

M. Göller¹, J. Merz², K. Fischer², P. op den Winkel², M. op den Winkel², E. Schott³, M.-W. Welker¹, W. O. Bechstein⁴, T. Vogl⁵, S. Zeuzem¹, F. Kolligs², J. Trojan¹

¹Medizinische Klinik 1, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M.; ²Medizinische Klinik 2, Klinikum der Universität München - Campus Großhadern, München; ³Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin; ⁴Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie und ⁵Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M.

Fragestellung

Sorafenib ist die Standardbehandlung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) im *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) Stadium C, definiert u.a. durch Portalvenen-infiltration oder extrahepatische Metastasen.^{1,2} In Zentren werden selektionierte Patienten im BCLC Stadium C jedoch auch mit Sorafenib in Kombination mit einer repetitiven lipiodol-basierten, transarteriellen Chemoembolisation (TACE) oder durch alleinige TACE behandelt.³ Ziel dieser Untersuchung war es den Behandlungserfolg und die Verträglichkeit der drei Therapiekonzepte miteinander zu vergleichen.

Patienten und Methoden

Mit einem standardisierten Erhebungsbogen wurden 201 Patienten im BCLC Stadium C retrospektiv von Januar 2007 bis November 2012 erfasst, die entweder mit Sorafenib und TACE (Gruppe 1, n=54), mit Sorafenib (Gruppe 2, n= 82) oder mit TACE (Gruppe 3, n=65) an drei deutschen Leberzentren behandelt wurden. Um eine Vergleichbarkeit zwischen den drei Behandlungsgruppen zu erzielen, erfolgte ein Matching der Patientencharakteristika. Im Anschluss wurden die Zeit bis zur Tumorprogression, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit der drei verschiedenen Therapieansätze miteinander verglichen.

Ergebnisse

Durch das Matching der drei Behandlungsgruppen wurde erreicht, dass zwischen Gruppe 1, 2 und 3 keine relevanten Unterschiede in den Patientencharakteristika bestanden (Tabelle 1).

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug unter Verwendung der RECIST 1.1 Kriterien in Gruppe 1, 2 und 3 jeweils 7,0 Monate [95%-Konfidenzintervall (KI): 4,3-9,7], 4,1 Monate (95%-KI: 3,6-4,7) und 5,0 Monate (95%-KI: 2,9-7,1) (Abbildung 1). Zwischen Gruppe 1 und 2 (p= 0,00004) sowie zwischen Gruppe 1 und 3 (p= 0,01) bestand ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung in der medianen Zeit bis zur Tumorprogression.

Das mediane Gesamtüberleben betrug in Gruppe 1, 2 und 3 jeweils 16,5 Monate (95%-KI: 15,0-18,1), 8,4 Monate (95%-KI: 6,0-10,8) und 10,5 Monate (95%-KI: 7,5-13,6) (Abbildung 2). Die Patienten mit einer Kombinationsbehandlung haben statistisch signifikant länger überlebt als die Patienten in Gruppe 2 (p= 0,00026) und in Gruppe 3 (p= 0,0023). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sind 61% der Patienten in Gruppe 1, 81 % der Patienten in Gruppe 2 und 79% der Patienten in Gruppe 3 verstorben.

Trotz zusätzlicher Einnahme von Sorafenib in Gruppe 1 entstand keine signifikante Erhöhung der Toxizität im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie (Tabelle 2).

In einer multivariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit erwiesen sich ein initialer Child-Pugh-Score B,

ein ECOG-Status ≥ 1 , ein radiologischer Progress innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn und ein initialer α -Fetoprotein Wert von über 400 ng/dl jeweils mit einem p-Wert von unter 0,05 als statistisch signifikante negative Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.

