

TransArterielle ChemoEmbolisation (TACE) mit Doxorubicin in Kombination mit systemischer Administration von Sorafenib für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.

Einführung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein Tumorleiden mit weltweiter Signifikanz und ist durch einige alarmierenden Zeichen charakterisiert: 1) Es ist der fünft häufigste Tumor, 2) die dritthäufigste Todesursache in Zusammenhang mit Krebsleiden und ist für mehr als 500 000 Todesfälle pro Jahr verantwortlich, 3) die HCC-Inzidenz hat sich in den letzten zwanzig Jahren verdoppelt, 4) für die Mehrheit der Patienten sind keine signifikanten lebensverlängernden therapeutischen Optionen vorhanden. Für die meisten Patienten sind repetitive transarterielle Chemoembolisationen die beste Option. Eine randomisierte Studie zeigte ein über 6 Monate objektivierbar anhaltendes Ansprechen auf diese Therapie. Neue molekulare Ziele in der Pathogenese des HCC sind jetzt erkannt worden und neue mit diesen Molekülen interferierende Arzneimittel wurden entworfen und werden in der Klinik verfügbar sein. Für HCC steht der Wirkstoff Sorafenib im Vordergrund. In diesem Tumor-Typ häufig aktivierte Signalübermittlungswege (B-raf, VEGF) werden durch Sorafenib inhibiert. Dieses bereits für Nieren-Karzinome zugelassene Arzneimittel wird zurzeit in einer grossen Zulassungsstudie als Monotherapie für HCC getestet (400 mg bid).

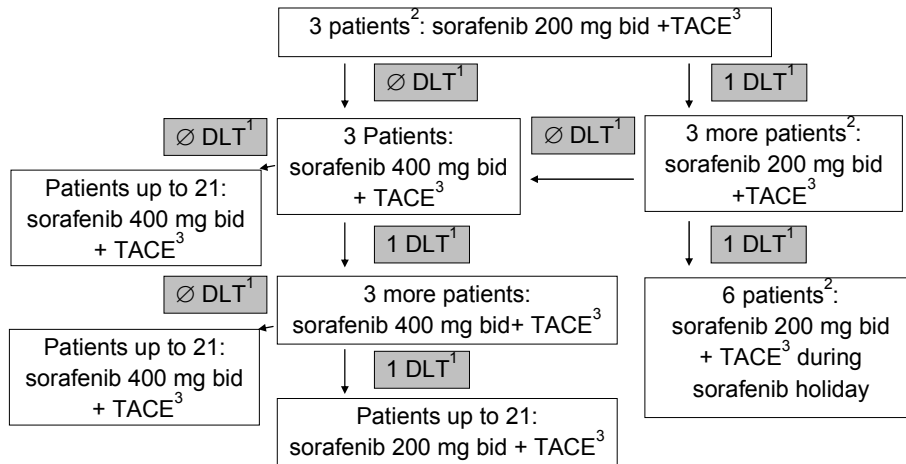
Ziel

Das aktuell vorliegende Protokoll führt eine Stufe weiter und kombiniert Sorafenib mit TACE. Dies ist eine monozentrische, Investigator geführte Studie um die Machbarkeit diese kombinierte Therapie zu prüfen.

Versuchsplan

Sorafenib wird einer für TACE-geeigneten 21 Patienten-Kohorte verabreicht. Eine Dosis von 200mg bid. wird an einer kleinen Patienten Gruppe (3 bis 6) während der ersten drei TACE Sessionen getestet. Falls gut vertragen, werden die nachfolgenden Patienten auf 400 mg bid Sorafenib eingeschlossen. Patienten werden Sorafenib ununterbrochen als Dauertherapie einnehmen und TACE Sessionen werden solange nötig wiederholt. Nur wenn die TACE Sessionen erschöpft sind, werden die auf 200 mg eingeschlossenen Patienten auf 400 mg bid wechseln. Im Rahmen dieser Studie werden Patienten für eine maximale Zeitdauer von 2 Jahren mit Sorafenib behandelt.

