

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Neue Standards in der Therapie des
fortgeschrittenen hepatozellulären
Karzinoms**

Altinbas M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (3), 26-31

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

Neue Standards in der Therapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms

M. Altınbaş

Kurzfassung: Der Hauptgrund des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist die Leberzirrhose (> 80 %). Risikofaktoren für die Leberzirrhose sind die primär virale Hepatitis B oder C, Hämochromatose, alkoholische oder nichtalkoholische Lebererkrankung, Intoxikationen durch Aflatoxine und jede andere Ursache, die zur Leberzirrhose führt.

Bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-A- und -B-Stadium infolge einer viralen Hepatitis oder Alkoholzirrhose etc. sollten alle 6 Monate routinemäßige Vorsorgeuntersuchungen mittels Ultraschall durchgeführt werden (die Wertigkeit der α -Fetoprotein-Bestimmung ist umstritten). Der Einsatz bildgebender Verfahren wie Sonographie (Ultraschall [US]), bei Schwierigkeiten die Spiral-Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gibt uns die Möglichkeit, häufig eine frühzeitige Diagnose der HCC zu stellen (die Leberzirrhose erschwert die bildgebende Diagnostik des HCC). Wenn eine Läsion bei diagnostizierten Leberzirrhotikern auftaucht, ist das ausreichend für die Diagnose des HCC ohne weitere Diagnostik, auch eine Biopsie ist nicht unbedingt erforderlich (NCCN-Guidelines).

Die Wahl der Therapie (Resektion, Lebertransplantation, perkutane ablative Therapie, arterielle Chemoembolisation, systemische Therapie) für das HCC richtet sich zum einen nach der Leberfunktion der Patienten und zum anderen nach dem Tumorstadium. Bei Diagnosestellung sind höchstens 20 % der hepatozellulären Karzinome kurativ resektabel, aus diesem Grund sind andere kurative Therapieoptionen sehr wichtig.

Für die fortgeschrittenen Tumoren der Leber haben die neu entwickelten systemischen The-

rapien eine zunehmend große Bedeutung. Die zielgerichtete onkologische Therapie stellt eine gute Option für das HCC dar, weil diese besser verträglich ist. Hierbei soll das primäre Therapieziel die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität der Patienten sein.

Die SHARP-Studie ist die erste große Phase-III-Studie, die eine signifikante Verbesserung des Überlebens von Patienten mit HCC durch eine systemische Therapie zeigen konnte. Die Ergebnisse der SHARP-Studie führten zur Zulassung von Sorafenib in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen HCC, zuerst in der EU, dann auch in den USA und inzwischen noch in vielen anderen Ländern weltweit. Die „Pacific-Asia Study“ zeigt uns die verlängerte Überlebenszeit mit Sorafenib gegenüber Placebo bei asiatischen Patienten mit HCC.

Schlüsselwörter: Hepatozelluläres Karzinom, HCC, Leberzirrhose, Hepatitis B, Hepatitis C, Bildgebung, Resektion, systemische Therapie, Überleben, Lebensqualität

Abstract: A New Standard Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma. In > 80 % of HCC cases, the etiology is cirrhosis. Viral hepatitis B and C infections, hemochromatosis, alcoholic/non-alcoholic liver diseases and aflatoxin are major risk factors for liver cirrhosis.

In patients with Child A and B liver cirrhosis, screening by ultrasound should be performed once every 6 months, but screening with AFP levels is still controversial. The use of imaging techniques such as USG and spiral computed

tomography/magnetic resonance imaging gives us the opportunity for early diagnosis of HCC. If a mass appears in the liver during the follow-up of a cirrhotic patient it is sufficient for the diagnosis of HCC without any need for further diagnostic procedures such as biopsy (NCCN guideline).

The choice of therapy (resection, liver transplantation, percutaneous ablation therapy, arterial embolization, systemic therapy) for HCC depends on the liver function of the patient as well as on the tumor stage. When diagnosed, < 20 % of HCC are curatively resectable, so other curative treatment options are very important.

For advanced tumors of the liver, newly developed systemic therapies begin to have ever increasing importance. The targeted oncologic therapy is an important option because it is better tolerated. Here the primary goal of therapy should be the prolongation of progression-free survival (PFS) and overall survival with a better quality of life.

