



## Ivo Graziadei

Abteilung für Innere Medizin, Tirol Kliniken – Landeskrankenhaus Hall i.T., Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Innsbruck, Hall i.T., Österreich

# Systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom

## Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den häufigsten primären Leberkarzinomen und ist weltweit das vierthäufigste Malignom und liegt hinsichtlich Karzinom mortalität an zweiter Stelle [1]. Epidemiologische Daten zeigen im Gegensatz zu Asien eine deutliche Zunahme des HCC in der westlichen Welt [2]. Das HCC ist die schicksalhafte Komplikation der chronischen fortgeschrittenen Lebererkrankung. In über 90% der Fälle entsteht das HCC in der westlichen Welt auf dem Boden einer Leberzirrhose. Das Risiko eines Leberzirrhosikers, an einem HCC zu erkranken, steigt mit der Dauer der Lebererkrankung und liegt je nach Genese und Geographie zwischen 1 und 8% pro Jahr [1]. Neben der viralen Leberzirrhose (Hepatitis B und C) und der alkoholischen Lebererkrankung wurde in den letzten Jahren zunehmend die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), vor allem in Verbindung mit Diabetes mellitus, als Risikofaktor für das HCC beschrieben [3–5]. Als signifikant negative prädiktive Parameter stellten sich dabei ein Body Mass Index (BMI) >30 und ein Diabetes mellitus heraus [6]. Sollte sich die laufende Adipositasepidemie in den USA auch 1:1 auf Europa übertragen, ist mit einer weiteren Zunahme an HCC-Neuerkrankungen zu rechnen. Durch den Einsatz der extrem effizienten Direct-acting-antiviral(DAA)-Therapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C wurde zuletzt ein deutlicher Rückgang der HCV-assoziierten HCC beobachtet [7]; im Gegensatz dazu nehmen HCC

auf dem Boden einer NAFLD, wie bereits erwähnt, stetig zu [8]. In den USA wird von einer >120%igen Steigerung bis 2030 ausgegangen. Ein HCC in einer nichtzirrhotischen Leber ist selten. Vor allem Patienten mit chronischer Hepatitis B (hohe Viruslast, „asiatischer“ Genotyp C, positive Familienanamnese) haben diesbezüglich ein erhöhtes Risiko; zuletzt mehrten sich auch die Berichte von HCC bei nichtzirrhotischen NAFLD-Patienten, insbesondere in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 2 [1].

Trotz effizienter Screeningverfahren, die zu einer Diagnosestellung in einem frühen Tumorstadium mit kurativem Therapieansatz bei etwa einem Drittel der Patienten führen, präsentiert sich der größte Prozentsatz in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, in dem die systemische Therapie den Goldstandard darstellt [9]. Gemäß internationaler Kriterien wird eine systemische Therapie sowohl bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium (Tumorstadium C nach der Barcelona-Klassifizierung [BCLC]) als auch bei Patienten in einem intermediären Stadium (BCLC-B), die einen Progress nach lokalablativen Verfahren zeigen, angewendet [10, 11].

Die in der Vergangenheit angewandten systemisch applizierten Chemotherapeutika, wie Doxorubicin, 5-FU oder Gemcitabin, und auch hormonelle Therapien haben in kontrollierten Studien keinen Überlebensvorteil gezeigt [12–14]. Fortschritte im Verständnis der Hepatokarzinogenese führten zu neuen Therapieansätzen beim HCC und zum Einsatz molekularer zielgerichteter Substanzen.

## Erstlinientherapie

Aufgrund der positiven Ergebnisse zweier großer randomisierter klinischer Studien stellt der Multikinaseinhibitor *Sorafenib* (Bayer Austria GmbH, Wien, Österreich) den Goldstandard in der Erstlinientherapie für Patienten im fortgeschrittenen (metastasierten) Tumorstadium dar. Sorafenib führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des medianen Überlebens von 7,9 auf 10,7 Monate und des medianen progressionsfreien Überlebens von 2,8 auf 5,5 Monate. In diesen Studien wurden allerdings nur Patienten mit kompensierter Leberzirrhose Child-Pugh-Turcotte (CPT) A inkludiert [15, 16]. Eine retrospektive Studie aus Österreich sowie eine große internationale Observationsstudie zeigten, dass auch Patienten mit (partiell) dekomensierter Leberzirrhose (CPT B) von einer Sorafenibtherapie profitieren können [17, 18]. Die Lebenserwartung bei dekomensierter Leberzirrhose (CPT C, MELD >15 – „terminales“ Stadium) ist bereits so limitiert, dass die Therapie mit Sorafenib keine zusätzliche Lebensverlängerung bewirkt. Darüber hinaus wird die Nebenwirkungsproblematik von Sorafenib – hauptsächlich Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom (HFS), Fatigue-Syndrom – bei diesen Patienten zum zusätzlichen Risiko. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen sollte im klinischen Alltag Sorafenib vor allem bei Leberzirrhosikern mit CPT B in reduzierter Dosis begonnen und erst bei guter Verträglichkeit auf die gewünschte Dosis erhöht werden.

