

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Sorafenib beim fortgeschrittenen
hepatozellulären Karzinom**

Peck-Radosavljevic M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2007; 5 (3), 12-15

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

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

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

Sorafenib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom

M. Peck-Radosavljevic

Für das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom gab es bisher keine wirksame systemische Therapie mit entsprechend schlechter Prognose. In der soeben vorgestellten Phase-III-Studie des oralen Multikinaseinhibitors Sorafenib wurde erstmals eine hochsignifikante Überlebensverbesserung für eine systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom nachgewiesen. Diese dürfte durch die Kombination der angiogenetischen, antiproliferativen und proapoptotischen Eigenschaften von Sorafenib zu erklären sein. Sorafenib stellt damit den neuen Therapiestandard beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom ohne kurativen chirurgischen oder interventionellen Ansatz dar.

There has been no systemic therapy for advanced stage hepatocellular carcinoma with proven efficacy until now with dismal prognosis of affected individuals. Very recently in a large multinational phase-III trial, a highly significant improvement of patient survival in advanced stage hepatocellular carcinoma could be demonstrated for the oral multikinase inhibitor sorafenib. This seems to be mediated through the antiangiogenic, antiproliferative, and proapoptotic actions of sorafenib. Sorafenib is the new standard of therapy for patients with advanced stage hepatocellular carcinoma without curative surgical or interventional treatment options. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007; 5 (3): 12–15.

Das HCC ist der fünfthäufigste maligne Tumor weltweit. Da die Diagnose oft erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird, sind die therapeutischen Möglichkeiten häufig limitiert. So können maximal 10 % der Patienten einer kurativen Resektion zugeführt werden, maximal ein Drittel der Patienten in westlichen Ländern – in den Endemiegebieten der chronischen Virushepatitis deutlich weniger – können einer kurativen orthotopen Lebertransplantation unterzogen werden. Somit bleiben für die überwiegende Mehrzahl der Patienten lediglich palliative oder gar keine Therapieoptionen.

Die stadiengerechte Prognose des hepatozellulären Karzinoms

Um die Prognose des HCC abschätzen zu können, wurden zahlreiche prognostische Systeme entwickelt. Derzeit erfreut sich vor allen Dingen die Barcelona Clinic Liver Cancer Classification (BCLC) großer Beliebtheit [1], da diese zwar nicht in einem multivariaten Modell entwickelt wurde, jedoch die Stadieneinteilung zugleich auch die therapeutischen Optionen klarstellt (Tab. 1, Abb. 1).

Wenn für Patienten im BCLC-Stadium B immerhin noch die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als wirksame Therapieoption bleibt, so konnte sehr vielen Patienten im Stadium BCLC C aufgrund einer Pfortader-Invasion oder einer extrahepatalen Metastasierung keine Therapie von etablierter Wirksamkeit angeboten werden. Das Überleben ohne Therapie war dementsprechend im Stadium BCLC B mit 80 % Einjahresüberleben und 50 % Dreijahresüberleben nicht ganz so schlecht, während im Stadium BCLC C mit einem Einjahresüberleben von 30 % und einem Dreijahresüberleben von 10 % bisher kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden konnte (Tab. 2).

Aus diesem Grund gab es bereits in den vergangenen 20 Jahren vielfache Anstrengungen, eine wirksame systemische Therapie beim HCC zu entwickeln, bisher jedoch ohne zählbaren Erfolg. Weder Antiöstrogene wie Tamoxifen noch klassische chemotherapeutische Ansätze mit Doxorubicin, Mitomycin C oder verschiedenen anderen Kombi-

nationen [2], noch Versuche mit wachstumshemmenden Hormonen sowie Somatostatin konnten einen in prospektiven randomisierten Studien sicher nachweisbaren Effekt auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem HCC zeigen [3, 4]. Dies lag einerseits an der schlechten Wirksamkeit dieser Substanzen, andererseits aber auch an der ausgeprägten Toxizität von Chemotherapeutika bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose.

Es war daher naheliegend, die neu entwickelten Multikinase-Inhibitoren auch beim hepatozellulären Karzinom auszutesten, zumal es sich beim Hepatom um einen stark vaskularisierten Tumor handelt, welcher wachstumshemmenden und antiangiogenetischen Strategien gegenüber durchaus sensibel sein könnte (Tab. 2).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Hepatozellulären Karzinoms nach der BCLC-Klassifikation [1].

