

25. Januar 2018

---

## Immuntherapie des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms – wo stehen wir?

**Eine häufige Komplikation von Patienten mit Leberzirrhose ist die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) – weltweit eine der häufigsten Tumorerkrankungen mit steigender Inzidenz. Im fortgeschrittenen Tumorstadium ist die systemische Therapie mit dem 2007 in dieser Indikation eingeführten Multikinase-Inhibitor Sorafenib die derzeitige Standardbehandlung. Nach Progression unter einer Sorafenib-Therapie wurde im Frühjahr 2017 die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Regorafenib eingeführt, hierfür kommen allerdings nur relativ wenige Patienten in Betracht. Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab wurde aufgrund der Daten der Phase-I/II-Studie CheckMate-040 Ende September 2017 das erste Immuntherapeutikum von der FDA für die Therapie von Sorafenib-vorbehandelten Patienten mit HCC zugelassen.**

Mit etwa 7.000 Neuerkrankungen im Jahr 2013 in Deutschland ist die Inzidenz des HCC weiter steigend. Sowohl die Tumorthherapie als auch die Behandlung der zugrundeliegenden Lebererkrankung bzw. der Erhalt der Leberfunktion sind bei der Betreuung von Patienten mit HCC entscheidend. Die Therapie erfolgt Stadien-abhängig und häufig können operative Therapieverfahren aufgrund von Komorbiditäten, insbesondere einer eingeschränkten Leberfunktion, nicht zum Einsatz kommen. Als Systemtherapeutika für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien stehen in der Erstlinientherapie Sorafenib und als Zweitlinie für die Patienten, die eine Behandlung mit Sorafenib toleriert haben, Regorafenib zur Verfügung (1). Dies sind im klinischen Alltag jedoch relativ wenige Patienten.

### **Immuntherapeutika bei HCC**

Das HCC ist ein inflammationsinduzierter Tumor und die Tumormutationslast ist verglichen mit anderen Tumoren relativ hoch (2). Deshalb setzt man große Hoffnungen in die Etablierung von Immuntherapeutika in dieser Indikation, insbesondere aufgrund der relativ guten Verträglichkeit der PD-1- und PD-L1-Inhibitoren. Dass eine Immuntherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC prinzipiell funktionieren könnte, ist bereits in einer kleinen Kohorte von Patienten mit Hepatitis-C-Virus (HCV)-induziertem HCC gezeigt worden, die auf eine Behandlung mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab ansprachen (3).

### **Phase-I/II-Daten zu Nivolumab**

In der Studie CheckMate-040 wurde in einer großen Gruppe von Patienten (Sorafenib-naiv oder -

vorbehandelt) die Wirksamkeit des Immun-Checkpoint-Inhibitors Nivolumab gezeigt. Insgesamt sollen in dieser Multikohorten-Studie über 620 Patienten behandelt werden; die Ergebnisse für die Kohorten 1 (Dosis-Eskalation) und 2 (Expansion) – insgesamt 262 Patienten – wurden vor kurzem veröffentlicht (4). Über 90% der Patienten waren in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, die Leberfunktion war quasi bei allen Patienten gut (Child-Pugh Stadium A). Im Rahmen der Dosis-Eskalation wurden zunächst Patienten mit nicht-viraler Genese (Alkohol, Fettleber-Hepatitis u.a.) und chronischer HCV in aufsteigender Dosierung von 0,1 mg/kg bis zu einer maximalen Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht Nivolumab-Dosis eingeschlossen.

### **Nivolumab auch bei chronischer Hepatitis B**

Nachdem sich keine Sicherheitsbedenken zeigten, wurde die Rekrutierung der Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV)-induziertem HCC begonnen. Alle diese Patienten mussten mit einer antiviralen Therapie behandelt sein und eine Viruslast von unter 100 IU/ml bei Studieneinschluss aufweisen. Bei diesen Patienten handelte es sich um die ersten Patienten mit chronischer HBV, die im Rahmen einer Studie mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt wurden. Bislang waren diese Patienten in anderen Indikationen immer gemäß Protokoll von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es zeigten sich erwartungsgemäß keine erhöhten Raten von akuten Schüben einer HBV-Infektion.

