

Hepatozelluläres Karzinom

Welche medikamentösen Therapien sind aktuell verfügbar?

Johannes Weiß und Andreas Geier, Würzburg

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste bösartige lebereigene Tumor. Bei den Karzinomen steht es weltweit in der Häufigkeit an sechster Stelle mit steigender Tendenz und liegt bei den tumorbedingten Todesursachen auf Platz drei. Die Hauptrisikofaktoren bestehen in einer Leberzirrhose und der chronischen Hepatitis B. Die Therapie des HCC erfolgt stadienabhängig, wobei in den frühen Stadien kurative Ansätze und in bestimmten Fällen auch eine Transplantation möglich sind. Für fortgeschrittene Tumoren mit Metastasen oder Pfortaderinvasion besteht die Möglichkeit einer systemischen Therapie, meist mit Multikinase-Inhibitoren. Lange Jahre war dies nur mit Sorafenib möglich. In letzter Zeit gab es aber gerade in diesem Bereich deutliche Fortschritte, sodass inzwischen zwei Erst- und drei Zweitlinientherapien zur Verfügung stehen. Eine potenzielle Option, deren Rolle aktuell noch unklar ist, stellen die Immuntherapien dar.

Arzneimitteltherapie 2020;38:2–9.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste bösartige lebereigene Tumor und steht bei den Karzinomen in der Häufigkeit an der sechsten Stelle. Im Jahr 2012 wurden weltweit 782 000 neue HCC-Fälle diagnostiziert, 746 000 Menschen starben daran. Damit liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate bei 10,1 pro 100 000 Personenjahren und ist derzeit im Steigen begriffen. In der Todesursachenstatistik der Tumorerkrankungen liegt das HCC auf Platz 3, bei Patienten mit einer Leberzirrhose zählt es zu den häufigsten Todesursachen [21]. Die Erkrankungszahlen sind global in den letzten Jahrzehnten gestiegen und haben sich in der westlichen Welt vermutlich seit den 1970er-Jahren verdoppelt [5]. Basierend auf der zu erwartenden Zunahme Fettleber-assoziiierter Leberzirrhosen in westlichen Ländern ist in der näheren Zukunft mit einer weiter steigenden Inzidenz von HCCs zu rechnen [12].

Die Genese des HCC ist multifaktoriell und verschiedene genetische Veränderungen der Tumorzellen liegen dem zugrunde. Neuere Daten deuten darauf hin, dass eine gestörte Aktivierung unterschiedlicher Signalwege zum Beispiel in Zusammenhang mit dem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder dem mTOR (Mammalian target of rapamycin) an der Tumorentstehung beteiligt ist. Insgesamt ist die molekulare Pathogenese des HCC jedoch komplex [18, 31].

Haupttrisikofaktor für die Entstehung eines HCC ist eine Leberzirrhose, aber auch Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis ohne Zirrhose haben ein erhöhtes Risiko, an diesem Tumor zu erkranken [7]. Schätzungsweise bis zu 80% der HCCs treten im südostasiatischen Raum und im südlich der Sa-

hara gelegenen Afrika auf, was dort vor allem auf die hohe Rate an chronischen Hepatitis-B-Virus-Infektionen zurückzuführen ist [20]. Die altersstandardisierte Inzidenz für das HCC in Deutschland ist deutlich niedriger als in diesen Gebieten und liegt aktuell bei 9,2 bis 10,7/100 000 Einwohnern für Männer und bei 1,6 bis 3,6/100 000 Einwohnern für Frauen [30]. Für die Zukunft wird vor allem in westlichen Industrienationen mit einer deutlichen Zunahme von HCCs gerechnet, die mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) assoziiert sind [12].

Screening und Diagnostik

Derzeitige Screening-Strategien basieren auf bildgebenden Verfahren, fakultativ kombiniert mit serologischen Markern. Dies hat dazu beigetragen, dass Leberzellkarzinome heute in einem früheren Stadium diagnostiziert werden [22]. Am häufigsten wird hierzu die B-Mode-Sonographie der Leber eingesetzt [3]. Die Frequenz sollte bei einer Untersuchung alle sechs Monate liegen, was unter anderem der Verdoppelungsgeschwindigkeit des Tumors, der diagnostischen Genauigkeit und der Kosten-Nutzen-Relation geschuldet ist [13, 29].

Obwohl die Diagnose eines malignen Tumors in der Regel mittels Biopsie und Histologie erfolgt, tritt dies beim HCC aufgrund der aussagefähiger werdenden bildgebenden

Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Weiß, Prof. Dr. med. Andreas Geier, Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums, Zentrum Innere Medizin (ZIM), Schwerpunkt Hepatologie, Oberdürrbacher Straße 6, Haus A3, 97080 Würzburg, E-Mail: weiss_j1@ukw.de

