

Fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom (HCC) / Neue Ergebnisse ASCO 2007

Längere Überlebenszeit durch Sorafenib bei Leberkrebs

Bereits bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die mit Zytokinen vorbehandelt wurden, hat Sorafenib (Nexavar®) eine Verdoppelung der progressionsfreien Überlebenszeit von 2,8 auf 5,5 Monate ($p < 0,001$) gegenüber Placebo gezeigt (1). Sorafenib wurde im Jahr 2006 in dieser Indikation zugelassen und kassenpflichtig. Neuesten Daten zufolge bietet Sorafenib für das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom (HCC) ebenfalls neue Perspektiven.

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) konnte der primäre Endpunkt der Gesamtüberlebenszeit durch Sorafenib signifikant verlängert werden. Die Studie wurde auf Empfehlung eines unabhängigen Monitoring Committee vorzeitig beendet, um allen Patienten die Möglichkeit zu geben, auf Sorafenib umzusteigen (2). Diese neuesten Ergebnisse wurden Anfang Juni am ASCO präsentiert (3).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die fünfthäufigste Krebsart weltweit und verantwortlich für über 600 000 Todesfälle jährlich (4). Immer mehr Menschen in den westlichen Ländern erkranken an diesem Karzinom. Der Grund für die zunehmende Häufigkeit des Tumors ist die steigende Prävalenz von Patienten mit Hepatitis-C-Virus-assoziiierter Leberzirrhose (5).

Mögliche Wirkungsweise von Sorafenib bei HCC

Sowohl die Angiogenese als auch die Tumorzellproliferation aufgrund der Raf/MEK/ERK-Signal-Kaskade spielen in der Entwicklung, aber auch in der Behandlung des fortgeschrittenen Leber-

zellkarzinoms eine wichtige Rolle. Hepatozelluläre Karzinome sind stark abhängig von einer reichen Blutversorgung (6). Sorafenib, ein oraler Multikinasehemmer, blockiert zum einen die Tumorzellproliferation (7), zum anderen zeigt es einen antiangiogenetischen Effekt (8). Sorafenib hatte bereits bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms seine Wirkung gezeigt (1), und aufgrund seiner Eigenschaften ist es ein vielversprechender Kandidat für eine neue Therapie beim fortgeschrittenen Leberzellkarzinom. Präklinische Modelle unterstützen diese Vermutung. Sorafenib blockierte zum Beispiel in zwei humanen HCC-Zelllinien den Signalweg der Raf-Kinase und inhibierte die Tumorzellproliferation (9).

SHARP: Erste Phase-III-Studie bei HCC mit Sorafenib

Die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) untersuchte 602 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom, die nicht mit einer systemischen Therapie vorbehandelt worden waren. Vorhergehende lokale Therapien wie zum Beispiel Operation, Chemoembolisation oder Radiotherapie waren zwar erlaubt, mussten aber mindestens vier Wochen zurückliegen. Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression. Die Patienten bekamen zweimal täglich oral 400 mg Sorafenib verabreicht (3).

Sorafenib: Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei fortgeschrittenem HCC

Im Februar 2007 zeigte eine Zwischenanalyse der bis dahin vorliegenden

Daten der Phase-III-Studie durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee, dass Sorafenib den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens signifikant gegenüber Placebo verlängerte. Die Rate an schwerwiegenden, unerwünschten Wirkungen war unter Sorafenib und Placebo vergleichbar. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Studie auf Empfehlung des Committee vorzeitig beendet und Sorafenib allen Patienten zur Verfügung gestellt. Studienleiter Dr. Jordi Bruix von der Universität Barcelona betonte: «Die höhere Gesamtüberlebensrate im Vergleich zur Behandlung mit Placebo belegt eindeutig die Wirksamkeit von Nexavar® bei der Therapie des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms» (2). Die guten Ergebnisse mit Sorafenib weisen auf eine neue Behandlungsoption für Patienten mit dieser schweren Erkrankung hin. Detaillierte Ergebnisse der Studie wurden am ASCO 2007 präsentiert (3).

Bayer (Schweiz) AG
Bayer Schering Pharma
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Tel. 044-465 82 65
Fax 044-465 82 62
NEXA-PRTF 07-04

Referenzen:

1. Escudier B et al. for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *NEJM* 2006; 356: 125–134.
2. Bayer Press Release Feb 12th, 2007 www.bayer.com/en/News-Detail.aspx?id=9482
3. Llovet JM et al. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): Results of a Phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial), ASCO 2007, plenary session June 4th, abstract LBA1.
4. Llovet JM et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907–1917.
5. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
6. Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 864–880.
7. Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2255–2257.
8. Wilhelm S et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099–7109.
9. Liu et al. 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(24): 11851–11858.