The SHARP trial is the first phase-III trial that shows a significant improvement in the overall survival of HCC patients undergoing systemic therapy. The results of this trial led to the approval of sorafenib in the systemic treatment of advanced HCC, first in the EU and then in the US, now in many other countries around the world. The Pacific-Asia Study has shown a prolonged survival with sorafenib compared with placebo in Asian patients with HCC as well. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2010; 8 (3): 26–31.**

Key words: hepatocellular carcinoma, HCC, liver cirrhosis, hepatitis B, hepatitis C, imaging, resection, systemic therapy, survival, quality of life

■ Einleitung

Die Prognose für nicht-operable Leberzellkarzinome ist sehr ungünstig. Das Leberzellkarzinom entsteht primär aufgrund von Lebererkrankungen (insbesondere Leberzirrhose).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) kommt in der westlichen Welt nicht sehr häufig vor, seine Inzidenz steigt aber an. Das HCC ist in Südostasien und Afrika endemisch und stellt die häufigste Todesursache dar [1].

■ Epidemiologie

Der Hauptgrund für das HCC ist die Leberzirrhose (> 80 %). Risikofaktoren der Leberzirrhose und in weiterer Folge des HCC sind primär die virale Hepatitis B oder C, die Hämochromatose, die Zirrhose auf Basis einer alkoholischen oder nicht-alkoholischen Lebererkrankung, Intoxikationen durch Aflatoxine und jede andere Ursache der Leberzirrhose [2]. Dazu kommen sekundäre Faktoren wie männliches Geschlecht, hohes Lebensalter und Rauchen. Protektiv wirkt hingegen regelmäßiger Kaffeekonsum.

In der Türkei kommt die Hepatitis-B-Infektion an erster Stelle der Ätiologie für HCC.

■ Klinik

Es gibt keine für das HCC typische klinische Präsentation, zumeist bestehen diese in einer Aggravierung der für die Zirrhose typischen Beschwerdesymptomatik.

Eingelangt am 16. November 2009; angenommen nach Revision am 25. Jänner 2010; Pre-Publishing Online am 27. April 2010

Aus der Onkologischen Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Ankara, Türkei

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Mustafa Altınbaş, Onkologische Abteilung, Diskapi Yildirim Beyazit EA Hospital, Diskapi, Ankara, Türkei; E-Mail: draltinbas@mynet.com

Das HCC wird erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch. Zufällig erkennt man HCC in der Leber-Sonographie (Leber-US) im Rahmen anderweitiger Diagnostik, wie Gallenblasen- oder Nierensteinen. Das HCC wird zumeist in der Nachsorgediagnostik der Leberzirrhose festgestellt (abdominelle Sonographie und gegebenenfalls α -Fetoprotein im Blut alle 6 Monate), wenn diese überhaupt durchgeführt wird (diese Untersuchungen werden nur lückenhaft vorgenommen). Das HCC bleibt oft längere Zeit unilokulär in der Leber bestehen, intrahepatische multizentrische Metastasen sind in weiterer Folge dann sehr häufig. Extrahepatische Fernmetastasen (ossäre, pulmonäre) finden sich dagegen eher selten. Der besonders seltene fibrolamelläre Typ des HCC besitzt bei früher Diagnosestellung eine gute Prognose. Nachdem dieses aber oft ohne Leberzirrhose auftritt und diese Patienten keinem regelmäßigen Screening unterzogen werden, wird die Diagnose oft sehr spät gestellt, was prognostisch wiederum ungünstig ist [1].

■ Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild beginnt erst mit einer raschen Verschlechterung der Leberfunktion des zirrhotischen Patienten [3, 4]:

- Plötzlich auftretender Aszites
- Akute Varizenblutungen, oft als Folge von Pfortaderthrombosen
- Zunehmender Ikterus
- Auftreten der hepatischen Enzephalopathie
- Erhöhung bzw. Verschlechterung der Laborwerte

Der Einsatz bildgebender Verfahren wie Sonographie (US), bei Schwierigkeiten der Spiral-Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gibt uns die Möglichkeit, häufig die frühzeitige Diagnose HCC zu stellen [5].

Die Leberzirrhose erschwert die bildgebende Diagnostik des HCC.

Wenn eine Läsion bei diagnostizierten Leberzirrhotikern auftaucht, ist das ausreichend für die Diagnose HCC ohne weitere Diagnostik. Bei solchen Patienten braucht man auch nicht die Biopsie für die Diagnose des HCC [6].