Verfahren in den Hintergrund und wird für die Diagnosestellung nicht zwingend benötigt. Nicht zuletzt deshalb empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eine Biopsie zur Tumorabklärung nur dann, wenn die Diagnose aufgrund eines uncharakteristischen Kontrastverhaltens unklar bleibt oder sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben [29]. Bei Patienten mit Leberzirrhose sind nichtinvasive Kriterien etabliert, mit denen die Diagnose eines HCC allein mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) möglich ist [6]. Grundlage hierfür ist die besondere Situation der Gefäßversorgung mit einer gesteigerten Arterialisierung. Ab einer Größe von etwa einem Zentimeter äußert sich dies in einem charakteristischen Kontrastverhalten in der Bildgebung. Zunächst flutet das Kontrastmittel in der Frühphase im Tumor vermehrt an, strömt jedoch aufgrund arteriovenöser und arterioportal Shunts in den folgenden Kontrastmittelphasen rasch wieder ab („wash-out“) und führt im Vergleich zum übrigen Lebergewebe zu einem Auswaschen von Kontrastmittel und gegebenenfalls sogar zu einer Kontrastumkehr, also einer Minderkontrastierung des Tumors im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Abb. 1) [26].

Stadieneinteilung

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Staging-Klassifikationen für das HCC entwickelt, doch keine ist bisher

weltweit validiert und akzeptiert worden. Die bekannteste Klassifikation dürfte das TNM-System sein, doch gerade im Hinblick auf das HCC fehlt ihm die klinische Relevanz. Es berücksichtigt nur isoliert die Tumorcharakteristika und enthält keine Parameter zur Leberfunktion [10]. Beim HCC besteht aber die Besonderheit, dass es sich meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt und somit bei dem Patienten gleichzeitig zwei (lebens-)bedrohliche Erkrankungen bestehen. Deshalb ist die gebräuchlichste Klassifikation in Europa und Nordamerika der BCLC-Score (Barcelona clinic liver cancer), der von den Fachgesellschaften DGVS, EASL (European Association for the Study of the Liver) und AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) in ihren Leitlinien als Standard unterstützt wird [5, 13, 23, 29]. In dieser Klassifikation werden neben Tumorcharakteristika (Größe und Zahl der Tumorherde, Gefäßinvasion, extrahepatische Metastasen) auch die Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium) und der Allgemeinzustand (ECOG-Klassifikation und Symptome) berücksichtigt. Hieraus ergibt sich eine Einteilung in die Stadien 0 bis D, wobei der Eckpunkt 0 das sehr frühe Tumorstadium mit einem einzelnen Herd unter zwei Zentimetern Größe darstellt. „D“ steht für das dekompenzierte Endstadium der Erkrankung mit palliativer Situation. Weitere Stadien sind das Frühstadium A, das Intermediärstadium B und das Spätstadium C. Die Akzeptanz des BCLC-Staging-Systems ist auch deshalb gegeben, weil jedes der fünf Tumorstadien direkt mit spezifischen Therapieoptionen verbunden wird

(Abb. 2). Nachdem es hier lange Jahre mit Sorafenib nur eine Möglichkeit gab, ergibt sich nun erstmals die Situation, dass mittlerweile zwei Erstlinien- und drei Zweitlinientherapien zur Verfügung stehen.

Therapie

Die Therapie des HCC erfolgt Stadien-abhängig. In den frühen Stadien BCLC 0 bzw. A besteht eine kurative Option, wobei je nach Leberfunktion eine Resektion oder Radiofrequenz- bzw. Mikrowellenablation infrage kommt. Sind bestimmte Kriterien erfüllt, ist auch eine Lebertransplantation möglich (sog. Milan- oder Mailand-Kriterien: ein Tumorherd von maximal fünf Zentimetern Durchmesser oder maximal drei Tumorherde von jeweils maximal drei Zentimeter Durchmesser, keine Fernmetastasen oder Pfortaderinvasion). Für das Tumorstadium BCLC B wären die Therapien der Wahl

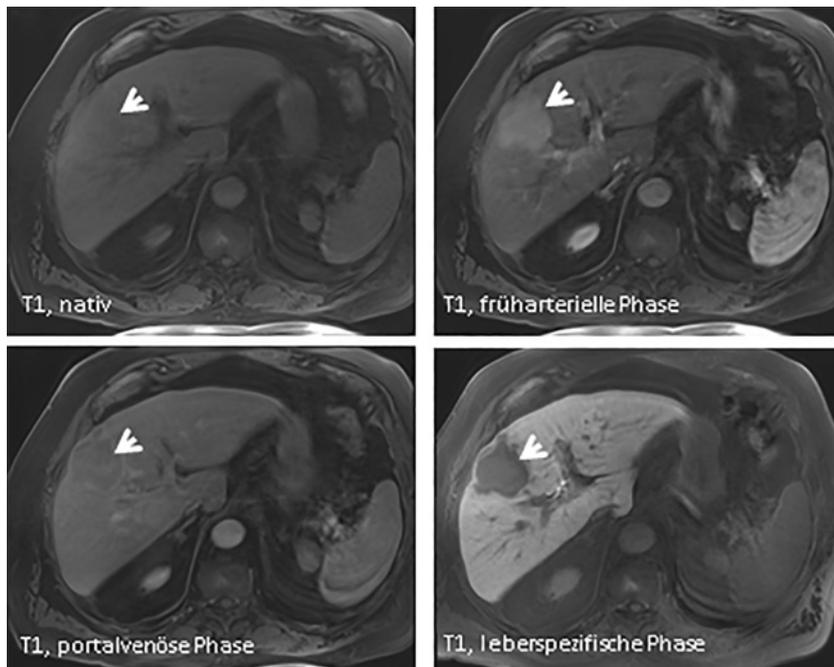


Abb. 1. Charakteristisches Kontrast-Verhalten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) MRT-T1-VIBE-Sequenzen mit früharterieller Kontrastanreicherung, portalvenösem „wash-out“ und Hypointensität in der leberspezifischen Phase.