Flow chart of the study



¹With at least 1 TACE per patient

²One month after their last TACE session, these patients increase sorafenib to 400 mg bid

³TACE sessions are repeated as many times as judged indicated on CT

Ablauf der Studie

| | Enrollment | Start | TACE treatments | | | | | | Post -TACE | |
|---|----------------|-------|-----------------|----|----|----|-----------|-----------|------------|-----------|
| | Within 28d | W0 | W1 | W3 | W4 | W7 | And so on | 3-monthly | monthly | 3-monthly |
| schriftliche Einverständnis | X | | | | | | | | | |
| Schwangerschaftstest gemäss Kriterien | X ^g | | | | | | | | | |
| Vollständige Anamnese ^a , Vollständige körperliche Untersuchung ^b | X | | | | | | | | | |
| Kurze Anamnese ^c , Körperliche Untersuchung ^c | | | X | X | X | X | | | X | |
| Vitalzeichen | X | | X | X | X | X | | | X | |
| ECOG status | X | | | | | | | X | | X |
| Hämatologie, Biochemie (Glucose, ALT, Bilirubin, creatinin), Quick | X | | X | | X | | | | X | |
| Sorafenib | | Start | | | | | | | | |
| TACE | | | X | | X | | | | | |
| Cat Scan | X | | | X | | X | | | | X |
| AFP | X | | | X | | X | | | | X |
| Tumor Messung | X | | | X | | X | | | | X |
| Gefrorene Plasma Proben | X | | | | | | | X | | X |
| Toxizität / unverwünschte Ereignisse | | | | X | | X | | | X | |
| Begleitmedikation | | | | X | | X | | | X | |
| Medikamenten Abgabe | | | | X | | X | | | X | |

^a Vollständige Anamnese beinhaltet die Erhebung demographischer Daten, einer umfassenden medizinischen und chirurgischen Anamnese, Fragen zu vorangegangener Radio-/chemotherapie und bekannter Allergien. Die vollständige medizinische Anamnese wird bei der Screeningvisite erhoben.

^b Vollständige körperliche Untersuchung umfasst folgende Erhebungen: ECOG-PS, Vitalzeichen, Höhe, Gewicht, vollständige körperliche Untersuchung aller Organsysteme

^c Kurze Medizinische Anamnese und körperliche Untersuchung umfassen: ECOG_PS, Vitalzeichen, Gewicht, kurze Systemanamnese, körperliche Untersuchung gemäss aktueller Fragestellung

Einschlusskriterien

- Patienten mit inoperablem HCC, die für transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Frage kommen
- HCC-Diagnose gemäss EASL Richtlinien
- Child-Pugh score < 10 (Child A or B),
- Lebenserwartung > 12 Wochen bei vor der Behandlung
- Abschluss / Unterbruch anderer Lokalthherapie vor mindestens 4 Wochen
- unterschriebene schriftliche und mündliche Einverständniserklärung
- Alter \geq 18
- Leistungstatus ECOG 0-1
- Normale Organ und Knochenmarkfunktion, definiert als:
 - Hämatopoese: absolut Neutrophilenzahl $> 1,500/\text{mm}^3$, Thrombozytenzahl $> 60,000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $> 9\text{g/dL}$
 - INR < 1.5 ULN und normale PTT
 - Leber:: AST or ALT $< 5 \times$ ULN
 - Niere: Kreatinin $< 1.5 \times$ ULN
- Für Frauen im gebärfähigen Alter: Negativer Schwangerschaftstest, durchgeführt innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn
- Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen zustimmen, für die Dauer der Studie eine medizinisch sichere Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. Männer sollten eine medizinisch sichere Methode der Empfängnisverhütung für mindestens 3 Monate nach der letzten Gabe von Sorafenib benutzen.