Tabelle 1: Behandlungsstrategien des HCC [4, 7–9].

Kurative Therapie

- Chirurgische Resektion
- Lebertransplantation
- Lokale ablativ Verfahren (perkutane Ethanolablation, RFA, Mikrowelle, Lasertherapie, HIFU etc.)

Palliative Therapie

- Lokoregionäre Chemoembolisation (TACE)
- Systemische Therapie (dzt. nur Multikinasehemmer Sorafenib)
- Stereotaktische Strahlentherapie
- Supportive Therapie

Prophylaxe der viralen Hepatitis und Intoxikationen mit Aflatoxinen (Primäre Prophylaxe des HCC)

- Hepatitis-B-Impfung
- Effektive antivirale Therapie mit Interferon- α (Hepatitis B und C)
- Therapie mit Nukleosidanaloga (Hepatitis B)
- Adäquate hygienische Maßnahme für Getreidelagerung (Aflatoxine)

■ Vorsorge des HCC bei chronischen Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-A- und -B-Stadium infolge einer viralen Hepatitis, Hämochromatose oder Alkoholzirrhose etc. sollten routinemäßige Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Leitlinienkonform sollten diese bei jedem Zirrhotiker alle 6 Monate mittels Ultraschall erfolgen, die Wertigkeit der α -Fetoprotein- (α -FP-) Bestimmung ist umstritten. Andere diskutierte Vorschläge zur Sonographie wären bei Zirrhose ohne AFP-Erhöhung alle 6 Monate, mit AFP-Erhöhung alle 3 Monate; bei chronischer Lebererkrankung ohne Zirrhose alle 12 Monate [3, 4].

■ Behandlung

Die Wahl der Therapie (Resektion, Lebertransplantation, perkutane ablativ Therapie, arterielle Chemoembolisation, systemische Therapie) für das HCC richtet sich zum einen nach der Leberfunktion der Patienten und zum anderen nach dem Tumorstadium. Bei Diagnosestellung sind höchstens 20 % der hepatozellulären Karzinome kurativ resektabel, aus diesem Grund sind die anderen kurativen Therapieoptionen sehr wichtig. Die neu entwickelten systemischen Therapien haben für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC eine zunehmend große Bedeutung.

Die Behandlungsstrategie des HCC setzt sich wie in Tabelle 1 dargestellt zusammen.

■ Chemotherapie

Seit Langem behandelt man HCC mit Chemotherapie ohne besondere Ergebnisse. Als Chemotherapie gibt man einzelne Zytostatika oder eine Kombinationschemotherapie mit einer Wirksamkeit von ca. 20 %. Die Wirkung der Chemotherapie ist sehr kurz und trägt nicht zur Verlängerung des Gesamtüberlebens bei [8].

Bis 2004 gab man Fluorouracil, Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin oder Epirubicin in Phase-II-Studien. Die Resultate ergaben keine Wirkung, zeigten aber die Resistenz des HCC gegen Chemotherapie [10].

Nach 2004 wurden neue Therapeutika wie Gemcitabin, orale Fluoropyrimidine, Irinotecan, Oxaliplatin, Paclitaxel, Topotecan, Nilotrexed, 4-Ipomeanol und Clofazimin in der Behandlung des HCC verwendet [11].

Die Wirksamkeit der Polychemotherapie in Phase-II-Studien hat Folgendes ergeben [11]:

- Gemcitabin und Doxorubicin (11,8 %)
- 5-FU/FS und Hydroxyurea (10 %)
- Clofazimin und Doxorubicin (0 %)
- Cisplatin, Doxorubicin, 5-FU und IFN- α (16,8 %)
- Capecitabin und Oxaliplatin (11 %)
- Gemcitabin und Docetaxel (10 %)
- Capecitabin, Doxorubicin und Cisplatin (26 %)

Die antracyclinhaltige Therapie wurden größtenteils in Kliniken als Referenztherapie untersucht. Die Chemotherapie war in Phase-

III-Studien nicht erfolgreich. Dies erklärt sich dadurch, dass wegen Leberzirrhose nur niedrig dosierte Zytostatika verabreicht wurden, keine Dosisintensität und keine dosisdichte Verwendung fanden und damit die Chemotherapieresistenz nicht überwunden werden konnte [7].

