

12. Dezember 2018

Stand der Immuntherapie beim HCC

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört weltweit zu den häufigsten Tumorerkrankungen und liegt bei den tumorbedingten Todesursachen an dritter Stelle. Stehen bei Karzinomen im frühen Stadium kurative Verfahren zur Verfügung, kommt im fortgeschrittenen Stadium meist nur eine systemische Therapie in Frage. Lange Zeit stand hier lediglich Sorafenib zur Verfügung, doch mittlerweile gibt es mit Lenvatinib eine weitere Erstlinientherapie, mit Regorafenib auch erstmalig eine Option in der Zweitlinie. Da die Möglichkeiten der systemischen Therapie bei diesen insgesamt fragilen Patienten begrenzt sind und es hier in den letzten Jahren zu keinen wesentlichen Verbesserungen kam, rückte die Immuntherapie, die bei verschiedenen anderen Tumoren Erfolge zeigte, auch beim HCC zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses.

Das HCC steht bei den Karzinomen in der Häufigkeit an der sechsten Stelle; im Jahr 2012 wurden weltweit 782.000 neue Fälle diagnostiziert, 746.000 Menschen starben an dem Tumor. Damit weist das HCC eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 10,1 pro 100.000 Personenjahren auf. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose zählt das HCC zu den häufigsten Todesursachen (1). Basierend auf der zu erwartenden Zunahme Fettleber-assoziiierter Leberzirrhosen in westlichen Ländern ist in der näheren Zukunft mit einer weiter steigenden HCC-Inzidenz zu rechnen (2).

Zur Einteilung und Prognoseeinschätzung dieses Tumors existieren unterschiedliche Staging-Systeme, allen voran das bekannte TNM-System, aber auch der Japan Integrated Staging Score, der Chinese University Prognostic Index, das Cancer of the Liver Italian Program oder das Okuda-System (3). Da bei Patienten mit HCC in den meisten Fällen eine Lebererkrankung zugrunde liegt bzw. bereits eine Leberzirrhose besteht, sollte ein optimales Staging-System nicht nur die Tumorlast, sondern auch die Leberfunktion berücksichtigen.

Aus diesem Grund ist das heute in Europa gebräuchlichste System das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-System. Dieses unterteilt die Tumorerkrankung in die Stadien

- 0 (eine Läsion \leq 2 cm, Leberfunktion Child A, ECOG Performance-Status (PS) 0),
- A (eine Läsion oder 3 Läsionen \leq 3 cm, Child A oder B, ECOG-PS 0),
- B (Multinoduläre Erkrankung, Child A oder B, ECOG-PS 0),
- C (Pfortaderinvasion oder Fernmetastasen, Child A oder B, ECOG-PS 1-2) und
- D (jegliches Tumorstadium, Child C, ECOG-PS 3-4)

und liefert gleichzeitig einen Therapiealgorithmus für die Behandlung des HCC (4).

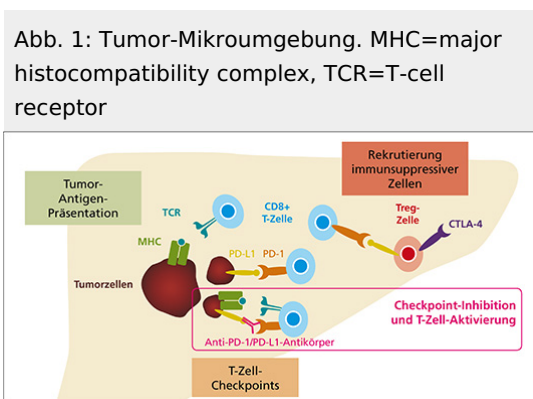
Auch die Deutsche Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-