Nach zahlreichen Negativstudien (Erlotinib, Brivanib, Sunitinib und Linifa-

**Tab. 1** Zusammenfassung von Phase-III-Studien in der Erst- und Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC

Studie	Medikamente	HR (OS) „p-value“	Mittleres OS (Monate) „p-value“	Mittleres PFS (Monate) „p-value“	ORR
<i>Erstlinientherapie</i>					
SHARP [15] (n = 602)	Sorafenib vs. Placebo	0,69 (95 % CI 0,55–0,87)	10,7 vs. 7,9 p < 0,001	5,5 vs. 2,8 p < 0,001	RECIST: 2 % vs. 1 %
Asia-Pacific [16] (n = 226)	Sorafenib vs. Placebo	0,68 (95 % CI 0,50–0,93) 0,014	6,5 vs. 4,2 p = 0,014	2,8 vs. 1,4 p = 0,005	RECIST: 3,3 % vs. 1,3 %
REFLECT [19] (n = 954) „Non-inferiority trial“	Lenvatinib vs. Sorafenib	0,92 (95 % CI 0,79–1,06)	13,6 vs. 12,3 p = n. s.	7,5 vs. 3,6 p < 0,0001	RECIST: 18,8 % vs. 6,5 % mRECIST: 40,6 % vs. 12,4 %
<sup>b</sup> IMBrave 150 [20] (n = 501)	Atezolizumab + Bevacizumab vs. So- rafenib	0,58 (96 % CI 0,42–0,79)	NE vs. 13,2 p = 0,0006	6,8 vs. 4,3 p < 0,0001	RECIST: 27 % vs. 12 % mRECIST: 33 % vs. 13 %
<sup>ab</sup> CheckMate 459 [29] (n = 726)	Nivolumab vs. Sorafenib	0,84 (95 % CI 0,72–1,02)	16,4 vs. 14,7 p = 0,0752	3,7 vs. 3,8 p = n. s.	RECIST: 15 % vs. 7 %
<sup>abc</sup> ZGDH3 [33] (n = 668)	Donafenib vs. Sorafenib	0,84 (95 % CI 0,76–0,99)	12,0 vs. 10,1 p = 0,045	3,7 vs. 3,6 p = 0,245	RECIST: 4,6 vs. 2,7 %
<i>Zweitlinientherapie</i>					
RESORCE [21] (n = 573)	Regorafenib vs. Placebo	0,63 (95 % CI 0,50–0,79)	10,6 vs. 7,8 p < 0,0001	3,1 vs. 1,5 p < 0,0001	RECIST: 6,6 % vs. 2,6 % mRECIST: 10,6 % vs. 4,1 %
CELESTIAL [22] (n = 760)	Cabozantinib vs. Place- bo	0,76 (95 % CI 0,63–0,92)	10,2 vs. 8,0 p = 0,005	5,2 vs. 1,9 p < 0,001	RECIST: 4,0 % vs. 0,4 %
REACH-2 [24] (n = 292) Pat. mit AFP >400 ng/ml	Ramucirumab vs. Place- bo	0,71 (95 % CI 0,53–0,95)	8,5 vs. 7,3 p = 0,0199	2,8 vs. 1,6 p < 0,0001	RECIST: 5,0 % vs. 1,0 %
<sup>b</sup> KEYNOTE 240 [31] (n = 413)	Pembrolizumab vs. Placebo	0,78 (95 % CI 0,61–0,99)	13,9 vs. 10,6 p = 0,0238	3,0 vs. 2,8 p = 0,186	RECIST: 18,3 % vs. 4,4 %
<sup>abc</sup> NCT02329860 [34] (n = 393)	Apatinib vs. Placebo	0,78 (95 % CI 0,62–0,99)	8,7 vs. 6,8 p = 0,048	4,5 vs. 1,9 p < 0,0001	RECIST: 10,7 % vs. 1,5 %

n. s. statistisch nicht signifikant, NE nicht evaluierbar, OS Gesamtüberleben, PFS progressionsfreies Überleben, ORR objektive Responderate, AFP α-Feto-protein, HCC hepatozelluläres Karzinom, CI Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, mRECIST modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (für HCC Beurteilung)