Die Toxizität von Epirubicin ist niedriger als von Doxorubicin. Deshalb wurde eine Arbeit mit Epirubicin bei insgesamt 475 HCC-Patienten durchgeführt. Die objektive Remissionsrate betrug 16 %, die mediane Überlebenszeit 3–4 Monate [12].

Die Kombinationstherapie mit Epirubicin und Etoposid bei 36 HCC-Patienten brachte eine objektive Remissionsrate von 39 % (14 Patienten, 1 CR, 13 PR) und eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten [13].

Die Ergebnisse der Chemotherapie beim HCC waren enttäuschend und widersprüchlich, die Verträglichkeit für die Patienten aufgrund der Leberzirrhose oft schlecht [4]. Nachdem die Chemotherapie des HCC keinen Überlebensvorteil bringt und den Patienten belastet, besteht nach verschiedenen relevanten Leitlinien zur Behandlung des HCC derzeit keine Indikation zur systemischen Chemotherapie. Dies sollte zukünftig nur dann erwogen werden, wenn eine Chemotherapie in einer prospektiven randomisierten Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Sorafenib zeigen konnte.

■ Neues in der Behandlung des HCC

Vom onkologischen und hepatologischen Standpunkt ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl für das HCC, da neben dem Tumor auch die zugrunde liegende Leberzirrhose beseitigt wird [4].

Es konnte durch neoadjuvante Chemoembolisation und eine anschließend erfolgte Leberresektion keine Gesamtlebensverlängerung dargestellt werden. Es gab mehr Leberversagen durch die Embolisation, der Vorteil war auf geringeren Verbrauch von Blutprodukten bei der Resektion limitiert. Das Gesamtüberleben nach Lebertransplantation mit neoadjuvanter Chemoembolisation könnte verbessert werden, beweisende prospektive randomisierte Studien fehlen aber bisher [1, 9, 14].

Nach Resektion des HCC versuchte man in Phase-II-Studien eine adjuvante Behandlung mit Immun-Vakzinen und erzielte damit eine Minderung der Rezidivrate und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens [15].

Die Rezidivrate des HCC ist entscheidend, weil das Leberzellkarzinom bei 70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren wiederholt auftritt. Zur Verhinderung der Rekurrenz des HCC nach der kurativen Behandlung ergab eine adjuvante Chemoembolisation oder adjuvante Chemotherapie keinen Benefit. Positive Studien aus Japan mit adjuvanter Lipiodol (mit ¹³¹Jod markiert) oder adjuvanter Interferon- α konnten bisher nicht reproduziert werden [1, 16].

Bei Patienten mit HCC sind in 20–30 % Reoperationen möglich, deswegen sollte man an eine chirurgische Resektion im Falle eines Rezidivs denken [7].

■ „Targeted therapy“ des HCC

In der Immunhistochemie von HCC findet man folgende Wachstumsfaktoren bzw. deren Rezeptoren [17]:

- Epidermal growth factor (EGF)
- Transforming growth factor (TGF)
- Hepatocyte growth factor (HGF)
- Insulin-like growth factor (IGF)
- Platelet-derived growth factor (PDGF)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Entsprechend diesem Befund wurden folgende Therapieversuche durchgeführt [18, 19]:

- Monoklonale Antikörper (Cetuximab): Gegen die extrazelluläre Domäne des EGF-Rezeptors gerichtet.
- Gefitinib: Ein kleines Molekül, ein Tyrosinkinasehemmer, bei HCC wirksam.
- Erlotinib (OSI-774): Ein kleines Molekül, ein Tyrosinkinasehemmer; zeigte in klinischen Studien relativ gute Wirkung und wenige Nebenwirkungen.
- Imatinib: Ein PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinasehemmer, wirkungslos aber sicher bei HCC.

Diese zielgerichtete onkologische Therapie stellt eine gute Option für das HCC dar, weil diese besser verträglich ist. Hierbei soll das primäre Therapieziel die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität der Patienten sein, da mit dieser Therapieoption nur vernachlässigbare Remissionsraten erreicht werden [4].

In den vergangenen 5 Jahren wurden in Phase-II-Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EGFR- und VEGF-Antagonisten sowie Multikinasehemmern untersucht [20].

