

Systemtherapie des hepatozellulären Karzinoms

Aktuelle Optionen und neueste Ansätze

Weltweit stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) die dritthäufigste Krebstodesursache dar. Die Therapiemöglichkeiten bei HCC im fortgeschrittenen Stadium waren bisher sehr eingeschränkt. Vor Kurzem wurden nach Jahren ohne wesentliche Fortschritte neue Therapien zugelassen und weitere spannende Daten aus Studien vorgestellt. In diesem Artikel werden die klinische Evidenz und die Rolle neuer Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem HCC besprochen.

Ralph Winterhalder

Das HCC ist eine der häufigsten Krebstodesursachen weltweit (1). Bei den meisten Patienten tritt das HCC in Verbindung mit einer Leberzirrhose auf, in der Regel assoziiert mit einem oder mehreren Risikofaktoren wie Infektionen (Hepatitis B oder C), exzessivem Alkoholkonsum oder der «non alcoholic fatty liver disease» (2). Die Prognose und auch das interdisziplinäre therapeutische Vorgehen sind nicht nur abhängig vom Tumorstadium, sondern auch von der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium) und dem Allgemeinzustand des Patienten ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Score. Das bestens bekannte BCLC-(Barcelona Clinical Liver Cancer-)Staging-System (siehe *Abbildung*) trägt diesen Faktoren Rechnung und wird im klinischen Alltag und in Studien zur Stadieneinteilung benutzt (3).

Chirurgische Resektion, Transplantation und ablativ Verfahren sind potenziell kurative Therapien für Patienten in frühen Stadien (BCLC 0–A). Ausserhalb von Screeningprogrammen wird bei der Mehrzahl der Patienten ein fortge-

schrrittenes Stadium (BCLC B oder C) diagnostiziert. Bei Patienten im Stadium BCLC B sind lokoregionäre Therapien wie Chemoembolisation (TACE) oder Radionuklidembolisation (SIRT) empfohlen. Im Stadium C (mit erhaltener Leberfunktion) oder Stadium B (nicht therapierbar oder progredient nach TACE) sind Systemtherapien indiziert. In diesem Artikel geht es um die etablierten Systemtherapien und neueste Entwicklungen.

Erstlinientherapie

Im Jahr 2007 wurde mit Sorafenib, einem Multityrosinkinaseinhibitor (TKI), erstmals eine Behandlung als «standard of care» aufgrund von 2 randomisierten Phase-III-Studien weltweit etabliert (4, 5). Die SHARP-Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) von 7,9 auf 10,7 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,68) bei einer objektiven Ansprechrates von 5 Prozent.

Von 2008 bis 2017 wurde dieser «standard of care» in der Erstlinientherapie mit diversen neuen Substanzen oder Kombinationen (siehe *Tabelle 1*) zu verbessern versucht, leider erfolglos. Daneben aber wurde die Evidenz von Sorafenib weiter ausgebaut. Sorafenib hat nachgewiesenermassen auch Aktivität bei HCC gezeigt, assoziiert mit Hepatitis C (6), und kann auch bei Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child-Pugh B eingesetzt werden (7).

In der randomisierten Phase-III-Studie REFLECT konnte dann 2017 eine Nichtunterlegenheit von Lenvatinib gegenüber Sorafenib gezeigt werden (8). Das OS betrug 13,6 Monate mit Lenvatinib gegenüber 12,3 Monaten mit Sorafenib (HR: 0,92; nicht signifikant). Signifikant verbessert wurde jedoch das progressionsfreie Überleben (PFS) mit 7,4 versus 3,7 Monate (HR: 0,62; $p < 0,0001$).