<sup>a</sup>Studie liegt nur als Abstrakt vor

<sup>b</sup>In Europa nicht zugelassen

<sup>c</sup>Ausschließlich chinesische Zentren mit >90 % Hepatitis-B-Patienten

nib) wurde alternativ zu Sorafenib 2018, basierend auf den Daten einer randomisierten Non-inferiority-Studie, Lenvatinib (Eisai GmbH, Frankfurt a.M., Deutschland) zur Erstlinienbehandlung zugelassen [19]. Das mittlere Überleben in der Lenvatinib- bzw. Sorafenibkohorte lag bei 13,6 bzw. 12,3 Monaten. In Bezug auf die sekundären Endpunkte zeigten sich für Lenvatinib jedoch statistisch signifikant bessere Werte, wie z. B. für das mittlere progressionsfreie Überleben (8,9 vs. 3,7 Monate). Das Nebenwirkungsprofil war für beide Substanzen vergleichbar; ein HPS  $\geq 3$  trat bei Sorafenib häufiger (11 % vs. 3 %) auf wie auch Diarrhöen, während eine arterielle Hypertonie vermehrt im Lenvatinibarm beobachtet wurden.

Eine vor Kurzem publizierte Phase-III-Studie (IMBRAVE 150) zeigte für die Kombinationstherapie von Atezolizumab (Roche Austria GmbH, Wien, Österreich), einem Immuncheckpointinhibitor, mit dem Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab (Roche Austria GmbH, Wien, Österreich) im Vergleich zu Sorafenib eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,58 (95 %-KI 61,3–73,1; [20]). Das Überleben nach 12 Monaten lag in der Atezolizumab-Bevacizumab-Gruppe bei 67,2 % in Vergleich zu 54,6 % im Sorafenibarm. Ebenso war das mittlere progressionsfreie Überleben in der Kombinationsgruppe mit 6,8 vs. 4,3 Monaten signifikant besser. Auch bezüglich Tumorresponderaten und Dauer des

Ansprechens war Atezolizumab-Bevacizumab der Sorafenibtherapie überlegen (objektive Responderate: 27,3 % vs. 11,9 %; kompletter Response: 5,5 % vs. 0 %). Kein Unterschied zeigte sich bei Grad-3- und -4-Nebenwirkungen. Als häufigste schwere Nebenwirkung in der Atezolizumab-Bevacizumab-Gruppe trat bei 15,2 % eine arterielle Hypertonie auf. Aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos sollte vor Beginn einer Kombinationstherapie eine Definierung des Ösophagus-Fundus-Varizenstatus erhoben und bei Vorliegen eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Basierend auf den Daten der IMBrave-150-Studie wurde Atezolizumab-Bevacizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in den USA bereits zugelassen; eine Zulas-

I. Graziadei

## Systemische Therapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom

### Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine komplexe Erkrankung, da die Therapieauswahl wie auch die Prognose nicht nur von tumorspezifischen Faktoren, sondern vor allem auch vom Schweregrad der Lebererkrankung abhängen. Für die optimale Betreuung eines HCC-Patienten ist daher ein multidisziplinärer Zugang in Spezialeinrichtungen notwendig. Bei ungefähr der Hälfte aller HCC-Patienten besteht zum Diagnosezeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Stadium ohne Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes. Gemäß internationaler Leitlinien wird für diese Patienten eine systemische Therapie empfohlen. Für nahezu ein Jahrzehnt stellte Sorafenib die einzig effektive Therapie für Patienten

mit einem fortgeschrittenen HCC dar. Mit Lenvatinib steht seit Kurzem eine Alternative in der Erstlinie und mit Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab Optionen für die Zweitlinientherapie zur Verfügung. Allerdings sind diese Substanzen nur bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (Child-Pugh A) einsetzbar. Nach vielversprechenden Phase-I- und -II-Studien für die Immuncheckpointinhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab konnte in Phase-III-Studien keine signifikante Verbesserung in Bezug auf gesamt- und progressionsfreies Überleben beobachtet werden. In einer kürzlich publizierten Studie führte die Kombinationstherapie Atezolizumab/Bevacizumab

im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinie zu deutlich verbesserten Überlebens- und Ansprechraten. Es ist daher anzunehmen, dass diese Kombination als neuer Standard in der Erstlinientherapie in den Leitlinien Einzug finden wird. Zahlreiche Studien zumeist als Kombinationstherapie verschiedenster Substanzklassen (Tyrosinkinase-, Immuncheckpoint- und „vascular endothelial growth factor“ [VEGF]-Inhibitoren) sind aktiv, deren Phase-III-Ergebnisse mit Spannung erwartet werden.