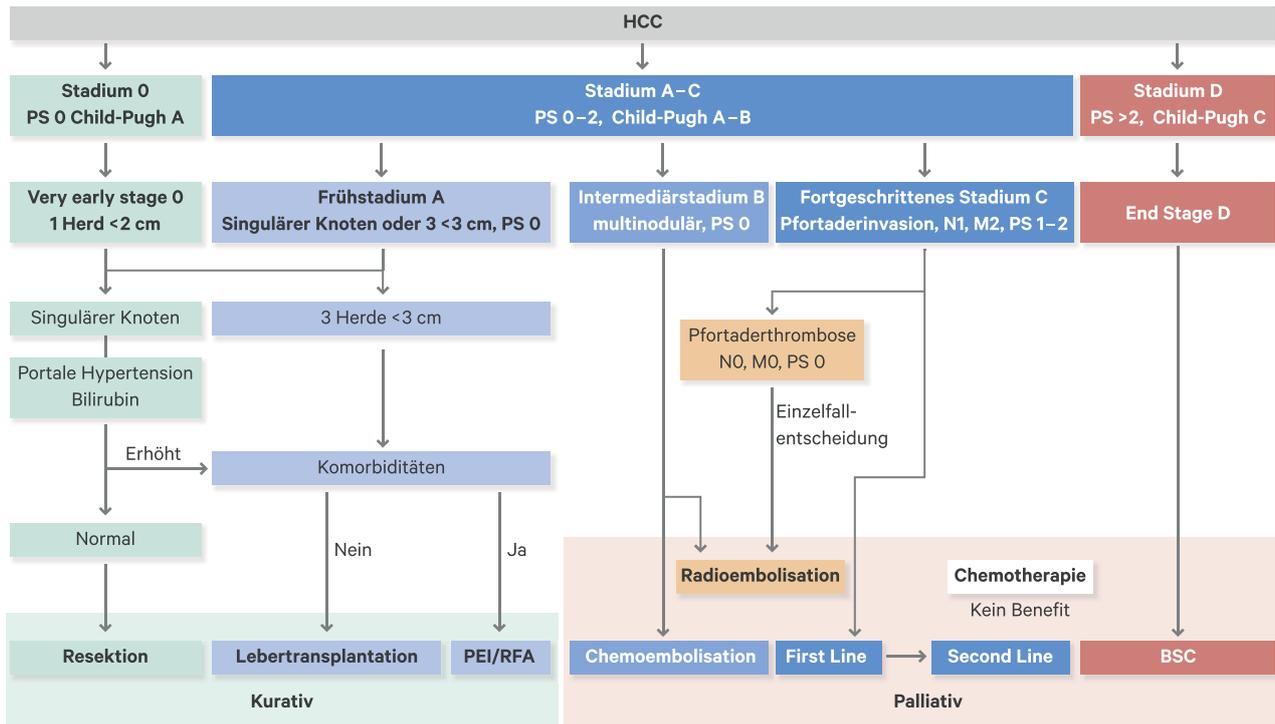


Abb. 2. Stadieneinteilung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) nach der BCLC-Klassifikation (nach [5])

BSC: best supportive care; BCLC-Score: Barcelona clinic liver cancer; PEI: perkutane Ethanol-Injektionstherapie; PS: Performance Status; RFA: Radiofrequenzablation

eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT). Im palliativen Stadium BCLC D (dekompensierte Leberzirrhose Child C) bestimmt die (extrem reduzierte) Leberfunktion die Prognose, sodass hier der Ansatz der Best Supportive Care (BSC) verfolgt wird. Im Stadium BCLC C (Fernmetastasen oder Pfortaderinvasion) kommt schließlich die systemische medikamentöse Therapie zum Einsatz, auf die hier intensiver eingegangen werden soll [13, 29]. Aktuell stehen hierfür zwei Erstlinien und drei Zweitlinien zur Verfügung. Empfohlen werden die systemischen Therapien für Patienten im Child-Stadium A, bei Patienten im Stadium B ist eine Therapie gegebenenfalls im Einzelfall abzuwägen. Für Patienten im Child-Stadium C, deren Prognose in der Regel durch die Zirrhose bestimmt wird, wird eine systemische Therapie explizit nicht empfohlen [13, 23, 29]. Aktuell gibt es keinen Anhalt dafür, dass eine Kombination von TACE und systemischer Therapie gegenüber der alleinigen TACE einen Vorteil bringt [30, 33]. Zu klären gilt es in Zukunft auch, ob sich geeignete Biomarker finden, die sich zur Therapiesteuerung einsetzen lassen.

Sorafenib

Einen Meilenstein in der Behandlung des HCC stellte im Jahr 2007 die Einführung des Multikinase-Inhibitors Sorafenib (Nexavar®) dar, der ersten zugelassenen systemischen Therapie dieses Tumors. Sorafenib ist ferner für die Thera-

pie von fortgeschrittenen Nierenzell- und Schilddrüsenkarzinomen zugelassen.