Ausschlusskriterien

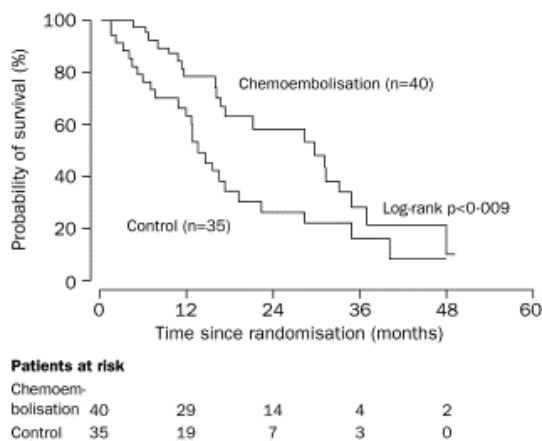
- Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, aktive koronare Herzkrankheit
- Thromboembolische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, wie Schlaganfall (einschl. TIA), Lungenembolie
- Unkontrollierte vorübergehende Erkrankung einschliesslich (aber nicht begrenzt auf) aktive Infektionen.
- Psychiatrische Erkrankung / soziale Situation, die die Compliance mit der Studie behindert.
- Patienten mit aktiven Zeichen einer Infektion können 7 Tage nach Abschluss einer antibiotischen Therapie eingeschlossen werden
- HIV positive Patienten, die eine antivirale Kombinationstherapie erhalten sind ausgeschlossen aufgrund möglicher pharmakokinetischer Interaktionen mit Sorafenib.
- Patienten die früher mit Sorafenib behandelt wurden.
- zerebrale Metastasen
- Child Pugh Score C
- Arterielle Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg trotz optimaler medikamentöser Therapie.
- Proteinurie (Protein im 24h Urin $> 1000\text{mg}$). Bei einer Proteinurie von 1+ oder mehr in der Teststreifenuntersuchung muss vor Einschluss in die Studie eine 24h Urinuntersuchung durchgeführt werden.
- Orale Antikoagulation mit Coumarinen, Heparin oder Heparinoiden .
- Schwerwiegende nicht heilende Wunden (einschliesslich sekundär heilender Wunden), akute oder nicht-heilende Ulcera, nicht heilende Knochenfrakturen innerhalb 3 Monaten.
- bekannte Blutungsneigung .
- Schluckbeschwerden, die die Einnahme von Sorafenib behindern
- Bluterbrechen, chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 28 Tage
- Organtransplantation
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Risikoabschätzung

Sorafenib 400 mg per os zweimal täglich wird in der Regel gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautausschlag/Blasenbildung (28%), Hand-Fuss Haut Reaktion (19%), Durchfall (38%), Haarausfall (25%), Übelkeit (16%), Müdigkeit (15%), arterielle Hypertonie (12%) und Erbrechen (10%). Grad 3 and 4 Nebenwirkungen sind selten. Es gibt keine Hinweise auf eine kumulative Toxizität und Nebenwirkungen sind reversibel. Es ist unbekannt, ob dieses Toxizität-Profil anders bei Leberzirrhose und gleichzeitiger TACE Behandlung ist. Diese Studie sollte diese Frage beantworten.

Patienten mit HCC, die TACE erhalten, erhalten eine palliative Therapie und haben ein limitiertes Überleben:

Arterial embolisation or chemoembolisation vs. symptomatic treatment in patients with unresectable HCC



Llovet et al. Lancet, 2002; 359(9319): 1734-9.

Sorafenib zeigte überzeugende Resultate bei Patienten mit Nierenzell-Karzinom und dieses Medikament ist bei dieser Indikation in der Schweiz registriert. Eine Phase III Studie mit Sorafenib in Monotherapie bei 560 Patienten mit HCC läuft. Das Potential von Sorafenib ist wahrscheinlich grösser in Kombination mit anderen Therapien, wie es auch der Falls ist für andere anti-angiogene Therapien.

Studienleitung

Jean-François Dufour, M.D.
Institut für Klinische Pharmakologie
Inselspital
Murtenstrasse 35
3010 Bern
tel. 031 632 31 91
Fax: 031 632 49 97
e-mail: jf.dufour@ikp.unibe.ch