Schlussfolgerung

Im Rahmen der Auswertung an drei deutschen Leberzentren erwies sich die Kombinationsbehandlung aus Sorafenib und TACE hinsichtlich der Überlebenszeit und der Zeit bis zum radiologischen Progress im Vergleich zur Standardbehandlung mit Sorafenib und im Vergleich zur Therapie mit TACE als statistisch signifikant überlegen. Trotz zusätzlicher Einnahme von Sorafenib entstand keine signifikante Erhöhung der Toxizität im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Die vorliegenden Ergebnisse erscheinen vielversprechend, sind jedoch derzeit nicht durch prospektive oder randomisierte Studien belegt.

Literatur

- Llovet JM, et al. *N. Engl. J. Med* 2008; 359: 378-390.
- Llovet JM, et al. *Semin. Liver Dis.* 1999; 3: 329-338.
- Pinter M, et al. *Radiology* 2012; 2: 590-599.
- Zhao Y, et al. *Ann. Oncol.* 2013; First published online: March 18, 2013; PMID: 23508822

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Beginn der Therapie

	Sorafenib + TACE Gruppe 1 (n=54)	Sorafenib Gruppe 2 (n=82)	TACE Gruppe 3 (n=65)	p-Wert
Medianes Alter (range)	64,0 (34-77)	65,9 (28-85)	67,0 (41-80)	.13
Männlich	87%	88%	82%	.56
Weiblich	13%	12%	18%	
Alkoholabusus	31%	28%	38%	.41
*Virale Genese	43%	35%	34%	.56
^NASH	7%	6%	8%	.88
BCLC Stadium C	100%	100%	100%	1.0
Child-Pugh A	74%	74%	77%	.94
ECOG ≥ 1	70%	55%	62%	.19
°Tumormass: <50% der Leber	85%	78%	85%	.86
Pfortaderinfiltration	33%	33%	38%	.77
Metastasen	41%	46%	34%	.31
α -Fetoprotein < 400 ng/dl	66%	64%	62%	.89
CLIP-Score (range)	2,1 \pm 1,0 (1,0-4,0)	2,1 \pm 0,8 (1,0-4,0)	2,1 \pm 0,8 (1,0-4,0)	

Abkürzungen: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer Group Klassifikation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program Score;

*Infektion mit Hepatitis-B - oder mit Hepatitis-C-Virus.

^NASH, Nichtalkoholische Steatohepatitis.

°Tumordurchmesser größer oder kleiner als der halbe Leberdurchmesser.