Sorafenib ist ein „Small Molecule“, das verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen inhibiert und sich somit auf die Tumorzell-Proliferation, die Tumor-Angiogenese und die Apoptoserate auswirkt. Inhibiert werden durch Sorafenib unter anderem die Serin/Threoninkinasen Raf-1 und E-Raf sowie die Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor) 1, 2 und 3, außerdem PDGFR-β (Platelet derived growth factor receptor β) [37].

Studienlage

Basierend auf den Ergebnissen einer unkontrollierten Phase-II-Studie mit 137 Patienten [2] wurde die Phase-III-Studie SHARP initiiert, die zur Zulassung der Substanz für die Therapie des HCC führte. Die Autoren erprobten doppelblind bei Patienten mit einem fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten, eine Behandlung mit zweimal 400 mg Sorafenib p. o. täglich im Vergleich zu Placebo [32]. In die SHARP-Studie wurden 602 Patienten eingeschlossen (299 im Verum-Arm und 302 im Placebo-Arm), der Großteil von ihnen im Child-Pugh-Stadium A (97%) und BCLC-Stadium C (82%). Die Studie wurde nach einer geplanten Interimsanalyse beendet, da das Gesamtüberleben in der Verum-Gruppe eine zuvor festgelegte Grenze zum Wirksamkeitsnachweis überschritten hatte. Das mittlere

Überleben betrug unter Sorafenib 10,7 Monate und unter Placebo 7,9 Monate, was einem Hazard-Ratio (HR) von 0,69 in der Verum-Gruppe und einem signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) entsprach. Die Zeit bis zu einem radiologischen Progress unterschied sich ebenfalls signifikant (5,5 vs. 2,8 Monate, $p < 0,001$). Kein Unterschied zwischen den Gruppen fand sich im Hinblick auf das mediane Intervall bis zu einem symptomatischen Progress (4,1 vs. 4,9 Monate, $p = 0,77$).

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Sorafenib bestanden in Diarrhöen (39 % vs. 11 %), Hand-Fuß-Syndromen (21 % vs. 3 %), anderen Hautreaktionen (16 % vs. 11 %), Anorexie (14 % vs. 3 %) und Gewichtsverlust (9 % vs. 1 %) [32] (Tab. 1 und 2).

Eine ähnlich angelegte Phase-III-Studie an einem asiatischen Patientenkollektiv kam zu vergleichbaren Ergebnissen [9].

Anwendung

Sorafenib wird üblicherweise in einer Dosis von zweimal 400 mg täglich p.o. eingenommen, beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion oder eine Einnahmepause erforderlich werden. Die relative Bioverfügbarkeit nach Gabe von Sorafenib-Tabletten liegt im Vergleich zu einer oralen Lösung zwischen 38 und 49 %, die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt. Nach oraler

Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach drei Stunden erreicht. Eine gleichzeitige eingenommene fettreiche Mahlzeit verringerte die Absorption um 30 % und sollte daher vermieden werden; alternativ kann ein entsprechender Zeitabstand eingehalten werden. Sorafenib wird primär in der Leber metabolisiert, was sowohl oxidativ über CYP3A4 als auch durch UGT1A9-vermittelte Glucuronidierung geschieht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 25 bis 48 Stunden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Stadium Child A und B sind die Expositionswerte gegenüber Patienten ohne Leberfunktionsstörungen ähnlich. Für Patienten im Child-Stadium C liegen keine Daten vor [16].

Lenvatinib

Lenvatinib (Lenvima®) ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der unter anderem die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 sowie die FGF-Rezeptoren 1–4, den PDGF-Rezeptor alpha, RET und KIT hemmt [40]. Seit September 2018 ist Lenvatinib in Deutschland für die systemische Therapie des HCC zugelassen.

Studienlage

In einer Phase-II-Studie zeigte sich unter Lenvatinib bei 46 Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC ein medianes Gesamtüberleben von 18,7 Monaten bei einer medianen Time-to-Progression von 7,4 Monaten [24].

An der darauffolgenden Phase-III-Studie REFLECT nahmen 954 Patienten im Child-Stadium A (99 %) mit nicht resektablem HCC teil, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten hatten. Sie wurden randomisiert in einem 1 : 1-Verhältnis auf zwei Therapiearme verteilt und erhielten entweder Lenvatinib in Körpergewichts-adaptierter Dosierung (8 mg täglich bei einem Körpergewicht < 60 kg und 12 mg täglich bei einem Körpergewicht ≥ 60 kg) oder Sorafenib in einer Dosis von zweimal 400 mg täglich. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem Leberbefall von mehr als 50 % oder einer Invasion des Pfortaderhauptstamms. Die Studie war dabei als Nicht-Unterlegenheits-Studie konzipiert. Das mediane Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) lag unter Lenvatinib bei 13,6 Monaten und unter Sorafenib bei 12,3 Mona-

Tab. 1. Nebenwirkungen der beim hepatozellulären Karzinom (HCC) eingesetzten Multikinase-Inhibitoren (nach [1, 4, 27, 32])