Gemäss den Einschlusskriterien wird Lenvatinib nun als Erstlinientherapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC (Child-Pugh A, ohne Invasion der Portalvene oder der zentralen Gallenwege, Befall $< 50\%$ des totalen Lebervolumens) in den Guidelines der European Society for Medical

MERKSÄTZE

- ▶ Sorafenib und Lenvatinib werden in den ESMO-Guidelines als Erstlinientherapieoptionen bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC aufgeführt.
- ▶ Neben Regorafenib konnte mit Cabozantinib und Ramucicirumab für weitere zwei Substanzen ein Stellenwert in der Zweitlinientherapie gezeigt werden.
- ▶ Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab) bei HCC-Patienten konnte in bisherigen Studien als Monotherapie nicht überzeugen.
- ▶ Vor dem Hintergrund der formal negativen Studien mit Checkpoint-Inhibitor-Monotherapien in der Erst- und Zweitlinie sind neuere Daten mit Kombinationstherapien sehr spannend.

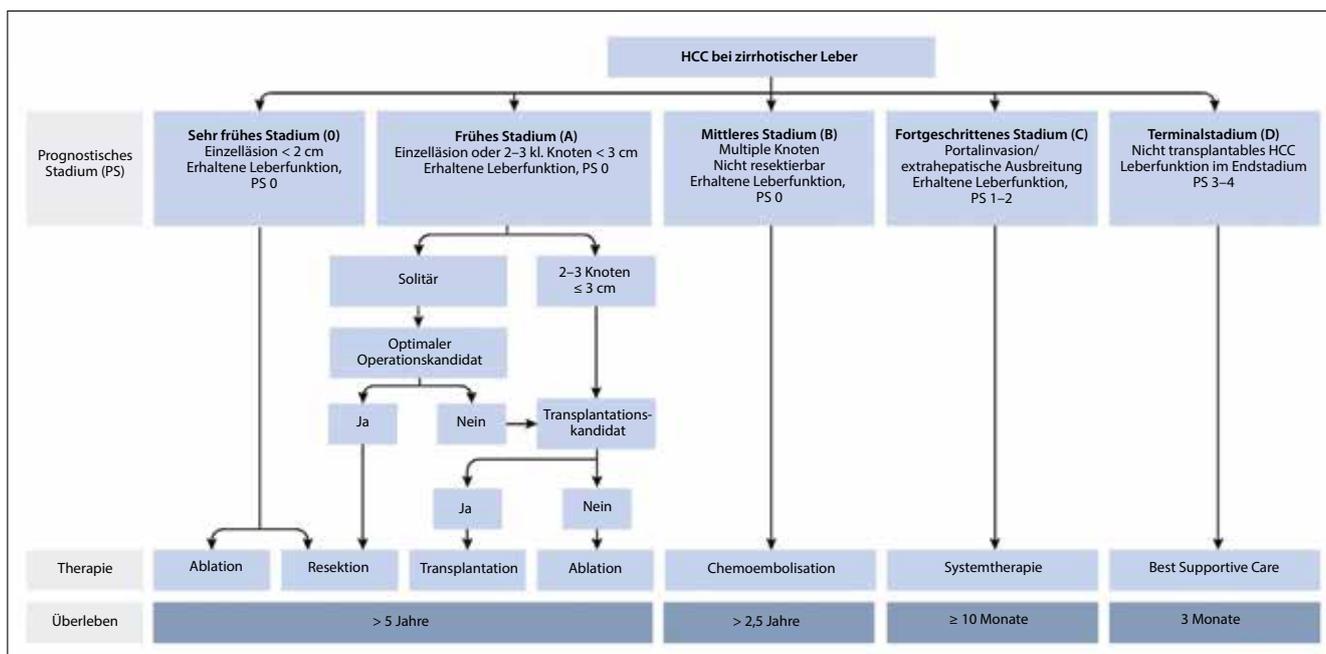


Abbildung: Algorithmus des BCLC-(Barcelona Clinical Liver Cancer-)Staging-Systems zur Therapieplanung (HCC: hepatozelluläres Karzinom) (adaptiert nach [3])

Oncology (ESMO) aufgeführt. Im Gegensatz zu den meisten TKI wird Lenvatinib analog zur Phase-II-Studie nach dem Körpergewicht (KG) dosiert (8 mg < 60 kg KG und 12 mg ≥ 60 kg KG 1-mal täglich) (9).

Zweitlinientherapie

Nach der Etablierung von Sorafenib als Erstlinientherapie wurde über Jahre erfolglos eine funktionierende Zweitlinientherapie gesucht (Tabelle 1). Ein erster Fortschritt wurde 2017 mit der RESORCE-Studie erreicht (10). Mit Regorafenib, einem weiteren Multi-TKI, konnte bei Patienten, die unter Sorafenib progredient waren, ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer Therapie mit Placebo erreicht werden (OS 7,8 vs. 10,6 Monate; HR: 0,63; p > 0,0001). Dabei ist das OS im Placeboarm mit knapp 8 Monaten vergleichbar mit anderen Studien in der Zweitlinientherapie. Die häufigsten Nebenwirkungen (adverse events, AE) von Regorafenib sind Hypertonie, Hand-Fuss-Syndrom, Fatigue und Diarrhö, vergleichbar in ihrer Häufigkeit mit anderen Studien von Regorafenib bei gastrointestinalen Tumoren (11, 12). Seither konnte für weitere zwei Substanzen ein Stellenwert in der Zweitlinientherapie gezeigt werden:

In der plazebokontrollierten CELESTIAL-Studie mit Cabozantinib wurde das OS von 8,0 auf 10,2 Monate in der gesamten Studienpopulation verbessert (HR: 0,76; p = 0,0049) (13). In der Studie waren maximal zwei Vorbehandlungen zugelassen. Patienten, die nur Sorafenib als bisherige Therapie erhalten hatten, zeigten eine Verbesserung des OS von 7,2 auf 11,3 Monate (HR: 0,70) in der Subgruppenanalyse. Weiter fand sich ein Benefit für Cabozantinib, unabhängig vom Alphafetoprotein-(AFP-)Wert und vom Alter, bei Patienten mit oder ohne frühere Chemoembolisationen. Auch Cabozantinib zeigte die klassischen Nebenwirkungen anderer VEGFR-(vascular endothelial growth factor receptor-)TKI (Hypertonie, Diarrhö, Hand-Fuss-Syndrom, Fatigue), und

insgesamt zeigte sich eine doppelt so hohe Rate an schweren Nebenwirkungen (AE Grad 3 und 4) gegenüber Placebo (68 vs. 37%).

In der REACH-Studie wurde Ramucirumab (ein monoklonaler Antikörper gegen VEGFR-2) gegen Placebo in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit HCC (BCLC B oder C, Child-Pugh A und ECOG-Performance-Status 0-1) geprüft (14). In dieser Studie mit über 560 Patienten konnte in der Intention-to-Treat-Population kein OS-Benefit gezeigt werden (OS: 9,2 vs. 7,6 Monate; HR: 0,87; p = 0,14). In der Subgruppenanalyse zeigte sich aber ein klinisch bedeutender und signifikanter OS-Benefit in der prognostisch schlechten Population mit einem AFP-Wert von 400 ng/ml oder höher (OS: 7,8 vs. 4,2 Monate; HR: 0,674; p = 0,006). Aus diesem Grund wurde eine weitere Phase-III-Studie mit Ramucirumab (REACH-2-Studie) in dieser mit Biomarkern selektierten Population durchgeführt, und der OS-Benefit konnte bestätigt werden (OS: 8,5 vs. 7,3 Monate; HR: 0,710; p = 0,0199) (15). Die wichtigsten Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) waren Hypertonie mit 13 Prozent, Blutungen oder Hyponatriämie mit je 6 Prozent.

Immuntherapie

Die Entstehung des HCC ist assoziiert mit chronischer Inflammation und einer supprimierten Immunumgebung (16). Die Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren hat die Therapie bei diversen onkologischen Krankheiten in den letzten Jahren erheblich verändert.

In der Monotherapie konnte mit Nivolumab für mit Sorafenib vorbehandelte Patienten ein OS von 15,6 Monaten, für sorafenibnaive Patienten von sogar 28,6 Monaten, dies bei einer objektiven Ansprechrates von 15 Prozent, erreicht werden (CheckMate 040) (17).

Analog dazu fanden sich mit Pembrolizumab (Keynote-224) in der Zweitlinientherapie eine Ansprechrates von 17 Prozent

Tabelle 1:

Substanz	Studie/Jahr	Randomisierung	Gesamtüberleben	
			Monate	p-Wert
Erstlinientherapie				
Brivanib	Johnson et al. 2013	Brivanib vs. Sorafenib	9,5 vs. 9,9	NS
Sunitinib	Cheng et al. 2013	Sunitinib vs. Sorafenib	7,9 vs. 10,2	NS
Linifanib	Cainap et al. 2015	Linifanib vs. Sorafenib	9,1 vs. 9,8	NS
Sorafenib + Erlotinib	Zhu et al. 2015	Sorafenib + Erlotinib vs. Sorafenib	9,5 vs. 8,5	NS
Sorafenib + Doxorubicin	Abou-Alfa et al. 2016	Sorafenib + Doxorubicin vs. Sorafenib	9,3 vs. 10,5	NS
Bevacizumab + Erlotinib	Thomas et al. 2018	Bevacizumab + Erlotinib vs. Sorafenib	11,4 vs. 10,3	NS
Zweitlinientherapie				
Brivanib	Llovet et al. 2013	Brivanib vs. Plazebo	9,4 vs. 8,2	NS
Everolimus	Zhu et al. 2014	Everolimus vs. Plazebo	7,6 vs. 7,3	NS
Ramucirumab REACH	Zhu et al. 2015	Ramucirumab vs. Plazebo	9,2 vs. 7,6	NS
Tivantinib	Rimassa et al. 2017	Tivantinib vs. Plazebo	8,4 vs. 9,1	NS

NS: nicht signifikant

Tabelle 2:

Medikament	Spezialitätenliste	Limitatio	Kostengutsprache
Nexavar® Sorafenib	zugelassen	inoperables HCC, max. Child-Pugh A	nicht notwendig
Lenvima® Lenvatinib	zugelassen	Monotherapie «first line», < 50% der Leber vom Karzinom befallen, Gallengang und Pfortader ohne Tumorbefall, ECOG 0-1, Child A, BCLC B (keine TACE möglich) oder BCLC C	nicht notwendig
Stivarga® Regorafenib	zugelassen	Allg.: ECOG 0-1, adäquate Fkt. von Knochenmark, Niere, Leber HCC: vorbehandelt mit Sorafenib, radiolog. Progression, Toleranz von Sorafenib, max. Child A	notwendig
Cyramza® Ramucirumab	nicht zugelassen		
Cabometyx® Cabozantinib	zugelassen		

HCC: hepatozelluläres Karzinom, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BCLC: Barcelona Clinical Liver Cancer, TACE: transarterielle Chemoembolisation

und ein OS von 12,9 Monaten (18). Am Jahreskongress 2019 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden erstmals die Daten der randomisierten Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (Keynote-240) gezeigt (19). Die formal negative Studie zeigte für das OS eine nicht signifikante HR von 0,78 (p = 0,0238), aber eine klinisch bedeutende Verlängerung um 3,3 Monate (10,6 vs. 13,9) gegenüber Plazebo mit einer Ansprechrate von 16,9 Prozent.

Von der Phase-III-Studie mit Nivolumab versus Sorafenib in der Erstlinienbehandlung sind erste Resultate bekannt: Auch in der CheckMate-459-Studie wurde der primäre Endpunkt, das OS, nicht erreicht (HR: 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,72–1,02; p = 0,0752) (20).

Neueste Ansätze

Vor dem Hintergrund dieser formal negativen Studien mit Checkpoint-Inhibitor-Monotherapien in der Erst- und Zweitlinie sind neuere Daten mit Kombinationstherapien sehr spannend.

Analog zu diversen Tumorentitäten wurden schon 2 Studien (Phase I/II) mit der klassischen Kombination von CTLA-(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-)4- und PD-1-(programmed cell death protein 1-)Inhibitoren (Durvalumab und Tremelimumab [21], Nivolumab und Ipilimumab [22])

durchgeführt. Diese zeigen objektive Ansprechraten zwischen 25 und 30 Prozent und in der Kombinationskohorte der CheckMate-040-Studie ein OS von 22,8 Monaten. Für die Kombination Durvalumab/Tremelimumab läuft zurzeit eine Phase-III-Studie (ClinicalTrials.gov NCT03298451).