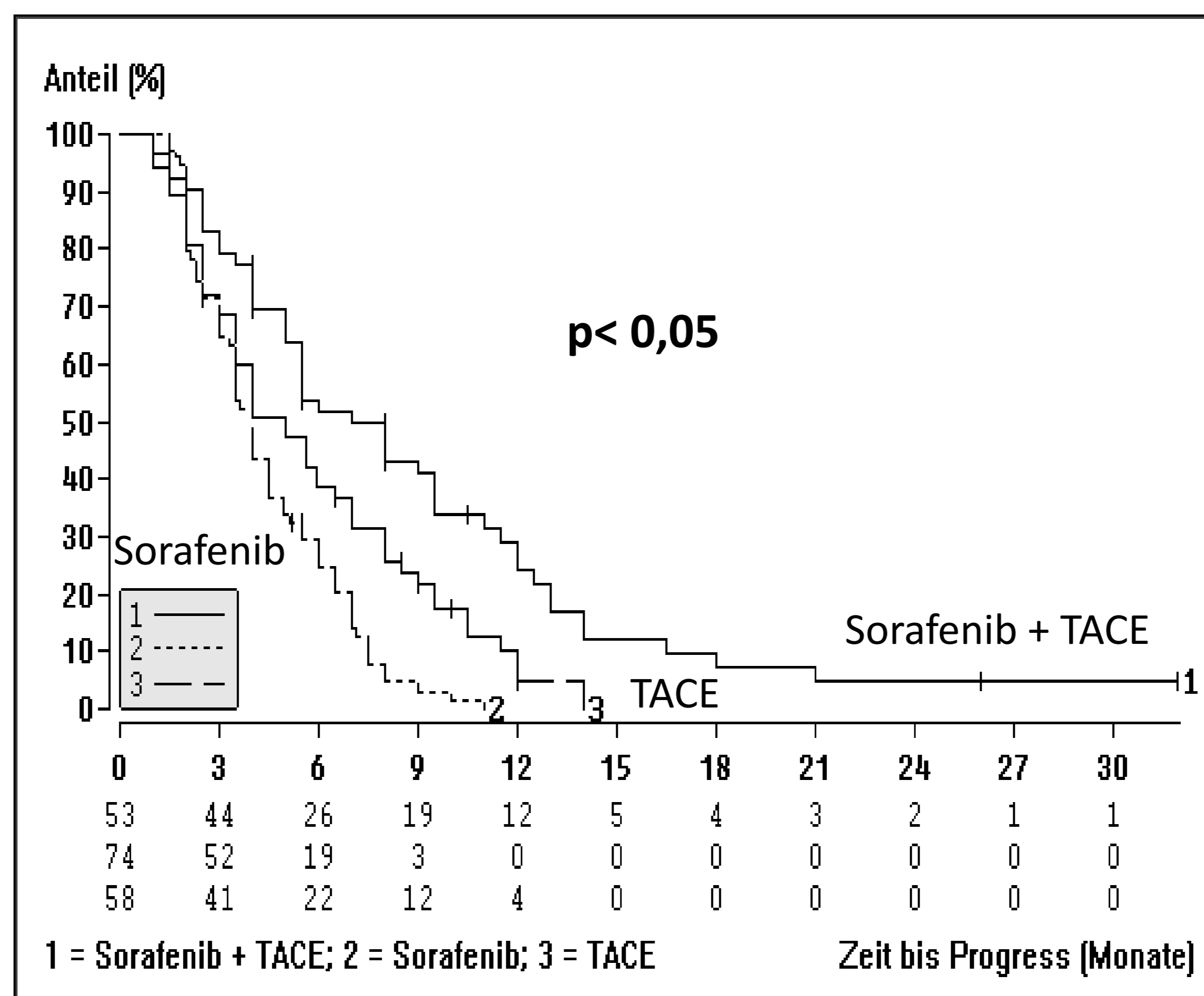


Abbildung 1: Zeit bis zum radiologischen Progress

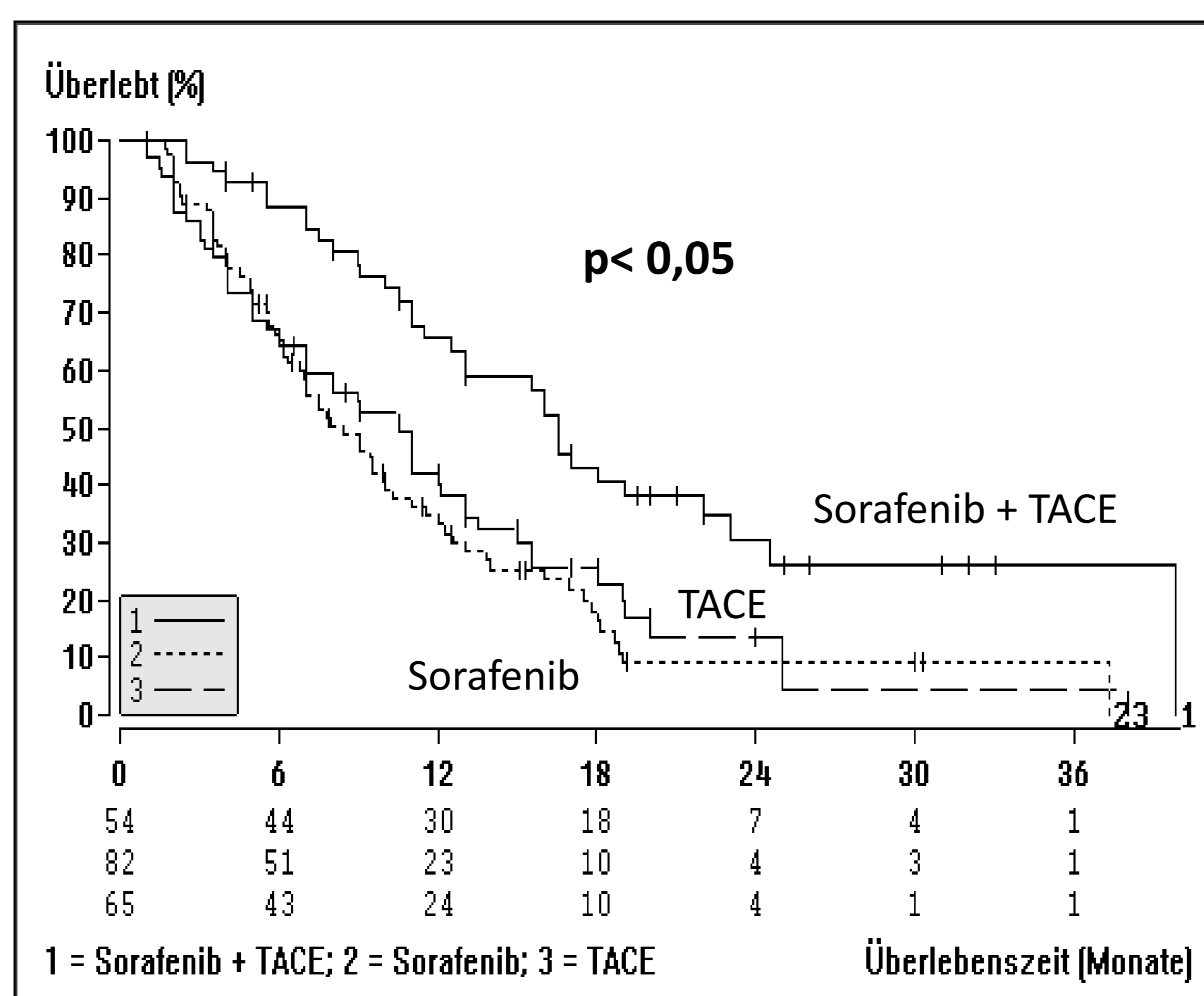


Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier

Tabelle 2: Vergleich der * Verträglichkeit von Sorafenib

	Gruppe 1 *(n= 50)	Gruppe 2 *(n=78)
Anteil Sorafenib spezifischer Nebenwirkungen	86%	80%
Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung \geq Grad 3	34%	32%
Häufigkeit einer Dosisreduktion von Sorafenib	66%	60%
°Diarrhoe	26%	22%
°Hand-Fuß-Haut-Reaktion	24%	17%
°Fatigue	6%	8%
Vorübergehendes Absetzen von Sorafenib	38%	35%
^Hand-Fuß-Haut-Reaktion	12%	10%
^Diarrhoe	10%	10%
^Fatigue	6%	5%
Abbruch der Therapie mit Sorafenib	12%	15%
~Hand-Fuß-Haut-Reaktion	4%	4%
~Diarrhoe	2%	3%
~Fatigue	2%	3%

* Nebenwirkungen wurden mithilfe der Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) klassifiziert.

*4 Patienten aus Gruppe 1 und 4 Patienten aus Gruppe 2 hatten fehlende Daten.

°Die drei häufigsten für eine Dosisreduktion von Sorafenib verantwortlichen Nebenwirkungen.

^Die drei häufigsten für ein vorübergehendes Absetzen von Sorafenib verantwortlichen Nebenwirkungen.

~ Die drei häufigsten für einen endgültigen Abbruch einer Sorafenib Therapie verantwortlichen Nebenwirkungen.