	Sorafenib	Regorafenib	Lenvatinib	Cabozantinib
Diarrhö	39 %	41 %	39 %	54 %
Hand-Fuß-Syndrom	21 %	53 %	27 %	46 %
Hypertonie	5 %	31 %	42 %	29 %
Fatigue	22 %	40 %	30 %	45 %
Nausea	11 %	17 %	20 %	31 %
Appetitlosigkeit	14 %	31 %	34 %	48 %
Gewichtsverlust	9 %	14 %	31 %	17 %

Tab. 2. Nebenwirkungen Grad 3 und 4 der beim hepatozellulären Karzinom (HCC) eingesetzten Multikinase-Inhibitoren (nach [1, 4, 27, 32])

	Sorafenib	Regorafenib	Lenvatinib	Cabozantinib
Diarrhö	8 %	3 %	4 %	10 %
Hand-Fuß-Syndrom	8 %	13 %	3 %	17 %
Hypertonie	2 %	15 %	23 %	16 %
Fatigue	4 %	9 %	4 %	10 %
Nausea	<1 %	1 %	1 %	2 %
Appetitlosigkeit	<1 %	4 %	5 %	6 %
Gewichtsverlust	2 %	2 %	8 %	1 %

ten. Somit hatte sich die Nicht-Unterlegenheit von Lenvatinib bestätigt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,4 Monate (Lenvatinib) bzw. 3,7 Monate (Sorafenib), die Time-to-Progression analog 8,9 bzw. 3,7 Monate [27].

Als häufigste Nebenwirkungen traten Diarrhöen (Lenvatinib 39 %, Sorafenib 46 %), Hand-Fuß-Syndrome (27 % vs. 52 %), Hypertonie (42 % vs. 30 %), verminderter Appetit (34 % vs. 27 %), Gewichtsverlust (31 % vs. 22 %) und Fatigue (30 % vs. 25 %) auf. Relevant war auch eine Proteinurie (25 % vs. 11 %) [27] (Tab. 1 und 2).

Anwendung

Lenvatinib besitzt auch eine Zulassung für die Therapie des progressiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, das nicht auf eine Radioiodtherapie angesprochen hat. Beim HCC wird Lenvatinib nach Körpergewicht dosiert. Die Standarddosis beträgt bei einem Gewicht < 60 kg 8 mg täglich und bei einem Körpergewicht von mindestens 60 kg 12 mg täglich, jeweils in einer Einzelgabe. Die Substanz wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und erreicht die Maximalkonzentration in der Regel nach ein bis vier Stunden. Eine Nahrungsaufnahme mit der Medikamenteneinnahme beeinflusst nicht das Ausmaß der Resorption, verlangsamt sie aber mit einer Verzögerung der Spitzenkonzentration um etwa zwei Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lenvatinib wurde nicht am Menschen untersucht, sondern mit einer Massenbilanz-Studie. Solche Verfahren erfassen mit (meist) radioaktiv markierten Medikamenten deren Weg im Plasma sowie deren Ausscheidung. Diese Daten lassen auf eine Größenordnung von 85 % schließen. Metabolisiert wird Lenvatinib vorwiegend über CYP3A4, es sind aber vermutlich noch weitere Stoffwechselwege in relevantem Maß beteiligt. Es wurden zwei Hauptmetaboliten identifiziert. Die Plasmakonzentrationen fallen biexponentiell ab, die mittlere exponentielle Halbwertszeit liegt bei etwa 28 Stunden. Im Steady-State weist Lenvatinib nur eine minimale Akkumulation auf. Die medianen Halbwertszeiten bei Patienten mit normaler Leberfunktion, leichter, mittelgradiger und hochgradiger Leberfunktionsstörung waren untereinander vergleichbar [15].

Regorafenib

Regorafenib (Stivarga®) war das erste Medikament, das für die Zweitlinientherapie des hepatozellulären Karzinoms zugelassen wurde. Davor war es bereits zur Behandlung von therapierefraktären metastasierten kolorektalen Karzinomen und gastrointestinalen Stromatumoren zugelassen. Es ist jedoch aktuell nur über Import zu beziehen, da der Hersteller es nach dem G-BA-Beschluss vom deutschen Markt genommen hat.

Regorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor, der unter anderem die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3, PDGFR- β , KIT, RET und B-RAF inhibiert.

Studienlage

Nachdem sich in einer Phase-II-Studie [8] beim hepatozellulären Karzinom eine zufriedenstellende antitumoröse Aktivität bei akzeptabler Toxizität gezeigt hatte, wurde die Phase-III-Studie RESORCE initiiert. An der randomisierten, doppelblinden Studie nahmen 573 Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC (98 % Child A) teil, die eine Therapie mit Sorafenib (≥ 400 mg täglich) toleriert, jedoch hierunter einen Progress gezeigt hatten. Sie erhielten entweder Regorafenib (jeweils 4-wöchige Behandlungszyklen mit 160 mg täglich für drei Wochen und anschließender einwöchiger Therapiepause) oder Placebo (374 Verum, 193 Placebo). Das mediane Überleben betrug unter Regorafenib 10,6 Monate und unter Placebo 7,8 Monate, was einem signifikanten Unterschied mit einem Hazard-Ratio von 0,63 entsprach ($p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 1,5 Monate) und die mediane Zeit bis zum Progress (3,2 vs. 1,5 Monate) unterschieden sich ebenfalls signifikant (HR 0,46 bzw. 0,44; p jeweils $< 0,001$) [4]. Als häufigste Nebenwirkungen traten unter Therapie Hand-Fuß-Syndrome (53 % vs. 8 %), Diarrhöen (41 % vs. 15 %), Fatigue (40 % vs. 32 %), Hypertonie (31 % vs. 6 %) und Anorexie (31 % vs. 15 %) auf [4] (Tab. 1 und 2).