### Schlüsselwörter

Leberzirrhose · Tyrosinkinaseinhibitoren · Immuntherapie · VEGF-Blocker · Fettleber

## Systemic Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a complex disease because the choice of treatment as well as the prognosis not only depend on tumor-specific but also on liver-related characteristics. Therefore, a multidisciplinary approach in specialized clinics is required for the optimal management of HCC patients. Almost half of patients present with advanced stage tumor with no curative therapeutic options. According to international guidelines, palliative systemic therapy is recommended in these patients. The multikinase inhibitor sorafenib was the first drug to show antitumor efficacy and was the only approved treatment for almost a decade, as several other agents failed to improve patients' survival. In recent

years, treatment practices have changed with lenvatinib as another first-line treatment choice and regorafenib, cabozantinib, and ramucirumab as second-line therapeutic options. However, only patients with preserved liver function (Child–Pugh A) were enrolled in these studies and are consequently suitable for these drugs. After promising phase I and II studies, subsequent phase III trials evaluating the immune checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab failed to demonstrate a significant improvement in patients' overall and progression-free survival. Recently, in a phase III trial, the combination therapy atezolizumab and bevacizumab led to a significantly improved overall survival

compared to sorafenib in the first-line setting. Therefore, this combination therapy might be considered as the new standard treatment for the first-line setting in upcoming guidelines. The results of several ongoing trials, evaluating several combination therapies (tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors and vascular endothelial growth factor [VEGF] inhibitors) are awaited in the near future.

### Keywords

Liver cirrhosis · Tyrosine kinase inhibitors · Immunotherapy · VEGF inhibitors · Fatty liver disease

sung in Europa wird in Bälde erwartet. Aufgrund der Datenlage ist zu erwarten, dass Atezolizumab-Bevacizumab als neuer Therapiestandard in der Erstlinie für das fortgeschrittene HCC in den internationalen Richtlinien Einzug finden wird.

### Zweitlinientherapie

Über fast 10 Jahre blieben Bemühungen, eine Zweitlinientherapie bei Progression unter oder Intoleranz bei Sorafenib zu finden, infolge zahlreicher Negativstudien (Sunitinib, Linifanib, Brivanib, Erlotinib, Everolimus) frustriert. Erst 2017

konnte mit *Regorafenib* (Bayer Austria GmbH, Wien, Österreich) erstmals eine Substanz mit signifikant besseren Ergebnissen im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Gesamtüberleben (10,6 vs. 7,8 Monate) und Zeit zur Tumorprogression (3,2 vs. 1,5 Monate) in der Zweitlinientherapie nach Tumorprogression unter Sorafenib beobachtet werden [21]. Es wurden ausschließlich Patienten mit kompensierter CPT-A-Zirrhose inkludiert. In Bezug auf Sicherheit musste im Regorafenibarm die Dosis signifikant öfter reduziert (54 vs. 10%) bzw. die Therapie abgebrochen (10 vs. 4%) werden. Die Nebenwirkungen bezogen sich hauptsächlich auf das HFS,

Diarrhö und Fatigue. Da in dieser Studie nur sorafenibtolerante Patienten eingeschlossen wurden, sollte Regorafenib aufgrund des ähnlichen Nebenwirkungsprofils nur bei Patienten, die Sorafenib in der Erstlinie toleriert haben, eingesetzt werden.