### **Unter Nivolumab Ansprechraten von bis zu 20%**

Als Dosis für die Expansionskohorte wurde die übliche Nivolumab-Dosierung von 3 mg/kg etabliert. Es zeigten sich beeindruckende objektive Ansprechraten von 15% in der Eskalationskohorte und von 20% in der Expansionskohorte. Bei 5 Patienten konnte sogar ein komplettes Tumoransprechen erzielt werden. Die Krankheitskontrollrate lag bei 58%. Im Falle eines Ansprechens trat dies früh auf, meist innerhalb der ersten 3 Monate der Therapie. Die mediane Zeit des Therapieansprechens in der Expansionskohorte lag bei 17 Monaten, das mediane Überleben bei 15 Monaten. Die medianen Überlebensdaten beider Kohorten wurden erst kürzlich präsentiert (5): Diese lagen bei mit Sorafenib vorbehandelten Patienten bei 15,6 Monaten und bei Patienten ohne Sorafenib-Vorbehandlung (n=80) bei 28,6 Monaten.

### **Gute Verträglichkeit, selten Transaminasen-Erhöhungen**

Unter Nivolumab traten wenige schwerwiegende immuninduzierte unerwünschte Wirkungen auf (Juckreiz, Exanthem und Diarrhoe < 1%; Fatigue < 2%). Das Spektrum unterschied sich nicht von den bekannten Checkpoint-Inhibitor-Nebenwirkungen. Lediglich höhergradige Transaminasen-Erhöhungen traten etwas häufiger auf (bis 9%), waren jedoch mit den etablierten Maßnahmen gut behandelbar. Basierend auf diesen Daten erfolgte von der FDA die Zulassung von Nivolumab für Sorafenib-vorbehandelte Patienten am 22.09.2017.

### **Weitere Daten mit Checkpoint-Inhibitoren werden erwartet**

Eine Phase-III-Studie, die den Stellenwert von Nivolumab im Vergleich zu Sorafenib als Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem HCC und erhaltender Leberfunktion

untersucht (CheckMate-459), hat bereits komplett rekrutiert, die Daten werden im Herbst 2018 erwartet. Daten einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab als Zweitlinientherapie (Keynote-224) werden ebenfalls in Kürze erwartet. Weitere wichtige Studien, die den Stellenwert einer Immuntherapie beim HCC weiter ausweiten könnten, basieren auf der Kombination verschiedener Checkpoint-Inhibitoren (z.B. Nivolumab in Kombination mit dem CTLA-4-Blocker Ipilimumab oder Kombinationen der Anti-PD-L1-Blocker Durvalumab oder Atezolizumab). Entsprechende Studienkonzepte laufen gerade an. Ebenfalls in Planung sind adjuvante Studien nach kurativer Resektion oder Ablation und additive Behandlungen mit Checkpoint-Inhibitoren zusammen mit transarteriellen Therapiekonzepten (Embolisation oder Radioembolisation).

**Interessenkonflikte:** Berater- und Vortragstätigkeit für Amgen, Bayer, BMS, Merck Serono, MSD, Lilly und Roche.

**Prof. Dr. med. Jörg Trojan**



Medizinische Klinik 1  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Goethe-Universität Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

Tel.: 069/63017860

Fax: 069/63016448

E-Mail: [trojan@em.uni-frankfurt.de](mailto:trojan@em.uni-frankfurt.de)

## ABSTRACT

J. Trojan, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

---

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a frequent complication of liver cirrhosis, worldwide one of the most common tumors with rising incidence. For patients with advanced tumor stage the multikinase inhibitor sorafenib was approved in 2007 and is still the standard firstline treatment. After progression under sorafenib the multikinase inhibitor regorafenib was recently introduced. However, only few patients qualify for regorafenib. At the end of September 2017 the immune checkpoint inhibitor nivolumab was approved by the FDA for patients who have been treated prior with sorafenib. Accelerated approval as first immunologic HCC treatment was based upon data of the CheckMate-040 trial (Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial), a single arm, multicohort study.

---

**Keywords:** *Hepatocellular cancer, immune checkpoint inhibitors, nivolumab*