Zulassung

Die empfohlene Dosis von Regorafenib beträgt 160 mg täglich (vier Tabletten à 40 mg in einer Einmalgabe) und wird für drei Wochen eingenommen. Anschließend erfolgt eine einwöchige Pause, bevor der nächste Therapiezyklus beginnt. Nach oraler Gabe von Regorafenib wird die maximale Plasmakonzentration nach drei bis vier Stunden erreicht. Die mittlere Bioverfügbarkeit von Tabletten beträgt im Vergleich zu einer oral einzunehmenden Lösung zwischen 69 und 83 %. Nach einer fetthaltigen Mahlzeit war die Bioverfügbarkeit um 48 % höher als im nüchternen Zustand, nach einer fettarmen Mahlzeit um 36 %. Regorafenib wird vorwiegend in der Leber oxidativ durch CYP3A4, aber auch durch Glucuronidierung durch UGT1A9 metabolisiert. Nach oraler Gabe liegt die mittlere Eliminationshalbwertszeit des Wirkstoffs und seiner Hauptmetabolite zwischen 20 und 30 bzw. 40 und 100 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seiner Metabolite ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child A) und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar [17].

Cabozantinib

Cabozantinib (Cabometyx®) hat seit November 2018 in Deutschland eine Zulassung für die systemische Therapie des HCC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Es besitzt außerdem eine Zulassung für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms; in einer anderen Formulierung (Cometriq®) für die Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Cabozantinib inhibiert verschiedene Tyrosinkinasen, unter anderem die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 sowie MET, einen transmembranösen Rezeptor für Hepatocyte Growth Factor (HGF), RET, KIT und AXL. MET und AXL spielen eine wichtige Rolle bei der Invasion und Metastasierung von Tumoren und sind auch in die Entwicklung von Resistenzen involviert. Cabozantinib zeigte im Zell- und Tiermodell eine gute antitumoröse Aktivität auch bei Tumoren mit hoher Expression von c-MET, die in der Regel mit einer Resistenz gegen Sorafenib assoziiert ist [38, 39].

Studienlage

In einer Phase-II-Studie mit 41 PHCC-Patienten fanden sich unter Cabozantinib ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,2 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von 11,5 Monaten [25].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Phase-III-Studie CELESTIAL initiiert, die randomisiert und doppelblind 707 HCC-Patienten einschloss, die eine Vortherapie mit Sorafenib oder einem anderen Medikament erhalten und hierunter einen Progress gezeigt hatten. 27 % der Patienten hatten zuvor bereits zwei unterschiedliche systemische Therapien erhalten. Die Patienten erhielten in einer 2:1-Randomisierung entweder 60 mg Cabozantinib (n=470) täglich oder Placebo (n=237). Das mediane Gesamtüberleben lag in der zweiten geplanten Interimsanalyse unter Verum bei 10,2 Monaten bzw. unter Placebo bei 8,0 Monaten und unterschied sich signifikant mit einem Hazard-Ratio von 0,76 (p=0,005). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug entsprechend 5,2 vs. 1,9 Monate (HR 0,44; p<0,001) [1].

Häufigste Nebenwirkungen waren Diarrhöen (54 % vs. 19 %), Appetitlosigkeit (48 % vs. 18 %), Hand-Fuß-Syndrome (46 % vs. 5 %) und Fatigue (45 % vs. 30 %). Nebenwirkungen Grad 3 und 4 traten im Cabozantinib-Arm bei 68 % der Patienten und im Placebo-Arm bei 36 % der Patienten auf. Am häufigsten waren hierbei ein Hand-Fuß-Syndrom (17 % vs. 0 %), eine Hypertonie (16 % vs. 2 %), eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST, 12 % vs. 7 %), Fatigue (10 % vs. 4 %) und Diarrhöen (10 % vs. 2 %) [1] (Tab. 1 und 2).

Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg, auch hier können Dosisanpassungen oder Einnahmepausen erforderlich werden. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach oraler Gabe nach drei bis vier Stunden auf. Die Tatsache, dass es einen zweiten Resorptionsgipfel nach 24 Stunden gibt, legt einen enterohepatischen Kreislauf nahe. Die Einnahme einer fettreichen Mahlzeit steigert die Maximalkonzentration mäßig um 41 %. Cabozantinib ist nahezu komplett an Plasmaproteine gebunden und ein Substrat von CYP3A4. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 110 Stunden, die mittlere Clearance im Steady-State wird auf 2,5 Liter/24 Stunden geschätzt. Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion fand sich gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion kein Unterschied bezüglich der mittleren Plasmaexposition von Cabozantinib. Für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung gibt es nur sehr begrenzt Daten, bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Cabozantinib nicht untersucht [14].