und Stoffwechselkrankheiten) und die Europäische Leitlinie der EASL (European Association for the Study of the Liver) geben stadienadaptierte Behandlungsempfehlungen. Kurz gefasst stehen für Patienten im Stadium 0 und A kurative Verfahren wie Resektion oder Radiofrequenz- bzw. Mikrowellenablation zur Verfügung, in ausgewählten Fällen auch die Ethanol-Injektion. Unter bestimmten Voraussetzungen besteht die Möglichkeit zur Lebertransplantation, mit der die zugrundeliegende Leberzirrhose gleichzeitig geheilt wird. Therapie der Wahl bei Patienten im Stadium B sind transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die selektive interne Radiotherapie (SIRT), Patienten im Stadium C werden i.d.R. einer systemischen Therapie zugeführt, zu der auch die Immuntherapien zählen. Für Patienten im Stadium D steht i.d.R. aufgrund der dekompensierten Leberfunktion nur das Konzept der Best Supportive Care (BSC) zur Verfügung (5, 6). Einen Meilenstein in der Behandlung des HCC stellte im Jahr 2007 die Einführung des Multikinase-Inhibitors Sorafenib dar, der ersten zugelassenen systemischen Therapie dieses Tumors. In der SHARP-Studie, die letztlich zur Zulassung des Wirkstoffs führte, fand sich unter Therapie mit Sorafenib gegenüber Placebo eine Verlängerung der medianen Gesamt-überlebenszeit (mOS) von 7,9 auf 10,6 Monate (7). Eine Studie im asiatisch-pazifischen Raum erbrachte vergleichbare Ergebnisse (8). Nach der Zulassung von Sorafenib führten lange Jahre verschiedene klinische Studien mit neuen Substanzen zu keinerlei Fortschritten in der systemischen Therapie des HCC. Erst rund 10 Jahre später stand dann mit dem Multikinase-Inhibitor Regorafenib ein Medikament zur Zweitlinientherapie zur Verfügung, das bei Patienten mit Progress unter Sorafenib zu einer Verlängerung des mOS von 7,8 auf 10,6 Monate führte (9). In letzter Zeit ist Bewegung in die systemische Therapielandschaft des HCC gekommen: Mittlerweile steht mit dem kürzlich zugelassenen Multikinase-Inhibitor Lenvatinib, der gegen den VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Rezeptor 1-3, den PDGF (Platelet Derived Growth Factor)-Rezeptor, die Rezeptor-Tyrosinkinase RET und die Tyrosinkinase KIT gerichtet ist, ein weiteres Medikament in der Erstlinie zur Verfügung, das sich in einer Noninferioritätsstudie gegenüber Sorafenib als nicht unterlegen erwies. In der offenen Phase-III-Studie zeigte sich unter Lenvatinib ein mOS von 13,6 Monaten, unter Sorafenib 12,3 Monate (10). Auch der Multikinase-Inhibitor Cabozantinib, der u.a. gegen den VEGF-Rezeptor 1-3, MET bzw. HGFR (Hepatocyte Growth Factor Receptor) und AXL gerichtet und bereits seit einiger Zeit zur Behandlung des Schilddrüsen- und des Nierenzellkarzinoms zugelassen ist, hat mittlerweile eine Zulassung als Zweitlinientherapie beim HCC für Patienten, die mit Sorafenib vorbehandelt wurden, erhalten. Cabozantinib zeigte in der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie CELESTIAL bei 707 Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib in der Zweitlinientherapie vielversprechende Ergebnisse. Unter einer oralen Gabe von 60 mg Cabozantinib täglich ergab sich ein mOS von 10,2 Monaten gegenüber 8,0 Monaten unter Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen bestanden in einer palmar-plantaren Erythrodysesthesie (17% vs. 0%), einer Hypertonie (16% vs. 2%), erhöhten GOT-Werten (12% vs. 7%), Fatigue (10% vs. 4%) und Diarrhoen (10% vs. 2%). Auch hier erscheint eine Zulassung möglich (11).

Vor dem Hintergrund einer für lange Zeit stagnierenden Entwicklung in der systemischen Therapie des HCC und den offensichtlichen Erfolgen der Immuntherapien bei anderen Tumoren, rücken diese Substanzen nun auch beim HCC in den Mittelpunkt des -Interesses, allen voran die Checkpoint-Inhibitoren (CIs).

Tumorzellen bilden Neoantigene aus, die von aktivierten T-Lymphozyten erkannt werden können. Auf diese Weise ist dann eine Immunantwort möglich, die eine Zerstörung der Tumorzellen zur Folge hat. Tumorzellen besitzen aber die Eigenschaft, sich dieser antitumorösen Immunantwort

zu entziehen. Die Immun-Checkpoint-Proteine PD-1 (Programmed Death Protein 1) mit den dazugehörigen Liganden PD-L1 und PD-L2 sowie CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) dienen normalerweise dazu, durch Suppression der T-Lymphozyten eine überschießende Immunantwort zu verhindern. Durch Expression von PD-L können sich Tumorzellen somit gezielt vor der Immunantwort schützen und die T-Zell-Aktivierung blockieren; der genaue Mechanismus des CTLA-4-Wegs ist derzeit noch nicht komplett klar. Letztlich führt aber die Aktivierung beider Wege zu einer gesteigerten T-Zell-Antwort, eine Blockade der Checkpoint-Proteine kann demnach eine Steigerung der anti-tumorösen Immunreaktion zur Folge haben (12) (Abb. 1).



Nach guten Ergebnissen mit CIs bei anderen malignen Tumoren untersuchten Sangro et al. in einer offenen Phase-II-Studie den Anti-CTLA-4-Anti-körper Tremelimumab an 21 Patienten mit fortgeschrittenem HCC und chronischer Hepatitis-C-Infektion, die weder für einen kurativen Ansatz noch eine transarterielle Therapie in Frage kamen. Bei Vorbehandlung mit Sorafenib war eine Wash-out-Periode von 4 Wochen erforderlich. Tremelimumab wurde intravenös in einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 90 Tage gegeben bis zum Tumorprogress oder Toxizitätserscheinungen. 9 Patienten hatten eine fortgeschrittene Leberzirrhose im Stadium Child B mit 7 Punkten. Für die Analyse des Tumoransprechens waren Daten von 17 Patienten verfügbar, bezüglich Viruskinetik und Toxizität die von 20 Patienten. 3 Patienten (18%) zeigten ein partielles Tumoransprechen (PR), 10 (59%) eine Stable Disease (SD). Somit lag die Rate einer Tumorkontrolle bei 76% (n=13). Zu einem Tumorprogress kam es im Median nach 6,5 Monaten, das mOS lag bei 8,2 Monaten. Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten betrugen 64% und 43%. Bezüglich der Hepatitis C kam es unter Therapie mit Tremelimumab zu einem signifikanten Abfall der Viruslast. Der Antikörper wurde generell gut vertragen, die Gabe von Steroiden wegen immunvermittelter Reaktionen war bei keinem Patienten nötig (13). Basierend auf gesicherten Daten, dass ablative Therapien eine periphere Immunantwort induzieren, wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese die Wirksamkeit einer Anti-CTLA-4-Behandlung noch weiter steigern könnte. Daher untersuchte eine weitere Studie die Gabe von Tremelimumab bei Patienten mit HCC, die sich einer Therapie mittels Radiofrequenzablation (RFA) oder TACE unterzogen hatten. 32 Patienten nahmen an der Studie teil und erhielten Tremelimumab in einer Dosis von 3,5 mg oder 10 mg/kg KG alle 4 Wochen in 6 Zyklen. Anschließend erfolgten 3-monatliche Gaben. An Tag 36 erfolgte die ablative Therapie, Staging-Untersuchungen fanden alle 8 Wochen statt. In die Analyse gingen 19 Patienten ein, von denen 5 eine PR erreichten. Das mOS lag bei 12,3 Monaten, die mediane Zeit bis zur Progression bei 7,4 Monaten. Die Raten des progressionsfreien

Überlebens (PFS) nach 6 und 12 Monaten betragen 57% und 33%. Die häufigste Nebenwirkung bestand in Juckreiz, der häufig zusammen mit einem Hautausschlag als Ausdruck einer immunvermittelten Dermatitis auftrat. In der Regel sprach diese auf eine topische Therapie an, ein Patient benötigte orale Steroide. Auch Erhöhungen von Bilirubin und Transaminasen wurden beobachtet. Als interessanter Nebeneffekt kam es bei 12 von 14 Patienten mit Nachweis von HCV-RNA zu einem signifikanten Abfall der Viruslast (14).

Erfolgversprechende Daten gibt es auch zum Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab, was in den USA bereits zu einer Zulassung als systemische Zweitlinientherapie des HCC geführt hat. Maßgeblich hierfür war die offene Phase-I/II-Dosis-Eskalations- und Expansionsstudie CheckMate-040. Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem HCC mit oder ohne eine Infektion mit Hepatitis B oder C. In der Eskalationsstudie durfte der Child Pugh-Score max. 7, in der Expansionsstudie max. 6 Punkte betragen. Patienten mit chronischer Hepatitis B mussten eine antivirale Therapie erhalten, was bei der chronischen Hepatitis C nicht gefordert war. In der Dosis-Eskalationsstudie erhielten die Patienten alle 2 Wochen Nivolumab 0,1-10 mg/kg KG i.v., in der Dosis-Expansionsstudie wurden 3 mg alle 2 Wochen als Dosis ausgewählt. Die Patienten wurden in 4 Gruppen unterteilt: Patienten mit chronischer Hepatitis C, Patienten mit chronischer Hepatitis B sowie Patienten ohne Infektion mit Progress unter Sorafenib bzw. mit Sorafenib-Naivität oder -Intoleranz. Insgesamt wurden 48 Patienten in der Eskalations- und 214 Patienten in der Expansionsstudie behandelt. Die objektiven Ansprechraten (ORR) betragen 15% in der Eskalationsstudie und 20% in der Expansionsstudie. Die Verträglichkeit war i.A. gut, die häufigsten Nebenwirkungen bestanden in Fatigue (23%), Pruritus (21%) und Hautausschlag (15%). Zu Erhöhungen der Transaminasen vom Grad 3 und 4 kam es bei 4% (GPT) bzw. 2% (GOT) der Patienten. Das mOS lag in der Gruppe der nicht infizierten Patienten, deren Tumor unter Sorafenib progredient gewesen war, bei 13 Monaten und wurde von den Sorafenib-naiven Patienten in der ersten Publikation noch nicht einmal erreicht. In einem später veröffentlichten Abstract betrug das mediane Überleben in dieser Gruppe dann beachtliche 18 Monate (15, 16).

Pembrolizumab ist ein weiterer Anti-PD-1-Antikörper, der bei verschiedenen Tumorentitäten eingesetzt und mittlerweile auch beim HCC in Studien untersucht wird. Erste diesbezügliche Daten lieferte die Keynote-224-Studie, eine nicht randomisierte offene Phase-II-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem HCC und einem Child Stadium A, die unter einer Therapie mit Sorafenib entweder progredient gewesen waren oder die Behandlung nicht mehr toleriert hatten. Die Patienten erhielten alle 3 Wochen Pembrolizumab intravenös bis zum Tumorprogress oder inakzeptablen Nebenwirkungen. Primärer Endpunkt war das objektive Tumoransprechen, definiert als Anteil von Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. In die Auswertung der ersten Publikation gingen 104 Patienten ein, zu diesem Zeitpunkt waren noch 17 Patienten unter Therapie. Eine ORR wurde bei 18 Patienten (17%) dokumentiert, darunter ein komplettes Ansprechen (CR) (1%) und 17 PR (16%). 46 Patienten (44%) hatten eine SD, 34 (33%) einen Progress. Nebenwirkungen traten bei 77 Patienten (76%) auf, es kam zu einem therapiebedingten Todesfall. Ereignisse vom Grad 3 wurden bei 25 Patienten (24%) dokumentiert, am häufigsten waren erhöhte Transaminasen und Fatigue. Bei 3 Patienten (3%) kam es zu einer immunvermittelten Hepatitis, virale Flares traten jedoch nicht auf (17).

Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab werden aktuell in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht. Nivolumab wird in einer Phase-III-Studie direkt mit Sorafenib verglichen (NCT02576509), außerdem wird die Kombination mit anderen Substanzen

wie Ipilimumab und Cabozantinib (NCT01658878) oder Lenvatinib (NCT03418922) untersucht. Auch der Einsatz nach Resektion (NCT03383458) oder nach TACE (NCT03572582) ist Gegenstand von aktuellen Studien. Auch Pembrolizumab wird derzeit in einer Phase-III-Studie im Vergleich zu Placebo untersucht, außerdem in Kombination mit anderen Substanzen wie Lenvatinib (NCT03006926) oder Regorafenib (NCT03347292) sowie in Kombination mit lokoregionären Verfahren (NCT03397654) (18). Darüber hinaus gibt es Studien zu den Anti-PD-L1-Antikörpern Atezolizumab in Kombination mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (NCT03434379) und Durvalumab alleine oder in Kombination mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Tremelimumab (NCT03298451), jeweils im Vergleich zu Sorafenib. Bei diesen Kombinationstherapien ist nicht nur ein additiver, sondern ein synergistischer Effekt zu erwarten (18, 19).

Der Anti-VEGF2-Antikörper Ramucirumab hatte in der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie REACH bei 565 Patienten mit Progress unter Sorafenib den primären Endpunkt, das OS, nicht erreicht. Allerdings hatte sich in einer Subgruppen-Analyse ein Überlebensvorteil von 7,8 Monaten vs. 4,2 Monaten bei Patienten gezeigt, die einen AFP-Spiegel von mehr als 400 ng/ml aufwiesen (20). Die Europäische HCC-Leitlinie der EASL stuft Ramucirumab daher als mögliche Option einer Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen HCC neben Regorafenib und Cabozantinib ein.

Daneben gibt es beim HCC immuntherapeutische Ansätze mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) und bi-spezifischen Antikörpern. Chimäre Antigenrezeptoren enthalten die antigenbindende Region eines monoklonalen Antikörpers sowie die ko-stimulierenden und die Signal-Domänen von Signal-Effektor-Rezeptoren. Bispezifische Antikörper vereinen die Bindungsspezifitäten von 2 verschiedenen monoklonalen Antikörpern, von denen der eine Killer-Effektorzellen aktiviert und der andere über tumorassoziierte Antigene eine Tumor-Zytotoxizität induziert. Diese Form der Therapie befindet sich noch im Experimentalstadium und gegenwärtig gibt es nur wenige Zentren, die in der Lage sind, die hierfür erforderliche Technik anzuwenden (21). Gerade bei soliden Tumoren gibt es bei den chimären Antigenrezeptoren im Gegensatz zu hämatologischen Neoplasien noch einige Hürden zu überwinden, beispielsweise die Frage, wie die präparierten Zellen zum Tumor gelangen und in dessen Mikromilieu überleben (22). Mehrere Studien untersuchen aktuell die Wirkung genetisch modifizierter T-Zellen, die einen chimären Antigenrezeptor (CAR-T) exprimieren, auf das HCC. Hierbei können die Rezeptoren gegen unterschiedliche Strukturen gerichtet sein, z.B. EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) oder Glypican-3 (NCT02729493, NCT02905188). Auch bispezifische Antikörper werden im Rahmen von Phase-I- und -II-Studien eingesetzt, u.a. auch beim HCC (NCT03517488, NCT03484962). Daten hierzu liegen derzeit allerdings noch nicht vor.

Fazit

Obwohl das HCC weltweit einer der häufigsten malignen Tumoren ist, sind die Möglichkeiten der systemischen Therapie derzeit noch begrenzt. Mit Sorafenib wurde 2007 der erste Multikinase-Inhibitor für die systemische Therapie zugelassen, und erst rund 10 Jahre später stand der Multikinase-Inhibitor Regorafenib zur Zweitlinientherapie zur Verfügung. Erst kürzlich wurde mit Lenvatinib ein weiteres Medikament für die Erstlinie zugelassen sowie mit Cabozantinib ein

weiteres für die Zweitlinie. Vor dem Hintergrund einer stagnierenden Entwicklung in der systemischen Therapie und den Erfahrungen mit anderen Tumorentitäten rückte die Immuntherapie auch beim HCC in den Mittelpunkt des Interesses, allen voran die CIs. Erste Daten gab es zum CTLA-4-Inhibitor Tremelimumab, für den PD-1-Inhibitor Nivolumab führten die Ergebnisse zu einer Zulassung als Zweitlinientherapie in den USA. Auch für den PD-1-Inhibitor Pembrolizumab liegen erfolgversprechende Daten vor. Derzeit werden verschiedene CIs in klinischen Studien untersucht. Mit chimären Antigenrezeptoren und bi-spezifischen Antikörpern gibt es weitere interessante Ansätze in der Immuntherapie.

Interessenkonflikt:

Prof. Geier: Steering Committee: Novartis; Beratertätigkeit: BMS, Ipsen, Novartis; Vortragstätigkeit: BMS, Novartis;

Forschungsunterstützung: Novartis. Dr. Dr. Weiß: Vortrags-/Beratertätigkeit: BMS, Novartis, Ipsen.

Lesen Sie dazu auch

„Checkpoint-Inhibition: Immune-related adverse events (irAEs) - immunvermittelte unerwünschte Wirkungen“ von Prof. Dr. med.

Hans-Georg Kopp

unter www.med4u.org/14300

„Partikeltherapie mit Protonen und Schwerionen - Überblick, Indikationen und Entwicklungen“ von Dr. med. Fabian Schlaich

unter www.med4u.org/14301

„(Mögliche) Interaktion von Strahlentherapie und medikamentöser Tumorthherapie“ von Dr. med. Marlen Haderlein

unter www.med4u.org/14302



Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Weiß

Funktionsoberarzt

Universitäts-klinikum Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

E-Mail: Weiss_J1@ukw.de



Prof. Dr. med. Andreas Geier

Leitung Hepatologie

Universitäts-klinikum Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

E-Mail: Geier_A2@ukw.de

ABSTRACT

J. Weiß, A. Geier, Universitäts-klinikum Würzburg.

Hepatocellular carcinoma is among the most common malignancies worldwide and the third most cause of cancer-related mortality. For early stages there are treatment options with curative intention, whereas in late stages only systemic therapy in the palliative setting is available. For a long time sorafenib was the only option, but meanwhile there is another firstline therapy with lenvatinib, and there are two second line options with regorafenib and cabozantinib. As the possibilities of systemic therapy are limited in these fragile patients and no essential progress was achieved in recent years, immunotherapy moved into the focus of interest. First data concerning CTLA-4 or PD-1/PD-L1 inhibitors seem to be promising, and several clinical trials are in progress or being initiated.

Keywords: *Hepatocellular carcinoma, firstline and secondline therapy, CTLA-4 or PD-1/PD-L1 inhibitors*