

*A. Vogel, Med. Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Tagesklinik und Ambulanz.*

22. Februar 2019

---

## Fortgeschrittenes Leberzellkarzinom: Neue Therapieoption in der Erstlinientherapie

**Die Behandlung des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) stellt die Medizin vor große Herausforderungen. Der Tumor selbst sowie zugrunde liegende Erkrankungen wie eine Leberzirrhose beeinträchtigen die Leberfunktion und schränken somit die Behandlungsoptionen ein. Auch die Therapie kann Auswirkungen auf die Leberfunktion haben, sodass die Behandlungssequenz in den Tumorboards sorgfältig diskutiert werden sollte. Die S3-, EASL- und ESMO-Leitlinien empfehlen im intermediären Stadium lokoregionäre Therapien wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Bei Fortschreiten der Erkrankung gab es mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib bisher nur eine Option für die systemische Erstlinientherapie. Mit der kürzlich erfolgten Zulassung von Lenvatinib für das fortgeschrittene oder nicht operable HCC gibt es jetzt eine Alternative zu Sorafenib. Darüber hinaus könnte der Checkpoint-Inhibitor Nivolumab, der in dieser Indikation erste vielversprechende Studienergebnisse zeigte, demnächst ebenfalls für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen. Diese Erweiterungen der Systemtherapie werden die Therapielandschaft des HCC verändern.**

Bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC im intermediären Stadium B nach der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation (multi-nodulärer Tumor ohne makrovaskuläre Invasion und Lymphknotenbefall) wird von der deutschen S3-Leitlinie und den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO) die TACE empfohlen, sofern die Patienten geeignet sind (1-3). Eine aktuelle Metaanalyse weist allerdings darauf hin, dass mit der TACE längst nicht alle Patienten dieser sehr heterogenen Gruppe ein gutes Ansprechen und einen Überlebensvorteil haben (4). Die EASL schlussfolgert in ihrer Leitlinie, dass asymptomatische Patienten im kompensierten Child-Pugh-Stadium A bis B7 mit nur einzelnen oder kleinen Tumorherden, ohne vaskuläre Invasion oder Metastasen, die besten Kandidaten für eine TACE sind (2). Einer aktuellen prospektiven Beobachtungsstudie zufolge wird in der Praxis die TACE aber auch in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt, was mit einer sukzessiven Schwächung der Leberfunktion einhergehen kann und dann eine nachfolgende systemische Therapie erschwert (5). Die ebenfalls für das intermediäre Stadium indizierte selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) hingegen hat in 3 aktuellen Studien beim intermediären oder fortgeschrittenen HCC keine Überlegenheit gegenüber Sorafenib gezeigt (6-8) und wird folglich in den aktuellen Leitlinien der EASL und der ESMO negativ bewertet bzw. nur in Ausnahmefällen bei Patienten, die weder mit TACE noch mit einer systemischen Therapie behandelt werden können, empfohlen (2, 3).

Im fortgeschrittenen Stadium (BCLC-C) oder im intermediären Stadium (BCLC-B), das lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, wurde bis-lang in den Leitlinien der EASL und der ESMO für Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) nur der Multikinase-Inhibitor Sorafenib als Standardbehandlung empfohlen (2, 3). In ihren aktuellen Leitlinien geben die EASL und die ESMO schon vor Zulassung (unter Vorbehalt der Zulassung) in diesem Stadium auch für Lenvatinib eine starke Empfehlung (2, 3). Aktuell erweitert sich das Spektrum noch um weitere Substanzen, die in klinischen Studien positive Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigten (9). Damit wird die systemische Therapie im Behandlungsalgorithmus des (fortgeschrittenen) HCC an Bedeutung gewinnen.

### **Sorafenib: Systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium**

Sorafenib war seit der Zulassung im Jahr 2007 der einzige für die systemische Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassene Wirkstoff, der einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Placebo zeigte. In der zulassungsrelevanten SHARP-Studie hatten mit Sorafenib behandelte Patienten ein Gesamtüberleben (OS) von 10,7 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR=0,69; 95%-KI: 0,55-0,87;  $p < 0,001$ ) (10). Eine ebenfalls für die Zulassung wichtige asiatische Studie bestätigte diesen Vorteil mit einer Hazard Ratio für das OS von 0,68 (median 6,5 Monate vs. 4,2 Monate;  $p = 0,014$ ) (11). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Sorafenib von Grad 3 oder 4 waren in der SHARP-Studie Diarrhoe (8%), Hand-Fuß-Syndrom (8%), Fatigue (4%), Hypertonie (2%) und Abdominalschmerzen (2%) (10).

Seit der Zulassung von Sorafenib hatten mehrere Phase-III-Studien mit verschiedenen anderen zielgerichteten Wirkstoffen wie Sunitinib, Linifanib, Brivanib oder mit Kombinationen aus Sorafenib + Erlotinib oder Sorafenib + Doxorubicin ihre primären Endpunkte, die Überlegenheit oder die Nichtunterlegenheit im OS gegenüber Sorafenib allein, verfehlt (10, 12).