Ende November 2018 erfolgte basierend auf den positiven Phase-III-Daten einer multizentrischen placebokontrollierten Studie (CELESTIAL) die Zulassung von *Cabozantinib* (Ipsen Pharma GmbH, München, Deutschland) ebenfalls für die Zweitlinientherapie [22]. In diese Studie wurden nicht nur Patienten, die zuvor Sorafenib erhalten hatten,

sondern auch Patienten mit Progression nach bis zu 2 anderen systemischen Therapien inkludiert. Cabozantinib führte zu einer signifikanten Verlängerung sowohl des Gesamt- (10,2 vs. 8,0 Monaten) als auch des progressionsfreien Überlebens (5,2 vs. 1,9 Monaten). Obwohl nur Patienten mit kompensierter Zirrhose (CPT A) eingeschlossen wurden, traten bei 68 % der Patienten Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen (Placebo: 36 %) auf. Eine palmarplantare Erythrodyssäthese sowie arterielle Hypertonie, erhöhte Serumtransaminasen, Müdigkeit und Diarrhö waren die häufigsten Nebenwirkungen. Eine Dosisreduktion war bei 62 % im Cabozantinibarm verglichen zu 13 % in der Placebogruppe notwendig bzw. ein Therapieabbruch bei 16 % vs. 3 %.

In der REACH-1-Studie wurde primär kein Überlebensvorteil von *Ramucirumab* (Eli Lilly GmbH, Wien, Österreich) gegenüber Placebo beobachtet, allerdings konnte eine Subgruppe von Patienten mit einem  $\alpha$ -Fetoprotein  $\geq 400$  ng/ml identifiziert werden, die in einer Zweitlinien-

behandlung nach Sorafenib profitierten [23]. Diese Beobachtung konnte in der REACH-2-Studie bestätigt werden [24]. Sowohl das mediane Gesamt- als auch das progressionsfreie Überleben konnten durch Ramucirumab im Vergleich zu Placebo signifikant (8,5 vs. 7,3 Monate bzw. 2,8 vs. 1,6 Monate) verbessert werden. Schwere Nebenwirkungen traten bei 35 % in der Ramucirumabkohorte im Vergleich zu 29 % in der Placebogruppe auf.

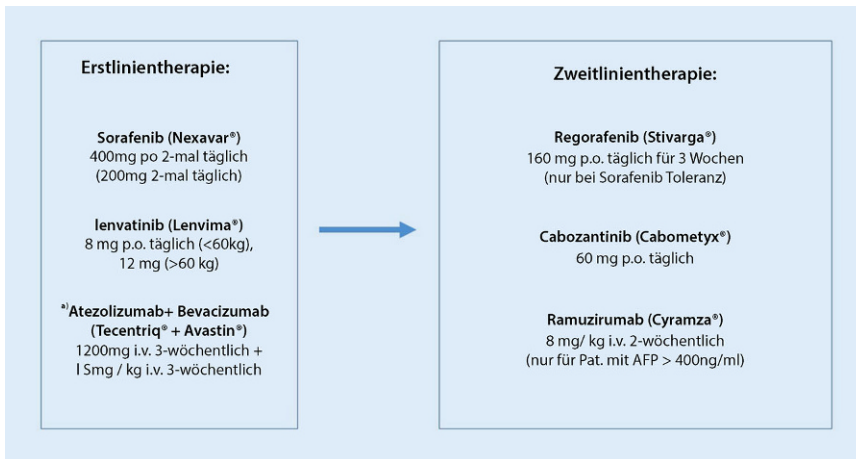
Daten zu einer *Drittlinientherapie* liegen in der Literatur nicht vor. In diesem Setting kann nur eine individuelle Therapiewahl je nach vorangegangenem Schemata getragen durch ein Tumorboard empfohlen werden.

In sämtlichen Erst- wie auch Zweitlinienbehandlungsstudien (■ Tab. 1) wurden fast ausschließlich kompensierte Leberzirrhotiker inkludiert, sodass nahezu keine wissenschaftlich fundierten Daten zu Patienten mit einer (leicht) fortgeschrittenen Lebererkrankung (CPT B) vorliegen. Dies ist insofern von Wichtigkeit,