Stand der Immuntherapie beim HCC

Beim HCC rückt die Immun- und Antikörpertherapie, die bei verschiedenen anderen Tumoren Erfolge zeigt, zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Bisher ist in Europa abgesehen vom VEGF2-Antikörper Ramucirumab jedoch keine dieser Therapien für das HCC zugelassen, deren Stellenwert diesbezüglich aktuell noch unklar ist.

Ramucirumab. Der VEGF2-Antikörper Ramucirumab zeigte in der randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie REACH bei 565 Patienten mit Progress unter Sorafenib in der Gesamtkohorte beim primären Endpunkt Gesamtüberleben keinen Vorteil versus Placebo. Allerdings gab es in einer Subgruppenanalyse einen Überlebensvorteil von 7,8 Monaten vs. 4,2 Monaten bei Patienten, die einen AFP-Spiegel (Alpha-Fetoprotein) von mehr als 400 ng/ml aufwiesen [44].

Dies konnte in einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie (REACH-2) an 292 Patienten mit hohem AFP bestätigt werden. Hier betrug das mediane Gesamtüberleben 8,5 vs. 7,3 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 2,8 vs. 1,6 Monate (HR 0,71 bzw. 0,45; p=0,0199 bzw. p<0,0001).

Die Europäische HCC-Leitlinie der EASL stuft Ramucirumab daher als mögliche Option einer Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenen HCCs neben Regorafenib und Cabozantinib ein. Nachdem die FDA bereits im Mai 2019 die Zulassung für eine Zweitlinientherapie bei Patienten mit entsprechend hohen AFP-Spiegeln erteilt hatte, ließ auch die EMA das Medikament für den europäischen Markt im August 2019 zu.

Tremelimumab. In einer offenen Phase-II-Studie wurde der CTLA-4-Antikörper (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) Tremelimumab an 21 Patienten mit fortgeschrittenem HCC und chronischer Hepatitis-C-Infektion untersucht (intravenöse Gabe mit 15 mg pro kg Körpergewicht alle 90 Tage bis zum Progress oder Toxizitätserscheinungen). Neun Patienten hatten eine Leberzirrhose im Stadium Child B mit 7 Punkten. Für die Analyse des Tumoransprechens waren Daten von 17 Patienten verfügbar. Die Auswertung zur Toxizität basierte auf 20 Personen. Drei Patienten (18 %) zeigten ein partielles Ansprechen, 10 (59 %) eine stabile Erkrankung. Somit lag die Rate einer Tumorkontrolle bei 76 % (n = 13). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 8,2 Monaten, ein Progress trat im Median nach 6,5 Monaten auf. Tremelimumab wurde generell gut vertragen, die Gabe von Glucocorticoiden wegen immunvermittelter Reaktionen war bei keinem Patienten nötig [34].

Nivolumab. Erste Daten gibt es auch zum PD-1- (Programmed death protein 1-)Antikörper Nivolumab aus der offenen Phase-I/II-Dosis-Eskalations- und -Expansions-Studie CheckMate 040. Dies hat in den USA bereits zu einer Zulassung als systemische Zweitlinientherapie des HCC geführt. In der Dosis-Eskalations-Studie erhielten die Patienten alle zwei Wochen Nivolumab 0,1 bis 10 mg pro kg Körpergewicht intravenös, in der Dosis-Expansions-Studie 3 mg alle zwei Wochen. Die Patienten wurden in vier 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 Expansions-Studie behandelt. Die objektiven Ansprechraten betragen 15 % bzw. 20 % [11].

Die Verträglichkeit war im Allgemeinen gut, häufigste Nebenwirkungen waren Fatigue (23 %), Pruritus (21 %) und Hautausschlag (15 %) [11].

Das mediane Überleben lag in der Gruppe der nicht infizierten Patienten, deren Tumor unter Sorafenib progredient gewesen war, bei 13 Monaten. Bei Sorafenib-naiven Patienten betrug es 18 Monate [11, 35].

Aktuelle Daten zeigen, dass sich durch eine Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Ipilimumab in etwa eine Verdoppelung der Ansprechrate erreichen lässt. 147 Patienten erhielten die Kombination in verschiedenen Dosierungen (Arm A: Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg q3w, Arm B: Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg q3w, Arm C: Nivolumab 3 mg/kg q2w + Ipilimumab 1 mg/kg q6w) und wiesen objektive Ansprechraten von 31 bzw. 32 % auf bei einem medianen Gesamtüberleben zwischen 12,5 (Arm B) und 22,8 Monaten (Arm A) [41].