Stadium	Tumorstatus			
	PST	Tumoreigenschaften	Okuda-Stadium	Leberfunktionsstatus
<u>Stadium A:</u> frühes HCC				
A1	0	einzel	I	Keine Portale Hypertension, normales Bilirubin
A2	0	einzel	I	Portale Hypertension, normales Bilirubin
A3	0	einzel	I	Portale Hypertension, anormales Bilirubin
A4	0	3 Tumore < 3 cm	I–II	Child Pugh A–B
<u>Stadium B:</u> intermediate HCC				
	0	Groß, multinodular	I–II	Child Pugh A–B
<u>Stadium C:</u> advanced HCC				
	0	1–2* Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausbreitung	I–II*	Child Pugh A–B
<u>Stadium D:</u> end-stage HCC				
	3–4*	mehrere	III*	Child Pugh C*

Stadium A und B: Alle Kriterien sollten erfüllt sein

Stadium C: Zumindest ein Kriterium*: PST 1–2 oder vaskuläre Invasion/extrahepatische Ausbreitung

Stadium D: Zumindest ein Kriterium*: PST 3–4 oder Okuda-Stadium III/Child Pugh C

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

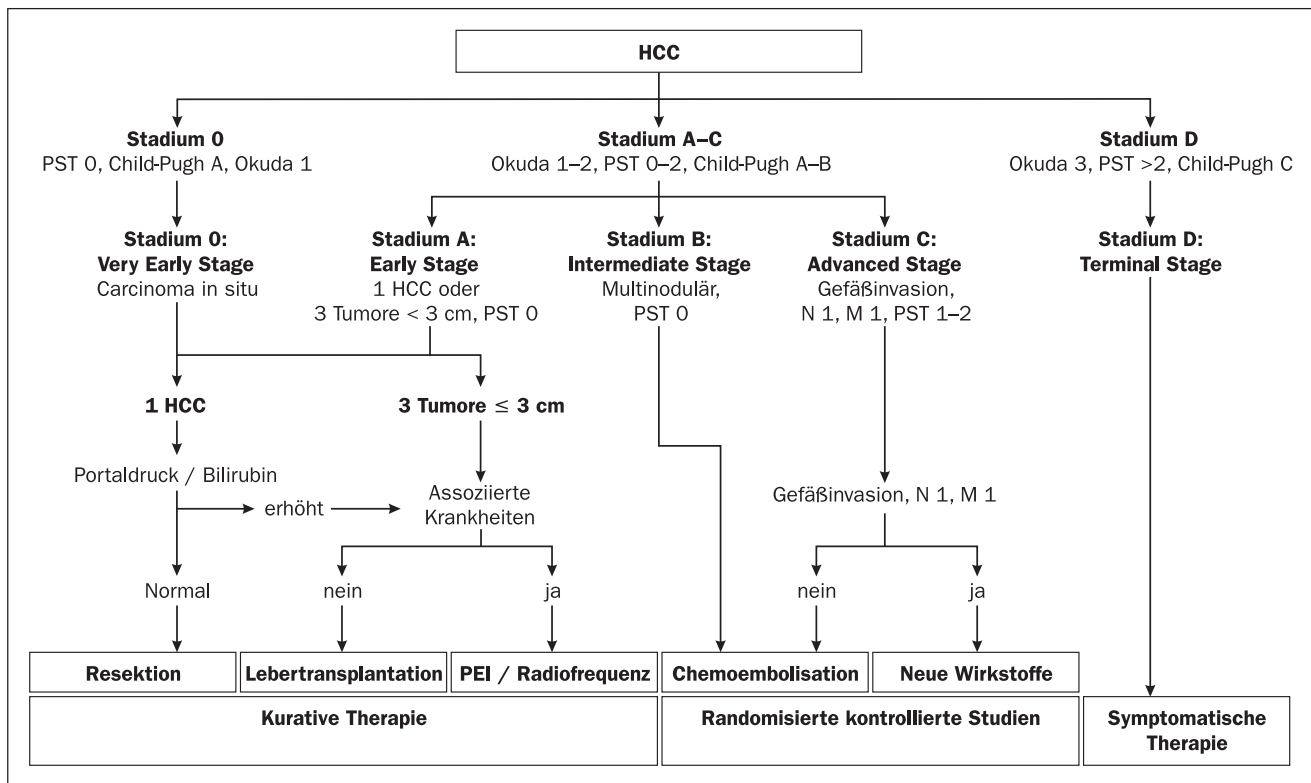


Abbildung 1: Therapiealgorithmus nach der Barcelona Clinic Liver Cancer- (BCLC-) Klassifikation (mod. nach [1])

Wirkmechanismus von Sorafenib

Sorafenib (Nexavar®) ist ein oral einsetzbarer Multikinase-Inhibitor. Er inhibiert die Rezeptor-Tyrosinkinase von VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FLT3, PDGFRβ, RET und c-KIT. Intrazellulär ist Sorafenib wirksam gegen die RAF-Kinase und reguliert das antiapoptotische MCL-1-Protein.