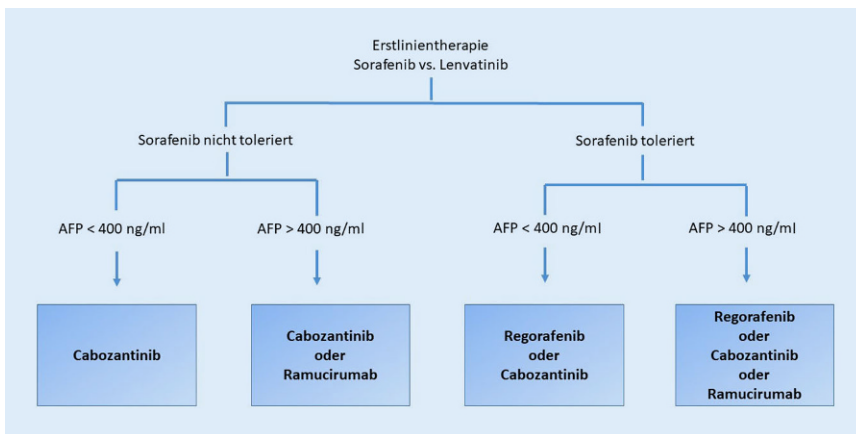
da sehr häufig eine Progression der Tumorerkrankung mit einer Verschlechterung der Leberfunktion einhergeht. Dies bedeutet im klinischen Alltag, dass das Stadium der Lebererkrankung die entscheidende Rolle bezüglich einer systemischen Chemotherapie und leider in vielen Fällen eine absolute Kontraindikation darstellt. In einer kürzlich vorgestellten „Real-life“-Studie konnte gezeigt werden, dass im Zweitliniensetting aufgrund der fortgeschrittenen Leberzirrhose nur ein geringer Prozentsatz (13,1 %) tatsächlich für eine Therapie mit den oben genannten Substanzen infrage kommt [25]. Dies beweist wiederum, dass hinsichtlich der Prognose von HCC-Patienten nicht nur das Tumorstadium, sondern ganz wesentlich die Lebererkrankung *per se* von entscheidender Bedeutung ist.

Die derzeit zugelassenen Therapeutika in der Erst- und Zweitlinie sowie ein möglicher Therapiealgorithmus für fortgeschrittene HCC-Patienten basierend auf der Tyrosinkinaseinhibitortoleranz und den  $\alpha$ -Fetoprotein-Werten (modi-

Hier steht eine Anzeige.



**Abb. 1** ▲ Therapieoptionen für die Erst- und Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC. HCC hepatozelluläres Karzinom. <sup>a</sup>In Europa noch nicht zugelassen



**Abb. 2** ▲ Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC. Nivolumab und Pembrolizumab können bei objektiven Responderaten von 15–20% in Erwägung gezogen werden; Phase-III-Studien zeigten jedoch keinen Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben. HCC hepatozelluläres Karzinom (Modifiziert nach Bangaru et al. [26])

fiziert nach Bangaru et al. [26]) sind in den **Abb. 1 und 2** angeführt.

## Immuntherapie – Immuncheckpointinhibitoren

In den letzten Jahren führte die Einführung der Immuntherapie zu einem großen Durchbruch in der Therapie unterschiedlichster Tumorentitäten. Auch beim hepatozellulären Karzinom konnte gezeigt werden, dass die Expression von PD-1/PD-L1 eine prognostische Bedeutung aufweist und damit eine zusätzliche Therapieoption entweder in Form einer Mono- oder als Teil einer Kombinationstherapie zur Verfügung steht.

Die „open-label“ Phase-I/-II-CheckMate-040-Dosisfindungsstudie evalu-

ierte sowohl die Effektivität wie auch die Sicherheit von *Nivolumab* in der Therapie des fortgeschrittenen HCC. Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Substanzen wurden in dieser Studie auch „gute“ CPT-B(CTP-7/8)-Patienten eingeschlossen. Bei 64% der Patienten konnte ein Ansprechen der Therapie vor allem in der Frühphase der Therapie beobachtet werden. Bei ca. einem Viertel der Patienten zeigte sich eine sehr rasche Tumorprogression, wobei keine spezifischen Marker für diese Kohorte definiert werden konnte. Das Überleben war mit 83% bzw. 74% zu Monat 6 und 9 vielversprechend [27]. In einer Verlaufsbeobachtung lag das Gesamtüberleben bei sorafenibnaiven Patienten bei 57% und bei Sorafenibvortherapierten bei

44% mit einem mittleren Überleben von 28,6 bzw. 15,6 Monaten [28]. Fatigue, Pruritus, Hautausschlag sowie Grad-3/-4-Erhöhen der Serumtransaminasen waren die häufigsten Nebenwirkungen, wobei kein Unterschied zwischen CPT-A- und CPT-B-Patienten gesehen wurde. In einer rezenten Phase-III-Studie (CheckMate 459) konnte jedoch kein signifikanter positiver Effekt von Nivolumab sowohl hinsichtlich des mittleren Gesamtüberlebens als auch des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinie beobachtet werden [29].