Die IMbrave150-Studie (Phase III) testete die Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab gegen Sorafenib (25) nach den vielversprechenden Resultaten einer Phase-Ib-Studie mit dieser Kombination (23). In der Phase-III-Studie mit 501 Patienten (2:1-randomisiert Atezolizumab + Bevacizumab vs. Sorafenib) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des OS (not reached vs. 13,2 Monate; HR: 0,58; p=0,0006), ebenso des PFS (6,8 vs. 4,3 Monate; HR: 0,59; p < 0,0001) und der ORR (overall response rate; 27 vs. 12%). Die Raten schwerer Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) waren vergleichbar (57 vs. 55%), aber vor allem Hypertonie und Proteinurie unter Atezolizumab/Bevacizumab. Die Lebensqualität (quality of life, QoL) blieb unter Atezolizumab/Bevacizumab signifikant länger erhalten (26).

Die Phase-Ib-Studie mit Lenvatinib und Pembrolizumab (24) zeigte eine partielle Remission bei 6 von 13 Patienten, und auch hier werden derzeit Patienten für eine Phase-III-Studie (Keynote-524) rekrutiert.

Im Gegensatz zum vergangenen Jahrzehnt stehen uns heute diverse Systemtherapien beim fortgeschrittenen HCC

zur Verfügung. Über den aktuellen Zulassungsstatus gibt *Tabelle 2* Auskunft. In der ersten Linie sind Sorafenib und Lenvatinib zugelassen, Regorafenib als einzige Substanz bisher in der zweiten Linie nach Sorafenib. Sämtliche Immuntherapien haben zurzeit keine Zulassung beim HCC.

Um den potenziellen Nutzen der verschiedenen Therapielinien überhaupt zu erreichen, muss die Funktion des erkrankten Organs, der Leber, erhalten bleiben. Das bedingt regelmässige Kontrollen und notwendige Anpassungen der Systemtherapien. Im Stadium BCLC B sollte der Zeitpunkt, an dem lokoregionäre Verfahren bei fehlendem Nutzen die Leberfunktion verschlechtern können und auf eine Systemtherapie gewechselt werden sollte, nicht verpasst werden. Immer wichtiger wird deshalb eine regelmässige und kritische Evaluation an interdisziplinären Tumorkonferenzen.

Die längerfristige Forschung sollte zudem vermehrt biomarkergesteuerte Konzepte entwickeln, um eine individualisierte Therapiesequenz zu ermöglichen. ▲

Dr. med. Ralph Winterhalder
Co-Chefarzt Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: ralph.winterhalder@luks.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Bray F et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Llovet JM et al.: Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236.
4. Llovet JM et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *NEJM* 2008; 359: 378–390.
5. Cheng AL et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
6. Bruix J et al.: Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999–1008.
7. McNamara MG et al.: Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma – a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 105: 1–9.
8. Kudo M et al.: Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163–1173.
9. Ikeda K et al.: Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 512–519.
10. Bruix J et al.: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORGE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66.
11. Grothey A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–312.
12. Demetri GD et al.: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.
13. Abou-Alfa GK et al.: Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54–63.
14. Zhu AX et al.: Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859–870.
15. Zhu AX et al.: Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 282–296.
16. Ringelhan M et al.: The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol* 2018; 19: 222–232.
17. El-Khoueiry AB et al.: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492–2502.
18. Zju AX et al.: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–952.
19. Finn RS et al.: Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl): Abstr 4004.
20. Bristol-Myers Squibb announces results from CheckMate-459 study evaluating Opdivo (nivolumab) as a first-line treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Published June 24, 2019; <https://bit.ly/2x70MSX>
21. Kelley RK et al.: Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl): Abstr 4073.
22. Yau T et al.: Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl): Abstr 4012.
23. Stein S et al.: Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl): Abstr 4074.
24. Ikeda M et al.: A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl): Abstr 4076.
25. Finn RS et al.; IMbrave150 Investigators: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894–1905.
26. Galle PR et al.: Patient-reported outcomes (PROs) from the phase III IMbrave150 trial of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) as first-line treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl): Abstr 476.