Aus diesen verschiedenen Zielstrukturen für Sorafenib ergibt sich einerseits eine potente antiangiogenetische Wirksamkeit, weiters eine antiproliferative und somit wachstumshemmende Wirksamkeit und eine proapoptotische Wirksamkeit, welche auch gegen Hepatomzellen nachgewiesen werden konnte. So konnte sowohl die Mikrogefäßdichte in HCC in Mausmodellen herunterreguliert als auch die Apoptoserate der Tumorzellen gesteigert werden [6].

Tabelle 2: Überleben von Studienpatienten mit HCC in einer Leberzirrhose, welche mit kurativen Therapien behandelt wurden, und bei natürlichem Verlauf unbehandelter Patienten [1].

Behandlung	Statistisches Überleben		
	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
Kurative Behandlung			
Chirurgische Resektion	85 %	62 %	51 %
Geeignete Kandidaten	91 %	87 %	74 %
Weniger geeignete Kandidaten	93 %	59 %	50 %
Ungeeignete Kandidaten	74 %	35 %	25 %
Orthotope Lebertransplantation	84 %	74 %	74 %
Perkutane Ethanolinjektion	87 %	50 %	27 %
Natürlicher Verlauf ohne Therapie			
Intermediate-advanced stage (BCLD B + C)	54 %	28 %	7 %
Geeignete Kandidaten	80 %	50 %	16 %
Ungeeignete Kandidaten	29 %	8 %	0 %
End-stage disease (BCLC D)	10 %	10 %	0 %

Phase-II-Daten zu Sorafenib beim fortgeschrittenen HCC

In der im Jahr 2006 publizierten Phase-II-Studie mit Sorafenib beim fortgeschrittenen Karzinom von Abou-Alfa wurden 137 Patienten mit Child-A- und -B-Zirrhose kontinuierlich mit zweimal 400 mg Sorafenib behandelt [7].

Das Ansprechen auf die Therapie wurde alle 8 Wochen kontrolliert. Zusätzlich zu den klinischen Parametern des Ansprechens und Überlebens der Patienten wurden auch Biomarker, vor allen Dingen die phosphorylierte Form der Kinase ERK (pERK) in Biopsien vor Therapiebeginn untersucht. In dieser Studie hatten 2,2 % der Patienten ein partielles Ansprechen, 5,8 % der Patienten ein geringfügiges Ansprechen und 33,6 % der Patienten Krankheitsstabilität über zumindest 16 Wochen. Die mediane Zeit zur Progression war 4,2 Monate, das mediane Gesamtüberleben 9,2 Monate. 65 % der Patienten hatten als zugrundeliegende Erkrankung eine Virushepatitis B oder C, 72 % der Patienten waren im Zirrhosestadium Child A, 28 % Child B. Daten hinsichtlich der Einteilung in die BCLC-Tumorstadien sind in dieser Arbeit nicht angeführt. Grad-3/4-Toxizitäten bestanden in Müdigkeit (9,5 %), Durchfall (8 %) sowie Hand-Fuß-Syndromen (5,1 %). Hinsichtlich der Zeit zur Progression bestand ein hochgradig signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit niedriger oder hoher pERK-Expression in den Tumorbiopsien vor Therapiebeginn, wobei Patienten mit hoher pERK-Expression ein deutlich längeres Intervall bis zur Progression aufwiesen. Obwohl unkontrolliert, waren die Daten so erfolgversprechend, daß auf ihrer Basis eine große multizentrische Phase-III-Studie mit Sorafenib zur Therapie des fortgeschrittenen HCC initiiert wurde.

Phase-III-Studie von Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC (SHARP-Studie)

In eine große prospektive, doppelblind randomisierte, multinationale Phase-III-Studie von Sorafenib vs. Placebo zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC wurden insgesamt 602 Patienten randomisiert [8]. 299 Patienten erhielten Sorafenib 2x400 mg/d, 303 Patienten erhielten Placebo. Für die Inklusion war ein histologisch nachgewiesenes fortgeschrittenes Hepatom gefordert, weiters zumindest eine meßbare unbehandelte Läsion, ein ECOG Performance Status 0–2, eine Child-Pugh-A-Zirrhose und keine vorhergehende systemische Behandlung. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zur symptomatischen Progression. Ein sekundärer Endpunkt war die Zeit zur Progression. Stratifiziert wurden die Patienten nach makroskopischer Gefäßinvasion bzw. extrahepatischer Ausbreitung, nach dem ECOG Performance Status sowie nach der geographischen Region der Inklusion. Die Patienteninklusion war im April 2006 abgeschlossen, nach einer zweiten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens im Oktober 2006 wurde jedoch die Studie in der Nachbeobachtungsphase vorzeitig auf Empfehlung des „Data Monitoring Committees“ abgebrochen. Die Patienten in beiden Gruppen waren hinsichtlich der Charakteristika zu Studienbeginn sehr ausgeglichen: 95–98 % waren in Child-Pugh-Stadium A, 82 bzw. 83 % im BCLC-Stadium B, die übrigen im BCLC-Stadium C. ECOG Performance Status war 0 bei 54 % der Patienten in beiden Gruppen, ECOG Performance Status 1 lag bei 38 % der Patienten in beiden Gruppen vor. Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausdehnung des Hepatoms hatten 70 % der Patienten. Der Grund für den vorzeitigen Studienabbruch lag in einer Verbesserung des medianen Überlebens von 34,4 Wochen in der Placebogruppe auf 46,3 Wochen in der Kontrollgruppe, entsprechend einer 44 %igen Verbesserung des Gesamtüberlebens mit hohem Signifikanzgrad.

Progressionsfreiheit nach 4 Monaten war 62 % in der Sorafenib-Gruppe und 42 % in der Placebogruppe, dennoch fand sich im zweiten primären Endpunkt, der Zeit bis zur symptomatischen Progression, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Zeit zur Progression, dem sekundären Endpunkt, war wiederum hochsignifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen mit 12,3 Wochen in der Placebogruppe und 24 Wochen in der Sorafenib-Gruppe.

Die schweren Nebenwirkungen, welche im Behandlungszeitraum auftraten, lagen mit etwas über 50 % gleichauf in

beiden Behandlungsgruppen, die medikamentenassoziierten schweren Nebenwirkungen waren mit 13 % bzw. 9 % in der Sorafenib- bzw. Placebogruppe gleich verteilt. Die häufigste Nebenwirkung war Durchfall mit knapp 40 %, gefolgt von Hand-Fuß-Syndrom in 21 % der Fälle sowie Anorexie und Alopezie mit je 14 % in der Sorafenib-Gruppe. Die korrespondierenden Zahlen in der Placebogruppe waren 11 %, 3 % sowie 2 %.

Sorafenib ist somit die erste Substanz mit nachgewiesener systemischer Wirksamkeit beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom und muß daher als neuer Therapiestandard betrachtet werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Sorafenib stellt nun den neuen Therapiestandard beim fortgeschrittenen HCC dar. Weitere placebokontrollierte Studien sind nicht indiziert, jede weitere neue Therapie sollte gegen Sorafenib untersucht werden. Selbstverständlich ergeben sich aus diesen Daten wiederum zahlreiche neue Fragen: Kann Sorafenib auch bei fortgeschrittener Leberzirrhose Child B oder C angewandt werden? Wäre Sorafenib nicht auch eine gute Begleitmedikation zu interventionell-radiologischen Eingriffen wie der TACE oder der Radiofrequenz-Ablation, und welche potentiellen Partner gibt es für eine Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen HCC?

Viele dieser Fragen werden in den nächsten 1–2 Jahren durch weitere prospektive Studien geklärt werden. In der Zwischenzeit ist es jedenfalls angezeigt, Patienten mit Child-A-Zirrhose und vermutlich auch mit Child-B-Zirrhose bei fehlenden chirurgischen oder lokalen Therapiemöglichkeiten eine systemische Therapie mit Sorafenib zu ermöglichen, welche bei durchaus akzeptablen Nebenwirkungen eine signifikante Verlängerung des Überlebens der Patienten sichern kann.

Literatur:

1. Llovet JM, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
2. Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 1–31.
3. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zahringer A, Blum HE. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007; 45: 9–15.
4. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, Wong WM, Wong BC. A randomized placebo-controlled study of long-acting



Univ.-Prof. Dr. med. Markus Peck-Radosavljevic

Geboren 1965 in Steyr, Matura Kremsmünster 1983. Medizinstudium Graz 1983 bis 1990. 1990–1991 Postdoctoral Fellow am Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Dept. of Internal Medicine. 1992 Turnus in Linz und Steyr. 1993 bis 1997 Facharztausbildung am AKH Wien, 12/1997 Facharzt für Innere Medizin. 1999 Habilitation Innere Medizin. 2002 Zusatzfacharzt Gastroenterologie und Hepatologie. 2005 Zusatzfacharzt für Internistische Intensivmedizin. Derzeit stationsführender Oberarzt der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Leiter des Labors für hepatische Zell- und Molekularbiologie und experimentelle portale Hypertension, Leiter der Ambulanz für portale Hypertension mit dem Labor für hepatische Hämodynamik. Seit 2005 stellvertretender Abteilungsleiter der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie.

Träger verschiedener nationaler und internationaler Forschungspreise, Mitglied mehrerer wissenschaftlicher Gesellschaften, 1. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) 2003–2007. Seit 2006 Leiter der Arbeitsgruppe Leber der ÖGGH, seit 2007 Generalsekretär der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM).

- octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687–91.
5. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov R, Kelley S. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 835–44.
 6. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, Wilhelm S, Lynch M, Carter C. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006; 66: 11851–8.
 7. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4293–300.
 8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, Poulin-Costello M, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 962s (LBA961).

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](#)