Pembrolizumab ist ein weiterer PD-1-Antikörper, der in der nichtrandomisierten, offenen Phase-II-Studie KEYNOTE-224 untersucht wurde. Eingeschlossen wurden HCC-Patienten im Child-Stadium A, die unter Sorafenib entweder progredient gewesen waren oder die Behandlung nicht mehr toleriert hatten. Sie erhielten alle drei Wochen Pembrolizumab intravenös bis zum Progress oder inakzeptablen Nebenwirkungen. In die Auswertung der ersten Publikation gingen 104 Patienten ein, zu diesem Zeitpunkt waren noch 17 Patienten unter Therapie. Ein objektives Ansprechen (Anteil von Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen) wurde bei 18 Patienten (17 %) dokumentiert, darunter ein komplettes Ansprechen (1 %) und 17 partielle (16 %). 46 Patienten (44 %) hatten eine stabile Erkrankung, 34 (33 %) einen Progress. Nebenwirkungen traten bei 77 Patienten (76 %) auf, es kam zu einem therapiebedingten Todesfall [42].

In einer aktuellen Analyse der KEYNOTE-240-Daten von 413 Patienten, die entweder Pembrolizumab (n = 278) oder Placebo (n = 135) erhalten hatten, verfehlte das mediane Gesamtüberleben von 13,9 vs. 10,6 Monaten mit einem p-Wert von 0,0238 das prä-spezifizierte Signifikanzniveau von 0,0174 [19].

Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab werden aktuell in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen und in Kombination mit verschiedenen anderen Substanzen untersucht. Daneben gibt es beim HCC immuntherapeutische Ansätze mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) und bispezifischen Antikörpern [28, 36].

Fazit

Nachdem lange Jahre für die systemische Therapie des HCC nur Sorafenib verfügbar war, ist in letzter Zeit Bewegung in die medikamentöse Behandlung dieses Tumors gekommen. Inzwischen stehen mit Sorafenib und Lenvatinib zwei Erstlinientherapien auf der Basis von Multikinase-Inhibitoren zur Verfügung, mit Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab (bei hohen AFP-Spiegeln) drei Zweitlinientherapien. Spannend wird auch die zukünftige Entwicklung der Immuntherapie beim HCC sein.

Interessenkonflikterklärung

J. Weiß: Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reiseunterstützungen durch BMS, Eisai, Ipsen, Novartis und MSD.

A. Geier: Vortrags- und Beraterhonorare sowie Reiseunterstützungen durch BMS, Eisai, Ipsen, Novartis und MSD.

Hepatocellular carcinoma:

Which treatments are currently available?

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary malignancy of the liver. Globally it is the sixth most common cancer with increasing incidence and the third most frequent cause of cancer-related death. Main risk factors are liver cirrho-

sis and chronic hepatitis B. Treatment is performed according to the tumor stage, at which in lower stages curative approaches are possible including liver transplantation under certain circumstances. Advanced carcinomas with metastasis or invasion of the portal vein are treated with systemic therapies, mostly multikinase-inhibitors. For many years, sorafenib was the only therapeutic option. Recently, major success has been achieved in this area with now two first-line and three second-line therapies available. Another option, whose exact role is not completely clear now, are the emerging immunotherapies.

Key words: cabozantinib, chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma, kinase-inhibitors, lenvatinib, liver cirrhosis, regorafenib, sorafenib

Literatur

1. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54–63.
2. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293–300.
3. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–84.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56–66.
5. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;150:835–53.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, et al.; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001;35:421–30.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. An update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
8. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, Santoro A, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicenter, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer* 2013;49:3412–9.
9. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tao CJ, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th edition. New York: Springer, 2010.
11. El Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492–502.
12. Estes C, Anstee CM, Arias-Loete MT, Bantel H, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018;69:896–904.
13. European Association for the study of the liver: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
14. Fachinformation Cabometyx® Stand November 2018.
15. Fachinformation Lenvima® Stand Februar 2019.
16. Fachinformation Nexavar® Stand Juni 2018.
17. Fachinformation Stivarga® Stand August 2018.
18. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–87.
19. Finn RS, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab vs best supportive care for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl): Abstr. 4004.
20. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245–55.
21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14.
22. Geier A, Schadde E, Müllhaupt B. Hepatozelluläres Karzinom. Frühdiagnose, Staging und neue Therapieoptionen. *MMW Fortschr Med* 2012;154:63–7.
23. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, et al. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358–80.
24. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017;52:512–9.
25. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28:528–34.
26. Khalili K, Kim JE, Jang HJ, Haider MA, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54:723–8.
27. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163–73.
28. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing trials. *Oncology* 2017;92:50–62.
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032–053OL.
30. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol* 2016;64:1090–8.
31. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–27.
32. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
33. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomized placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565–75.
34. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Inaraiaegui M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:81–8.
35. Sangro B, Melero I, Yau T, Hsu C, et al. Nivolumab in sorafenib-naïve and -experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): survival, hepatic safety, and biomarker assessments in CheckMate 040. *Hepatology* 2017;66:82a. Abstract 141.
36. Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:905–10.
37. Wilhelm SM, Carter C, Tang LY, Wilkie D, et al. BAY 43–9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099–109.
38. Xiang Q, Chen W, Ren M, Wang J, et al. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res* 2014;20:2959–70.
39. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, et al. Cabozantinib (XL 184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2299–308.
40. Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obaishi H, et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGF/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vascular Cell* 2014;6:18.
41. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, et al. Nivolumab + Ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl): Abstr. 4012.
42. Zhu AX, Finn RS, Edline J, Cattani S, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940–52.
43. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282–96.
44. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, Yen CJ, et al. Ramucirumab vs. placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multi-centre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859–70.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart