherste Ansatz hinsichtlich Nebenwirkungen ist, ist dieses Schema aufgrund der fehlenden synergistischen Interaktion nicht vorteilhaft.

Unterbrochenes Schema

Die Unterbrechung der antiangiogenetischen Therapie zum Zeitpunkt der lokalen Therapie könnte Komplikationen wie eine beeinträchtigte Regeneration der Leberfunktion, Abszessbildung oder Blutungen vermeiden, da es Hinweise auf die Bedeutung der Angiogenese für die Leberregeneration nach partieller Hepatektomie gibt. Bei dieser Vorgehensweise werden Komplikationen weitgehend vermieden, während es möglich ist, von Beginn an die systemische Therapie zuzuführen. Der größte Nachteil sind die Unterbrechungen selbst. Aufgrund der Halbwertszeit von Sorafenib (länger als 1 Tag) muss die Behandlung mehrere Tage vor Beginn der lokalen Behandlung abgebrochen werden [6], wodurch in dieser Zeit keine therapeutische Wirkung gegeben ist. Der Vorteil der Sicherheit dieses Schemas wird möglicherweise durch die Zeiten der mangelnden oder fehlenden systemischen Wirkung von Sorafenib aufgrund zu niedriger/fehlender Dosierung zum Nachteil.

Kontinuierliches Schema

Da das Risiko von Komplikationen bei der lokalen Behandlung in den Tagen nach der Behandlung am höchsten ist, ist in dieser Zeit eine zielgerichtete systemische Therapie am notwendigsten. Einen Tag nach TACE steigt der VEGF-Spiegel auf 160 % des Normalspiegels an. Das Ausmaß der Vaskularisierung korreliert signifikant mit dem Grad des Ansprechens auf TACE – je niedriger der VEGF-Spiegel, umso besser das Ansprechen. Bei einer systemischen Therapie gegen VEGF sollte daher das Therapeutikum unmittelbar nach der lokalen Therapie verfügbar sein. Die akute Anoxie und Hypoxie rund um die Läsionen sind ein starker Stimulus für die Produktion von Wachstumsfaktoren wie VEGF und die zielgerichtete Therapie sollte bei diesen Faktoren möglichst sofort störend eingreifen.

■ Mögliche Nebenwirkungen der diskutierten Behandlungen

Blutungen sind die wahrscheinlichsten Komplikationen, die aus dem Synergismus einer kombinierten Behandlung zu erwarten sind. Bei TACE lag die Wahrscheinlichkeit gastrointestinaler Blutungen in einer Studie bei bis zu 10 %. Beim Nierenzellkarzinom betrug die Wahrscheinlichkeit von (geringfügigen) Blutungen bei Sorafenib 15 % (und 8 % in der Kontrollgruppe). Andere Studien berichteten von geringeren Häufigkeiten sowohl bei TACE als auch bei Sorafenib [2]. Neben Blutungen waren Fieber und Bauchschmerzen andere häufige Nebenwirkungen nach TACE. In den beiden randomisierten Sorafenib-Studien waren Diarrhö, Hand-Fuß-Hautreaktion und Alopezie die häufigsten Nebenwirkungen [7].

■ Expertenkommentar [8]

Bislang wurden nur die theoretischen Anhaltspunkte für eine Kombination der lokalen mit der systemischen Therapie besprochen, was passiert aber tatsächlich bei der Anwendung?

Die diskutierten Anhaltspunkte lassen den Schluss zu, dass beim HCC die Kombination einer lokalen Therapie (TACE) mit einer gezielten systemischen Behandlung gegen die Angiogenese (Sorafenib) effektiv sein sollte, und diese Kombination ist möglicherweise dann am wirkungsvollsten, wenn die systemische Behandlung kontinuierlich durchgeführt wird.

Da die meisten Aussagen von theoretischen Annahmen abgeleitet sind, besteht die Notwendigkeit der Durchführung gut geplanter klinischer Studien, um die Sicherheit und Effizienz einer solchen Kombinationstherapie gegen HCC aufzuzeigen.

Literatur:

1. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
2. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M,

Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a

randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.

3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Girelli TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
4. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–42.
5. Wilhelm SM, 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 LE, Bollag G, Trail PA. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway

and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–109.

6. Awada A, Hendlitz A, Gil T, Bartholomew S, Mano M, de Valeriola D, Strumberg D, Brendel E, Haase CG, Schwartz B, Piccart M. 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* 2005; 92: 1855–61.
7. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
8. Strebel BM, Dufour JF. Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for nonresectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1743–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1100 Wien, August-Sigl-Straße 4/4/15

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)