

Hepatozelluläres Karzinom: Systemische Sequenztherapie eröffnet Patienten bessere Überlebenschancen

Die Zulassung von Regorafenib (Stivarga®) für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms (HCC) nach Progress unter Sorafenib (Nexavar®) ermöglicht erstmals eine medikamentöse Sequenztherapie. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) konnte dadurch signifikant verlängert werden. Die Patienten sprechen am besten auf die Multi-Kinase-Inhibition an, wenn die systemische Strategie rechtzeitig, d.h. bei weitgehend erhaltener Leberfunktion, zum Einsatz kommt.

Seit Sorafenib vor mehr als 10 Jahren als erstes zielgerichtetes Medikament für das fortgeschrittene HCC zugelassen wurde, hat es in der medikamentösen Therapie des HCC keinen entscheidenden Fortschritt mehr gegeben, betonte PD Dr. Marcus-Alexander Wörns, Mainz. Die Zulassung von Sorafenib für die Behandlung des HCC erfolgte aufgrund der Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien SHARP (1) mit 602 Patienten und ASIA-PACIFIC Trial (2) mit 266 Patienten. In diesen Studien war eine signifikante Reduktion des Mortalitäts-risikos um mehr als 30% nachgewiesen worden (HR=0,63 bzw. 0,69; $p > 0,0001$ bzw. 0,014). Das mOS betrug in der SHARP-Studie 10,7 Monate unter Sorafenib und 7,9 Monate unter Placebo und 6,5 bzw. 4,2 Monate in der ASIA-PACIFIC-Studie.

Alle Subgruppen profitieren

Subgruppenanalysen ergaben, dass Patienten unabhängig von Vortherapie, Genese der Lebererkrankung, ECOG-Status und Stadium einen Überlebensvorteil aus der Behandlung mit Sorafenib gezogen hatten; allerdings gab es Gruppen, die hinsichtlich des Überlebens von der Therapie in besonderem Maße profitiert hatten: Patienten ohne makrovaskuläre Invasion (MVI) oder extrahepatische Ausbreitung (EHS) des Tumors und jene, deren HCC auf eine chronische Hepatitis-C-Virusinfektion zurückzuführen war.

Zwei nicht-interventionelle Studien, GIDEON (3) mit 3.203 Patienten und INSIGHT (4) mit 782 Teilnehmern, bestätigen die Wirksamkeit von Sorafenib unter Alltagsbedingungen anhand einer breiten Patienten-Population. Das mOS entsprach in der Größenordnung dem der SHARP-Studie mit 11,2 Monaten in GIDEON und betrug sogar 13,6 Monate in INSIGHT. Aus INSIGHT lässt sich auch ablesen, dass die Sorafenib-Behandlung beginnen sollte, bevor sich die Leberfunktion deutlich verschlechtert hat. Patienten im Stadium Child-Pugh A lebten im Median 17,6 Monate und damit deutlich länger als Patienten im Child-Pugh-Stadium B, die im Median nur auf 8,1

Monate Überlebensdauer kamen, so Wörns. In GIDEON sank das mOS von 13,6 Monaten bei guter Leberfunktion auf 2,6 Monate im Stadium Child-Pugh C.

RESORCE etabliert Regorafenib für die Zweitlinie

Bei praktisch allen Patienten mit fortgeschrittenem HCC kommt es jedoch auch unter Sorafenib früher oder später zum Progress. In dieser Situation gab es bis vor kurzem keine weitere zugelassene medikamentöse Option, die man dem Patienten hätte anbieten können. Versuche, andere Wirkstoffe für die Erst- oder Zweitlinie beim fortgeschrittenen HCC zu entwickeln, sind mit wenigen Ausnahmen an mangelnder Wirksamkeit oder inakzeptabler Toxizität gescheitert, sagte Wörns.

Die Therapielücke konnte jedoch vor kurzem geschlossen werden, als der orale Multi-Kinase-Hemmer Regorafenib auf Basis der Phase-III-Studie RESORCE (5) die Zulassung für die Behandlung des HCC bei Patienten erhielt, die unter einer Sorafenib-Erstlinientherapie progredient wurden und Sorafenib zuvor vertragen haben (6). In der mit Regorafenib behandelten Gruppe stieg das mOS im Vergleich zur Kontrollgruppe von 7,8 auf 10,6 Monate. Die Hazard Ratio betrug 0,63, was einer 37%igen und damit einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos im Studienverlauf entsprach ($p < 0,0001$, Abb. 1) (5). In einer explorativen Analyse wurde das mOS ab Beginn der Erstlinientherapie mit Sorafenib analysiert: Dies ergab ein mOS unter der Sequenz Sorafenib – Regorafenib von 26,0 Monaten, während die Patienten, die nach Sorafenib Placebo bekommen hatten, auf 19,2 Monate mOS kamen. Das Nebenwirkungsprofil von Regorafenib wurde bestätigt. Am häufigsten wurden Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR), Diarrhoe, Fatigue und Hypertonie berichtet – bekannte unerwünschte Wirkungen (AEs) unter dem Multi-Kinase-Hemmer, die sich laut Wörns aber durch adäquates Management beherrschen lassen. Das National Comprehensive Cancer Network in den USA empfiehlt in seiner aktuellen Leitlinie (7) die Zweitlinientherapie mit Regorafenib beim fortgeschrittenen Sorafenib-refraktären HCC. Wörns sagte, er rechne damit, dass sich auch die europäischen und deutschen Leitlinien ändern werden. Regorafenib wird in Deutschland aufgrund gesetzlicher Rahmenbedingungen nicht mehr vertrieben, kann jedoch per Einzelimport über Apotheken bezogen werden.