Tabelle 2: Ergebnisse der „Targeted therapy“ (Anti-EGFR)

Studie	Substanz	Patienten (n)	PFS (Monate)	OS (Monate)
O'Dwyer [22]	Gefitinib	31	2,3	–
Ramanathan [23]	Lapatinib	37	2,3	6,2
Philip [19]	Erlotinib	38	3,2	13
Grünwald [24]	Cetuximab	27	2,0	–
Louafi [25]	GemOx + Cetuximab	37	4,5	9,2

PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; n: Patientenzahl; Gem: Gemcitabin; Ox: Oxaliplatin

Tabelle 3: Ergebnisse der „Targeted therapy“ (Anti-Angiogenese)

Studie	Substanz	Patienten (n)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Kanai (Faz I/II) [26]	TSU-68 HCV \uparrow	35 (Child A: 12/ Child B: 23)	– RR 8,6 %	–
Schwartz [27]	Bevacizumab	30	6,5	–
Malka [28]	Bevacizumab	24	3,5	–
Zhu [29]	GemOx + Bevacizumab	33	5,3	9,6
Sun [30]	CapOx + Bevacizumab	30	4,5	10,6

PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; n: Patientenzahl; Gem: Gemcitabin; Ox: Oxaliplatin; Cap: Capecitabin

Beim HCC sind einerseits die RAS-Onkogen-Mutation oder die Vermehrung der Tyrosinkinase-Signale, andererseits die RAS-Aktivierung über Raf und MEK, und schließlich die Veränderung des HCV-Core-Proteins feststellbar.

All diese Prozesse verursachen am Ende die vermehrten MAPK-Signale und zelluläre Proliferationen, die zur HCC-Progression führen. Sorafenib blockiert einerseits Raf-Kinase- und andererseits VEGF-Rezeptoren [1, 17].

Der Tymidilat-Synthetasehemmer Nolatrexed war enttäuschend in einer klinischen HCC-Studie [21].

In den Tabellen 2–4 sind die Ergebnisse der „Targeted therapy“ aufgeführt [4].

■ Sorafenib (SHARP-Studie)

Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie (SHARP) im Rahmen der zielgerichteten Behandlung („Targeted therapy“) wurden erstmals am American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2007 vorgestellt [32].

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Überlebenszeit und die mittlere Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression. Von 902 untersuchten Patienten wurden 602 in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden in 2 Arme (Sorafenib 400 mg p.o. 2x/die [n = 299] vs. Placebo [n = 303]) randomisiert. Die Patienten mit HCC kamen überwiegend aus europäischen Ländern und hatten meist eine Child-A-Leberzirrhose. Die Patienten hatten zumeist ein fortgeschrittenes HCC-Stadium.

Die Ergebnisse dieser Studie waren wie folgt: Mittlere TTP („time-to-tumor progression“): 5,5 Monate für Sorafenib und 2,8 Monate für Placebo (HR 0,58; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,44–0,74; p = 0,000007).

Mittlere OS („overall survival“): 10,7 Monate für Sorafenib und 7,9 Monate für Placebo (HR 0,69; 95 %-CI: 0,55–0,88; p = 0,00058).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression war in beiden Armen gleich.

Sorafenib wurde von den Patienten mit Child-A-Leberzirrhose relativ gut vertragen. Toxizität von Sorafenib: Grad 3–4 Diarrhöen (8 % vs. 2 % bei Placebo), Hand-Fuß-Syndrome (8 % vs. < 1 % bei Placebo) [4].

Die Subanalyse der SHARP-Studie wurde am ASCO 2008 vorgestellt. Die Ergebnisse von 421 Patienten mit makroskopischer vaskulärer Invasion (MVI) und extrahepatischer Ausbreitung (EHA) wurden präsentiert.

Die Analyse bestand aus einem Sorafenib- (A) (n = 209) und einem Placeboarm (B) (n = 212). In der Zeit der Analyse waren insgesamt 181 Patienten noch nicht gestorben (A: 90 vs. B: 91). Die mittlere TTP lag bei 4,1 Monaten für Sorafenib und 2,7 Monaten für Placebo in der MVI- und EHA-positiven Gruppe.

Das mittlere OS lag bei 8,9 Monaten für Sorafenib und 6,7 Monaten für Placebo in der MVI- und EHA-positiven Gruppe.