Erste Ergebnisse hinsichtlich einer Therapie mit *Pembrolizumab* beim fortgeschrittenen HCC wurden in einer nichtrandomisierten Phase-II-Studie (KEYNOTE-224) publiziert, in der 104 Patienten (80% mit Progression unter Sorafenib, 20% mit Sorafenibintoleranz) inkludiert wurden [30]. Bei 17% zeigte sich ein Ansprechen (16% PR, 1% CR), zu einer stabilen Tumorerkrankung kam es bei 44%. Das mittlere Überleben lag bei 12,9 Monaten. Erhöhte Transaminasen und eine Nebenniereninsuffizienz waren die häufigsten Nebenwirkungen. Vor Kurzem wurde jedoch veröffentlicht, dass in der Phase-III-Studie (KEYNOTE-240) für Pembrolizumab in der Zweitlinie zwar ein verbessertes Gesamt- wie auch tumorfreies Überleben gesehen wurde, der Unterschied gegenüber Placebo aber statistisch nicht signifikant war [31].

Die erste positive Studie eines Immuncheckpointinhibitors, als Teil einer Kombinationstherapie, wurde vor Kurzem in der bereits erwähnten IMBrave-150-Studie veröffentlicht. Atezolizumab in Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab führte im Vergleich zu Sorafenib in der Erstlinie zu signifikant besseren Ergebnissen sowohl im Gesamt- als auch im progressionsfreien Überleben [20].

## Zukünftige Therapien für das fortgeschrittene HCC

In derzeit laufenden, zumeist Phase-I/-II-Studien werden Immuntherapien zumeist in Kombination mit anderen Substanzen (Tyrosinkinasehemmer, Anti-VEGF oder Anti-CTLA-4) vor allem in



der Erst- und auch Zweitlinientherapie evaluiert. Vielversprechende Überlebens- und objektive Ansprechraten wurden auf der ESMO-Tagung 2019 in der Erstlinientherapie für die Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib gezeigt wie auch auf der ASCO-Tagung 2020 für Durvalumab (Anti-PD-L1) und Tremelimumab (Anti-CTLA4). In weiteren derzeit noch laufenden Phase-II-Studien werden bzw. wurden weitere Kombinationstherapien, wie z. B. Nivolumab plus Ipilimumab plus Cabozantinib und Atezolizumab plus Cabozantinib, evaluiert [32]. Auf der Basis einer Subgruppenanalyse der multizentrischen Phase-I/-II-CheckMate-040-Studie erfolgte im März 2020 in den USA die Zulassung für die Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab in der Zweitlinie bei sorafenibvorbehandelten Patienten. Den genauen Stellenwert dieser wie auch weiterer Therapien werden globale, multizentrische Phase-III-Studien zeigen.

Nicht nur auf dem Gebiet der Immuntherapie sind zahlreiche Studien aktiv. Auch für neuere Tyrosinkinaseinhibitoren liegen erste Ergebnisse beim fortgeschrittenen HCC vor. Auf der ASCO-Tagung 2020 wurden die ersten Daten einer Phase-II/-III-Studie zum Multikinaseinhibitor Donafenib bei Patienten mit nichtresektablem oder metastasierendem HCC in der Erstlinie vorgestellt [33]. Donafenib führte im Vergleich zu Sorafenib zu einer knapp signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (12,1 vs. 10,3 Monate) und dadurch zu einer Mortalitätsreduktion von 16%. Kein Unterscheid zeigte sich im progressionsfreien Überleben. Ebenso wurde über ein verbessertes Gesamt- (HR: 0,785) und progressionsfreies Überleben (HR: 0,471) für Apatinib, einem VEGFR-2-Blocker sowohl in der Zweitlinie nach Sorafenib als auch bei vorangegangener Chemotherapie, die keinen Stellenwert mehr in der HCC-Therapie hat, gegenüber Sorafenib berichtet [34]. Beide Studien wurden jedoch nur an chinesischen Zentren durchgeführt und inkludierten fast ausschließlich Hepatitis-B-Patienten. Daher sind weitere globale Studien vor allem an westlichen Zentren mit hauptsächlich nichtviralen Zirrhoseätio-

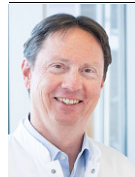
logien unerlässlich, um den Stellenwert von Donafenib und Apatinib definieren zu können.