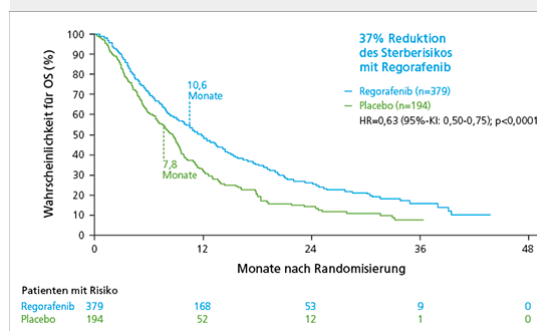
RESORCE im Überblick

- Akronym: Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma
- Studiendesign: randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte internationale Multicenterstudie
- Teilnehmer: 573 Patienten mit inoperablem HCC und radiologisch dokumentiertem Progress unter Sorafenib
- Therapie: Best Supportive Care plus Regorafenib (160 mg/Tag über 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause) oder Placebo in 2:1-Randomisierung
- Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
- Wichtige sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Progress, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Lebensqualität, Sicherheit der Therapie

Sorafenib auch bei intermediärem HCC wirksam

Auch Patienten mit HCC im intermediären Stadium, also mit multinodulärem Tumor ohne makrovaskuläre Invasion (MVI) oder extrahepatischer Ausbreitung (EHS), können von einer Therapie mit Sorafenib profitieren, ergänzte Prof. Dr. Arndt Vogel, Hannover. Das zeigt auch die Subgruppenanalyse der SHARP-Studie, die den OS-Benefit unabhängig von der Vortherapie dokumentiert. Sowohl die deutsche S3-Leitlinie (8) als auch die der European Association for the Study of the Liver (EASL) (9) empfiehlt den Multi-Kinase-Inhibitor mit höchster Evidenz (1A) für Patienten mit fortgeschrittenem HCC und erhaltener Leberfunktion, wenn die lokoregionäre Tumorkontrolle misslingt. Vogel wies besonders auf die Notwendigkeit hin, rechtzeitig zu erkennen, wann die transarterielle Chemo-embolisation (TACE) an ihre Grenzen stößt. Denn die Leberfunktion ist auch in diesem Stadium essenziell für das Ansprechen auf die systemische Therapie. Kriterien, die TACE abubrechen, sind eine nicht erreichte Remission, spätestens nach der zweiten Behandlung, sowie die Verschlechterung der Leberfunktion, so Vogel (8). Dass diese Strategie den Patienten nutzt, zeigt eine Analyse retrospektiver Real-life-Daten (10): Patienten, die nach TACE-Versagen frühzeitig auf Sorafenib wechselten, überlebten im Median 24,7 Monate, während das mOS bei Patienten, bei denen die TACE fortgesetzt wurde, nur 13,6 Monate betrug ($p=0,002$).

Abb. 1: Medianes Gesamtüberleben in der RESORCE-Studie (mod. nach (5)).



Nebenwirkungen als potenzielle Biomarker

Für eine personalisierte Therapie des HCC wäre es wünschenswert, Biomarker zu haben, anhand derer sich frühzeitig abschätzen ließe, ob ein Patient auf eine bestimmte Therapie anspricht. Leider ist es bisher nicht gelungen, für das HCC entsprechende Marker zu identifizieren, bedauerte Prof. Dr. Michael Bitzer, Tübingen. Bei den beiden Multi-Kinase-Inhibitoren scheint jedoch das Auftreten typischer AEs, vor allem der HFHR, mit dem Gesamtüberleben zu korrelieren. In einer prospektiven Studie (11) mit Sorafenib war das mOS bei Patienten, die zwischen Tag 1 und 60 dermatologische Nebenwirkungen entwickelten, signifikant länger als bei Patienten ohne solche AEs (18,2 vs. 10,1 Monate; $p=0,009$). Eine Subgruppenanalyse der RESORCE-Studie (12) zeigt auch für Regorafenib den prädiktiven Wert: Patienten mit HFHR überlebten im Median 14,1 Monate, Patienten ohne HFHR dagegen nur 6,6 Monate. Kürzlich wurde zudem eine Metaanalyse (13) publiziert, der zufolge auch andere häufige Sorafenib-Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Hypertonie und Hautreaktionen mit einem längeren mOS einhergehen. Das frühzeitige Erkennen und adäquate Management solcher Nebenwirkungen

dürfte sich günstig auf die Prognose der Patienten auswirken, so Bitzer.

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Manuela Arand

Quelle: Pressekonferenz „Fortschritte in der Behandlung des HCC – von der Sequenz-therapie zur personalisierten Medizin“, DGHO, 29.09.2017, Stuttgart; Veranstalter: Bayer Vital

Literatur:

- (1) Llovet JM et al. *NEJM* 2008;359:379-390.
- (2) Cheng AL et al. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- (3) Marrero JA et al. *J Hepatol* 2016;65:1140-47.
- (4) Ganten TM et al. *Clin Cancer Research* 2017;23:5720-5728.
- (5) Bruix J et al. *Lancet* 2017;389:55-66.
- (6) Fachinformation Stivarga®, Stand August 2017.
- (7) Benson AB et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:563-73.
- (8) AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Krebshilfe: Leitlinie „Diagnostik und Therapie des HCC“, Stand 2013.
- (9) <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/management-of-hepatocellular-carcinoma-easl-eortc-clinical-practice-guidelines>.
- (10) Arizumi T et al. *Liver Cancer* 2015;4:253-62.
- (11) Reig M et al. *J Hepatol* 2014;61:318-324.
- (12) Bruix J et al. 19th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona 2017, Poster O-009.
- (13) Abdel-Rahman O et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:75-83.