### **Lenvatinib: Neue Option für die Erstlinie**

Mit der Zulassung von Lenvatinib in Japan, den USA und Europa für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht-resezierbarem HCC, die noch keine Systemtherapie erhalten haben (Erstlinientherapie), haben sich die Behandlungsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des HCC erweitert. Ausschlaggebend waren die Daten der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie REFLECT (13). In dieser Studie wurden 954 Patienten mit nicht resezierbarem HCC (BCLC-Stadium B oder C, Child-Pugh A) und ohne vorangegangene systemische Behandlung 1:1 randomisiert auf 2 Studien-Arme und mit Lenvatinib oder Sorafenib behandelt.

Der Multikinase-Inhibitor Lenvatinib zeigte gegenüber Sorafenib eine Nichtunterlegenheit im primären Endpunkt OS mit 13,6 Monaten (95%-KI: 12,1-14,9) vs. 12,6 Monate (95%-KI: 10,4-13,9) und einer HR von 0,92 (95%-KI: 0,79-1,06) (Abb. 1) (13, 14).

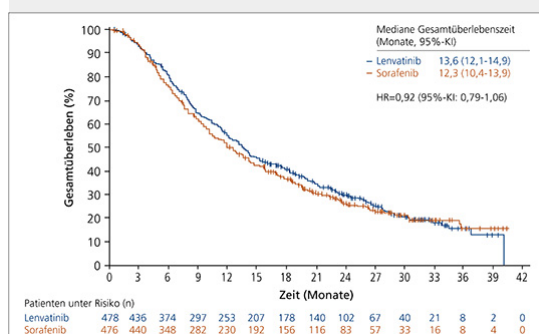
Signifikant überlegen war Lenvatinib in mehreren sekundären Endpunkten: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) verdoppelte sich unter Lenvatinib auf 7,4 Monate (95%-KI: 6,9-8,8) gegenüber 3,7 Monaten mit Sorafenib (95%-KI: 3,6-4,6; HR=0,66;  $p < 0,0001$ ) und auch die

Zeit bis zur Progression war mit 8,9 Monaten (95%-KI: 6,9-8,8) vs. 3,7 Monate (95%-KI: 3,6-4,6; HR=0,66; p<0,0001) deutlich länger. In der Lenvatinib-Gruppe war zudem die objektive Ansprechrate (ORR) mit 24,1% (95%-KI: 20,2-27,9) signifikant höher als im Sorafenib-Arm mit 9,2% (95%-KI: 6,6-11,8; Odds Ratio: 3,13; p<0,0001) (14).

Das Sicherheitsprofil umfasste die für Lenvatinib bekannten Nebenwirkungen. Im Vergleich zur Sorafenib-Gruppe kam es unter Lenvatinib zu weniger Fällen von Diarrhoe (39% vs. 46%) und Hand-Fuß-Syndrom (27% vs. 52%), aber in mehr Fällen zu Hypertonie (42% vs. 30%). Die einzigen Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten, waren in der Lenvatinib-Gruppe Hypertonie (23%) und in der Sorafenib-Gruppe ebenfalls Bluthochdruck (14%) und zusätzlich das Hand-Fuß-Syndrom (11%) (14).

Für Patienten in der palliativen Situation ist auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Therapie von großer Bedeutung. In der REFLECT-Studie wurde diese mit den standardisierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (generisch) und dem EORTC QLQ-HCC18 (HCC-spezifisch) erfasst. Unter Lenvatinib ergab sich in Bezug auf Diarrhoe, Rollenfunktion, Schmerzen, Ernährung und Körperbild eine bessere Lebensqualität im Sinne einer langsameren Verschlechterung als bei den mit Sorafenib behandelten Patienten, während sich in allen weiteren Dimensionen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Substanzen zeigten (15).

Abb. 1: OS-Analyse in der REFLECT-Studie (Lenvatinib vs. Sorafenib) (mod. nach (14)).



## Ausblick: Immuntherapie für die systemische Erstlinientherapie

Die Immuntherapien revolutionieren momentan in vielen Indikationen die onkologische Behandlungspraxis. Auch beim HCC werden Checkpoint-Inhibitoren in klinischen Studien bezüglich ihrer Wirksamkeit, ihrem Ansprechen und ihrer Verträglichkeit untersucht. Der PD-1-Inhibitor Nivolumab, der in den USA bereits für die Zweitlinientherapie des HCC zugelassen ist (16), wird aktuell im Rahmen der Phase-III-Studie CheckMate-459 für den Einsatz in der Erstlinie gegen Sorafenib getestet. Erste Daten werden Ende dieses Jahres erwartet (17).

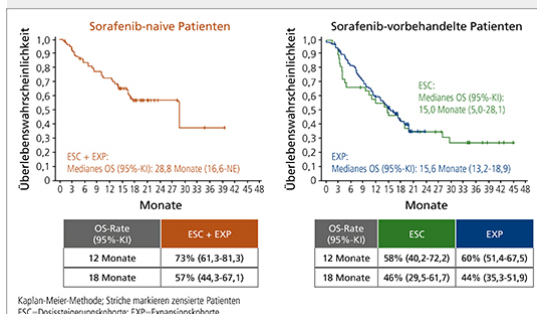
Ausschlaggebend für diese Studie und die beschleunigte Zulassung in der Zweitlinie nach Sorafenib waren die Daten der Phase-I/II-Studie CheckMate-040, bei der 80 Sorafenib-naive und 182 Sorafenib-vorbehandelte Patienten Nivolumab entweder in Form einer Dosissteigerung von 0,1-10 mg/kg oder einer Dosisexpansion von 3 mg/kg erhielten. Primäre Endpunkte waren für die

Dosissteigerungsphase die Sicherheit und für die Dosisexpansionsphase die ORR ermittelt nach RECIST v1.1 (18).

Die ORR betrug zwischen 14% und 23% in den verschiedenen Behandlungsarmen und war unabhängig vom PD-L1-Status. Dabei lag die Dauer des Ansprechens bei 17 Monaten in der Sorafenib-naiven und bei 19 Monaten in der Sorafenib-vorbehandelten Kohorte. Grad-3/4-Nebenwirkungen hatten 29% der Patienten im Sorafenib-naiven und 18% im Sorafenib-vorbehandelten Arm. Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen über alle Grade hinweg waren Fatigue, Pruritus und Rash (zwischen 16% und 24%). Der sekundäre Endpunkt OS lag in der Sorafenib-naiven Gruppe im Median bei 28,6 Monaten (95%-KI: 16,6-nicht erreicht) und in der Sorafenib-vorbehandelten Gruppe bei 15,6 Monaten (95%-KI: 13,2-18,9) in der Dosisexpansionskohorte, respektive 15 Monaten (95%-KI: 5,0-28,1) in der Dosissteigerungskohorte (Abb. 2) (18).

Diese ersten Daten zur Immuntherapie beim fortgeschrittenen HCC sind vielversprechend, vor allem was die Dauer des Ansprechens, das Sicherheitsprofil und die Überlebensdaten betrifft.

Abb. 2: Gesamtüberleben unter Nivolumab bei Sorafenib-naiven und Sorafenib-vorbehandelten Leberzellkarzinom-Patienten (mod. nach (18)).



## Fazit

Das mediane Überleben von Patienten mit Leberzellkarzinom im BCLC-Stadium B oder C beträgt mit Behandlung 20 bzw. 6-11 Monate (19). Es besteht somit ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Nach einer Phase der Stagnation verändert sich das Therapiefeld gegenwärtig. Mit der Zulassung neuer Wirkstoffe wird über den geeigneten Zeitpunkt ihres Einsatzes auch in Bezug auf die lokoregionären Therapien neu nachgedacht werden müssen. Ein früherer Beginn einer systemischen Therapie bei noch guter Leberfunktion könnte den Patienten einen größeren Überlebensvorteil bieten. Neben Sorafenib und Lenvatinib als Optionen in der Erstlinie stehen in späteren Linien Substanzen wie Regorafenib, Cabozantinib oder Nivolumab, das in dieser Indikation in Europa nicht zugelassen ist, zur Verfügung (2, 3). Die Ergebnisse laufender Studien werden zeigen, inwieweit mit Kombinationen und der Sequenz von Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuntherapeutika weitere Behandlungserfolge erzielt werden können.

**Interessenkonflikt:** Arndt Vogel hat Honorare für Vorträge und Beratung von Bayer, Roche, Lilly, Eisai, Ipsen, BMS und MSD erhalten.

## **Prof. Dr. med. Arndt Vogel**



Med. Hochschule Hannover  
Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie u.  
Endokrinologie, Tagesklinik und Ambulanz  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

Tel.: 0511/5326760  
Fax: 0511/5322021  
E-Mail: vogela@me.com

## **ABSTRACT**

A. Vogel, Med. Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Tagesklinik und Ambulanz.

Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) remains challenging due to the tumor itself as well as underlying diseases that affect liver function and thus limit therapy options. Also the treatment may influence liver function, so the sequence of therapies should be thoroughly discussed in tumor boards. In the intermediate stage locoregional therapies such as TACE are recommended in the German S3 guideline and in the guidelines of EASL and ESMO. In case of disease progression, the multikinase inhibitor sorafenib has so far been the only option for systemic first-line therapy. With the recent approval of lenvatinib for first-line treatment of the advanced and unresectable HCC, there is now an alternative to sorafenib. In addition, the checkpoint inhibitor nivolumab, which showed first promising study results, may soon be available for first-line therapy as well. These extensions to systemic therapy will change the treatment of HCC.

**Keywords:** *HCC, cirrhosis, TACE, sorafenib, lenvatinib, nivolumab*