Die mittlere TTP lag bei 9,6 Monaten für Sorafenib und 4,3 Monaten für Placebo in der MVI- und EHA-negativen Gruppe.

Das mittlere OS lag bei 14,5 Monaten für Sorafenib und 10,2 Monaten für Placebo in der MVI- und EHA-negativen Gruppe [37].

Die SHARP-Studie ist die erste große Phase-III-Studie, die eine signifikante Verbesserung des Überlebens von Patienten mit HCC durch eine systemische Therapie zeigen konnte. Aufgrund des sehr heterogenen Patientenüberlebens bei HCC-Patienten ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien ab der Phase II imperativ [38]; die Wertigkeit von Überlebenszeiten in 1-armigen Studien (wie z. B. die Studie von Bevacizumab und Erlotinib) kann deshalb nicht beurteilt werden. Die Durchführung solcher Studien ist grundsätzlich aus Patienten- und Arztsicht wenig sinnvoll und sollte unterlassen werden.

Die Ergebnisse der SHARP-Studie führten zur Zulassung von Sorafenib in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen HCC [9], zuerst in der EU, dann auch in den USA und inzwischen noch in vielen anderen Ländern weltweit.

Neue Substanzen werden derzeit in prospektiven randomisierten Studien nicht mehr gegen Placebo, sondern nur mehr gegen Sorafenib untersucht. Neben der Entwicklung weiterer „Targeted therapies“ in der Monotherapie für das HCC werden künftige Studien sich nun mit den Kombinationen zielgerichteter Therapien oder mit der Kombination mit Chemotherapien und der Frage nach der multimodalen HCC-Behandlung mit Sorafenib (adjuvant oder neoadjuvant nach/vor TACE, TAE, TAC, Radiofrequenzablation [RFA], Resektion usw.) beschäftigen. Große multinationale Studien zur Kombination Resektion/RFA ± Sorafenib, TACE ± Sorafenib oder Sorafenib vs. Sorafenib + Erlotinib werden derzeit bereits durchgeführt.

Die „Pacific-Asia Study“ [33, 39] zeigt uns die verlängerte Überlebenszeit mit Sorafenib gegenüber Placebo bei asiatischen Patienten mit HCC.

Tabelle 4: Ergebnisse der „Targeted therapy“ (Multikinasehemmer)

Studie	Substanz	Patienten (n)	PFS (Monate)	OS (Monate)
Abou-Alfa [31]	Sorafenib	137	5,6	9,5
Llovet [32]	Sorafenib	299	5,5	10,7
	vs. Placebo	303	2,8	7,9
Cheng [33]	Sorafenib	150	2,8	6,2
	vs. Placebo	76	1,4	4,1
Zhu [34]	Sunitinib	26	4,1	11,6
Zhu [20]	Sunitinib	34	4,0	9,9
Faiver [35]	Sunitinib	37	5,2	11,2
„Multitargeted Agents“				
Thomas [36]	Erlotinib + Bevacizumab	29	8,8	19,0

PFS: Progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; n: Patientenzahl

Nachsorge

Patienten mit HCC werden regelmäßig nach der durchgeführten Therapie verfolgt. Bei jeder 3-monatigen Kontrolle werden die Leberfunktion und -sonographie und daneben eine α -Fetoprotein-Bestimmung gemacht, damit ein Rezidiv rechtzeitig festgestellt werden kann. Bei Patienten mit HCC sind in 20–30% Reoperationen möglich, deswegen sollte man an eine Resektion im Falle eines Rezidivs denken [7]. Wenn das neue Stadium eine kurative Behandlung nicht ermöglicht, versorgt man die Patienten palliativ oder symptomatisch.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, dass Sorafenib das mediane progressionsfreie Leben und die mediane Überlebenszeit etwa 3 Monate bei HCC-Patienten in fortgeschrittenen Stadien verlängert. Neue Substanzen nach der Sorafenib-Therapie sollen künftig getestet werden [9]. Zukünftige Studien werden Sorafenib in adjuvanter Situation nach der kurativen oder lokoregionalen Therapie untersuchen. Außerdem wird die Kombination von Sorafenib mit anderen molekularen „Targeted therapies“ versucht [38, 40].

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis und Fragen

Ein fortgeschrittenes und nicht mehr kurativ therapierbares hepatozelluläres Karzinom (HCC) kann man heutzutage mit „Targeted therapies“ (Sorafenib) gut behandeln. Damit erzeugt man eine verlängerte Überlebenszeit mit guter Tolerabilität. Sorafenib bringt uns eine etwa 3-monatige „time-to-tumor progression“- (TTP-) und „overall survival“- (OS-) Verlängerung. Künftige Studien werden uns klarmachen, ob Sorafenib in adjuvanter Situation nach der kurativen oder lokoregionalen Therapie auch wirksam ist.

1. Welche Therapieart ist nicht als kurativ bekannt?

- Chirurgische Resektion
- „Targeted therapy“ mit Sorafenib
- Lebertransplantation
- Lokale ablativ Verfahren

2. Welche Therapie erzeugt keine TTP- und OS-Verlängerung?

- „Targeted therapy“ mit Sorafenib
- Perkutane Ethanolablation
- Chemotherapie mit Epirubicin
- Radiofrequenzablation (RFA)

3. Welche Zustände bringen wir nicht in Vorsorgeuntersuchungen des HCC?

- Leberzirrhose im Child-A- und -B-Stadium
- Hämochromatose
- Alkoholzirrhose
- Leberverfettung ohne Zirrhose

Lösung

Literatur:

- Folprecht G, Frick S. Leberzellkarzinome. In: Preiss J, Dornhoff W, Hagmann FG, Schmieder A (Hrsg). Taschenbuch – Onkologie 2008/09. Zuckschwerdt, München, 2008; 135–7.
- Kubica S, Manns MP. Hepatozelluläres Karzinom. Gastroenterologie 2008; 3: 147–57.
- Kleber G, Grothey A. Hepatozelluläres Karzinom. Onkologie 2000; 6: 292–300.
- Kubica S, Manns MP. Leberzellkarzinom. Richtiges Vorgehen bei Diagnose und Therapie. Best Practice Onkologie 2008; 5: 6–19.
- Pereira PL, Kopp A, Trübenbach J, Huppert PE. Bildgebende diagnostische Strategien und radiologisch interventionelle Therapie primärer Lebertumoren. Onkologie 2000; 6: 301–10.
- NCCN-Guidelines. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatozelluläres Karzinom. 2009/2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatozelluläres Karzinom. Lancet 2003; 362: 1907–17.
- Zhu AX. Hepatozelluläres Karzinom. Cancer Invest 2003; 21: 418–28.
- Fornier A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, Varela M, de la Mata M, Buti M, Martí-Bonmati L, Bru C, Taberner J, Llovet JM, Bruix J. Diagnosis and treatment of hepatozelluläres Karzinom. Med Clin (Barc) 2009; 132: 272–87.
- Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatozelluläres Karzinom: a review. Eur J Cancer 2004; 40: 1474–84.
- Malek NP, Greten T, Kubicka S. Systemische Therapie von Leber- und Gallenwegstumoren. Internist 2006; 48: 46–50.
- Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman MA. Clinical trials in primary hepatozelluläres Karzinom. Cancer Treat Rev 1988; 15: 1–31.
- Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, Bertulizzi G, Civelli L, Pugliese P, Nastasi G. Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatozelluläres Karzinom patients: a phase II study. Eur J Cancer 1997; 33: 1784–8.
- Uchida M, Kohno H, Kubota H, Hayashi T, Yamanoi A, Kimoto T, Ono T, Nagasue N. Role of preoperative transcatheter arterial oily chemoembolization for resectable hepatozelluläres Karzinom. World J Surg 1996; 20: 326–31.
- Kuang M, Peng BG, Lu MD, Liang LJ, Huang JF, He Q, Hua YP, Totsuka S, Liu SQ, Leong KW, Ohno T. Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatozelluläres Karzinom. Clin Cancer Res 2004; 10: 1574–9.
- Bismuth H, Majno P. Hepatobiliäre Chirurgie. J Hepatol 2000; 32: 208–24.
- Mohr L. Hepatozelluläres Karzinom. Gastroenterologie 2007; 2: 34–9.
- Höpfner M, Sutter AP, Huether A, Schupp D, Zeitz M, Scherübl H. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatozelluläres Karzinom. J Hepatol 2004; 41: 1008–16.
- Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlichman C. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatozelluläres Karzinom. J Clin Oncol 2005; 23: 6657–63.
- Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatozelluläres Karzinom. Cancer 2008; 112: 250–9.
- Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, Kennealey GT. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatozelluläres Karzinom treated with nolatrexed or doxorubicin. J Clin Oncol 2007; 25: 3069–75.
- O'Dwyer PJ, Giantonio BJ, Levy DE, Kauh JS, Fitzgerald DB, Benson AB. Gefitinib in advanced unresectable hepatozelluläres Karzinom: results from The Eastern Cooperative Oncology Groups Study E1203. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): Abstract # 4143.
- Ramanathan RK, Belani CP, Singh DA, Tanaka M Jr, Lenz HJ, Yen Y, Kindler HL, Iqbal S, Longmate S, Gandara DR. Phase II study of lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase 1 and 2 (HER2/neu) in patients with advanced biliary tree cancer or hepatozelluläres Karzinom. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): Abstract # 4010.
- Gruenwald V, Wilkens L, Gebel M, Greten TF, Kubicka S, Ganser A, Manns MP, Malek NP. A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatozelluläres Karzinom: final results. J Clin Oncol 2007; 25 (18S): Abstract # 4598.
- Louafi S, Hebbar M, Rosmorduc O, Tesmoingt C, Asnacios A, Romano O, Fartoux L, Artru P, Poynard T, Taieb J. Gemcitabine, oxaliplatin and cetuximab for treatment of hepatozelluläres Karzinom: results of phase II study ERGO. J Clin Oncol 2007; 25 (18S): Abstract # 4594.
- Kanai F, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Ikeda M, Okusaka T, Kondo Y, Tagawa K, TSU-68 HCC study group, Omata M. Final result of phase I/II trial of the oral anti-angiogenesis inhibitor TSU-68 in patients with advanced hepatozelluläres Karzinom. J Clin Oncol 2008; 26 (15S): Abstract # 4589.
- Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D, Cohen E, Sung M, Kinkhabwala M, Siegel A, Holloway S, Ocean A, Wadler S. Bevacizumab in unresectable hepatozelluläres Karzinom for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): Abstract # 4144.
- Malka D, Dromain C, Farace F, Horn S, Pignon J, Ducreux M, Boige V. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatozelluläres Karzinom (HCC): Preliminary results of phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. J Clin Oncol 2007; 25 (18S): Abstract # 4570.
- Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, Sheehan S, Hale KE, Enginger PC, Bhargava P, Stuart K. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatozelluläres Karzinom. J Clin Oncol 2006; 24: 1899–903.
- Sun W, Haller DG, Mykulowycz K, Rosen M, Soulen M, Capparo M, Faust T, Giantonio B, Olthoff K. Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatozelluläres Karzinom (HCC): a phase II study. J Clin Oncol 2007; 25 (18S): Abstract # 4574.
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figuer 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 hepatozelluläres Karzinom. J Clin Oncol 2006; 24: 4293–300.

32. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S, Poulin-Costello M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; for the SHARP Investigators Study Group. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): # LBA1.

33. Cheng A, Kang Y, Chen Z, Tsao C, Qin S, Kim J, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan ZZ. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): # 4509.

34. Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA, Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581–9.

35. Faivre SJ, Raymond E, Douillard J, Boucher E, Lim HY, Kim JS, Lanzalone S, Lechuga MJ, Sherman L, Cheng A. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts)

with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract # 3546.

36. Thomas MB, Chadha R, Iwasaki M, Glover K, Abbruzzese JL. The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract # 4567.

37. Sherman M, Mazzaferro V, Amadori D, Seitz J, Moscovici M, Shan M, Nadel A, Voliotis D, Llovet JM, Bruix J; on behalf of the SHARP investigators study group. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): # 4584.

38. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Nat Can Inst* 2008; 100: 698–711.

39. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. 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* 2009; 10: 25–34.

40. 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, Greten 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.

Professor Dr. med. Mustafa Altınbaş

Geboren 1956. Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum und GHS Essen. 1987 Facharzt für Innere Medizin (SSK Ankara Hospital) und 1994 Facharzt für Onkologie (Universität Hacettepe). 1997 Dozent, 2003 Professor. 1996–2005 Universität Kayseri, seit 2005 Chefarzt im Krankenhaus Diskapi Yidirim Beyazit EA Hospital, Ankara.



Richtige Lösung von S. 30: 1b; 2c; 3d

← Zurück

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](#)