### Fazit für die Praxis

**Erfreulicherweise konnte in den letzten Jahren das Armamentarium systemischer Therapien in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC deutlich erweitert werden. In der Erstlinie steht neben Sorafenib auch Lenvatinib zur Verfügung. Die kürzlich vorgestellten Ergebnisse für die Kombinationstherapie Atezolizumab und Bevacizumab, die signifikant verbesserte Überlebens- und Ansprechraten gegenüber Sorafenib zeigten, lassen schließen, dass diese Kombination den Standard in der Erstlinie in der Zukunft darstellen wird. In der Zweitlinie sind Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab zugelassen und finden je nach Tyrosinkinaseinhibitorverträglichkeit und  $\alpha$ -Fetoprotein-Wert ihre Verwendung.**

**Die Ergebnisse laufender Studien, größtenteils in Form einer Kombination verschiedenster Substanzklassen, werden mit Spannung erwartet. Die derzeit zugelassenen Medikamente sollten nur bei kompensierter Leberzirrhose verwendet werden.**

### Korrespondenzadresse



**Prim. Univ. Prof. Dr. Ivo Graziadei**  
Abteilung für Innere Medizin, Tirol Kliniken – Landeskrankenhaus Hall i.T., Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Innsbruck  
Milsersstraße 10, 6060 Hall i.T., Österreich  
ivo.graziadei@tirol-kliniken.at

**Funding.** Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** I. Graziadei weist auf folgende Beziehungen hin: Kongressunterstützung von Bayer und Roche; Advisory Board: Bayer, Ipsen und Eli Lilly.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Villanueva A (2019) Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 380:1450–1462
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893–2917
3. Ribes J, Cléries R, Esteban L, Moreno V, Bosch FX (2008) The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol* 49:233–242
4. Bosetti C, Levi F, Boffetta P et al (2008) Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 48:137–145
5. Rinella ME (2015) Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 313:2263–2273
6. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F (2006) The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:369–380
7. Kanwal F, Kramer J, Asch SM et al (2017) Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 153:996–1005
8. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT et al (2018) Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 69:896–904
9. Singal AG, Pillai A, Tiro J (2014) Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 11:e1001624
10. EASL Clinical Practice Guidelines (2018) Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 69:182–236
11. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al (2018) Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 68:723–750
12. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ et al (2010) Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in

- patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 304:2154-2160
13. Cabrera R, Nelson DR (2010) Review article: the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 31:461–476
  14. Chow PK, Tai BC, Tan CK et al (2002) High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 36:1221–1226
  15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390
  16. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009) 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* 10:25–34
  17. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I et al (2009) Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist* 14:70–76
  18. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al (2016) Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol* 65:1140–1147
  19. Kudo M, Finn RS, Qin S et al (2018) Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163–1173
  20. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al (2020) Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894–1905
  21. Bruix J, Qin S, Merle P et al (2017) Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56–66
  22. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al (2018) Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 379:54–63
  23. Zhu AX, Baron AD, Malfertheiner P et al (2017) Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: analysis of REACH trial results by Child-Pugh score. *JAMA Oncol* 3:235–243
  24. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al (2019) Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:282–296
  25. Fung AS, Tam VC, Meyers DE et al (2019) Real world eligibility for cabozantinib (c), regorafenib (reg), and ramucirumab (ram) in hepatocellular carcinoma (hcc) patients after sorafenib (s). *J Clin Oncol* 37(4\_suppl):422–422
  26. Bangaru S, Marrero JA, Singal AG (2020) Review article: new therapeutic interventions for advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 51:78–89
  27. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al (2017) Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492–2502
  28. El-Khoueiry AB, Melero I, Yau TC et al (2018) Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (nivo) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (ahcc): subanalyses of checkmate-040. *J Clin Oncol* 36(4\_suppl):475–475
  29. Yau T, Park JW, Finn RS et al (2019) Checkmate 459: a randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab vs. sorafenib as first-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 30(suppl\_5):v851–v934
  30. Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al (2018) Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:940–952
  31. Finn RS, Ryoo BY, Merle P et al (2020) Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 38:193–202
  32. Marino D, Zichi C, Audisio M, Sperti E, Di Maio M (2019) Second-line treatment options in hepatocellular carcinoma. *Drugs Context* 8:212577
  33. Bi F, Qin S, Gu S et al (2020) Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *J Clin Oncol* 38(suppl):4506 (Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program)
  34. Li Q, Qin S, Gu S et al (2020) Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *J Clin Oncol* 38(suppl):4507

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.