

Aktuelle und künftige Behandlungsoptionen

# Das fortgeschrittene hepatozelluläre Karzinom

Seit dem Erfolg des Moleküls Sorafenib im Jahr 2009 konnte keine neue Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms etabliert werden, obwohl dieses Krebsstadium die Mehrheit der Patienten betrifft. Dieser Artikel enthält eine Zusammenfassung der aktuellsten abgeschlossenen Studien und deren Gemeinsamkeiten und liefert einen Überblick über die aktuell laufenden und kommenden Studien mit deren vielversprechenden und vielfältigen Strategien.

**Depuis l'établissement de Sorafenib en 2009 comme seule thérapie démontrant une efficacité sur la prolongation de la vie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé, aucune nouvelle thérapie n'est venue étoffer le traitement palliatif de ce cancer, bien que le plus souvent diagnostiqué à ce stade. Cet article livre un bref aperçu des études passées et présente les études en cours et prévues, porteuses de nouveaux concepts et stratégies prometteuses.**

Weltweit stellt das Leberzellkarzinom (HCC) eine Krebsart mit aggressivem Verhalten dar, dessen Mortalität beinahe seiner Inzidenz entspricht (1). Die Inzidenz steigt zudem seit 20 Jahren immer weiter an (2). Das hepatozelluläre Karzinom wird in der Mehrheit der Fälle in fortgeschrittenen, nicht mehr operablen Stadien entdeckt und die meisten operierten Patienten erleiden ein Rezidiv (3). In 80% der Fälle entsteht der Tumor als Folge einer Leberzirrhose und meistens sind eine oder mehrere Ursachen eines chronischen Leberschadens identifizierbar. Die Prävalenz und die Ätiologie unterscheiden sich nach geographischer Region und Ethnie (mit den höchsten Raten in Ost- und Südostasien sowie Mittel- und Westafrika, wobei die Prävalenz der chronischen Hepatitis B entspricht (2)). In Europa ist die Mehrheit der diagnostizierten Fälle mit chronischer Hepatitis C, alkoholischer Zirrhose und nicht-alkoholischer Steatohepatopathie assoziiert. Die Epidemiologie dieser Krebsart unterliegt dynamischen Veränderungen.

Daher sind die weltweit durchgeführten HBV-Impfprogramme, die steigende Adipositas-Epidemie und, in einem geringeren Ausmass, die Entwicklung sehr potenter HCV-Therapien auf dem Weg das Bild der HCC-Demographie zu verändern (4). Die intensive molekulare Erforschung dieser heterogenen, teilweise multimorbiden Populationen ergab Pathogenesen mit multiplen, sich überschneidenden und teilweise redundanten Signalkaskaden (5, 6). Die aus diesen Forschungen resultierenden Klassifikationsversuche haben bis heute keine klinische Relevanz zeigen können. Aufgrund dieser epidemiologischen und molekularbiologischen Komplexität ist es noch nicht gelungen, eindeutige Kriterien zu definieren, um Patienten im Hinblick auf einen besseren Therapieerfolg einteilen zu können. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Behandlung wider.



Lucine Christe  
Bern



Prof. Dr. med.  
Jean-François Dufour  
Bern

## Gegenwart: aktuelle Therapie und neueste Phase-III-Studienergebnisse

2008 zeigten die SHARP- und Asia Pacific-Studien (7, 8) das erste Mal in der Geschichte der medikamentösen Behandlung fortgeschrittener HCC ein verlängertes Überleben bei Patienten, die mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib behandelt wurden. Dieser Erfolg weckte damals die Hoffnung baldiger Fortschritte in der Entwicklung neuer Medikamente. Seit 2008 besteht jedoch die alleinige Systemtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem HCC aus der Behandlung mit Sorafenib. Bei allen anderen neuentwickelten und getesteten Molekülen ist es nicht gelungen, deren Überlegenheit oder nur Ebenbürtigkeit im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie zu beweisen. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der verschiedenen Phase-III-Studien mit den entsprechenden Molekülen in der Erst- oder Zweitlinientherapie aufgelistet.

## Gründe für den Misserfolg der Phase-III-Studien nach SHARP und künftige Strategien

### Molecular targeted therapies

Die Gründe für das Nichterreichen des primären Endpunkts in den verschiedenen Studien seit Sorafenib sind heterogen und ihre systematische Besprechung würde den Rahmen des Artikels sprengen. Ein Element scheint sich jedoch in allen Studien zu wiederholen: ein Studiendesign, das der erfolgreichen SHARP-Studie ähnelt. Patienten mit einer erhaltenen Leberfunktion, einem Child Pugh A entsprechend, mit einem fortgeschrittenen nicht operablen BCLC-C (oder BCLC-B Patienten mit Progression nach lokalen Therapien) bilden eine «all comers» (16) Population, die ohne Berücksichtigung molekularer Spezifitäten oder sonstiger Charakteristika den verschiedenen Studienarmen zugeteilt wurden. Dieses Verständnis der an fortgeschrittenem HCC leidenden Population als eine homogene Popu-

TAB. 1 Ergebnisse verschiedener Phase-III-Studien mit entsprechenden Molekülen in Erst- oder Zweitlinientherapie					
Medikament	Vergleich	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Resultate für primären Endpunkt	Autoren
<b>First-line</b>					
Sorafenib	Sorafenib vs Placebo (SHARP)	Superiority	Overall survival (OS); time to symptomatic progression (TTSP)	OS: 10.7 vs 7.9; P<0.001; HR 0.69, 95% CI 1.13-1.50 TTSP: 4.9 vs 4.1; P=0.77; HR 0.58; 95% CI 0.45-0.74	Llovet JM et al. (7)
	Sorafenib vs Placebo (Pacific Asia)	Superiority	No defined primary endpoint	OS: 6.5 vs 4.2; P= 0.014; HR 0.68; 95% CI 0.50–0.93 TTP : 2.8 vs 1.4; P<0.001; HR 0.57; 95% CI 0.42–0.79	Cheng AL et al. (8)
Sunitinib	Sunitinib vs Placebo (CONSORT)	Superiority	OS	OS: 7.9 vs 10.2; P=0.0014; HR 1.3, 95% CI 1.13-1.50	Cheng AL et al. (9)
Brivanib	Brivanib vs Sorafenib (BRISK-FL)	Noninferiority	OS	OS: 9.5 vs 9.9; P=0.31; HR 1.06; 95% CI 0.93-1.22	Johnson PJ et al. (10)
Linifanib	Linifanib vs Sorafenib (NCT01009593)	Noninferiority	OS	OS: 9.5 vs 9.8; P< 0.001; HR 1.05; 95% CI 0.9-1.2	Cainap C et al. (11)
Erlotinib	Erlotinib + Sorafenib vs Placebo + Sorafenib (SEARCH)	Superiority	OS	OS: 9.5-8.5; P= 0.408; HR 0.929, 95%CI 0.78-1.106	Zhu AX et al. (12)
<b>Second-line</b>					
Everolimus	Everolimus vs Placebo (EVOLVE-1)	Superiority	OS	OS: 7.6 vs 7.3; P=0.68; HR 1.05; 95%CI 0.86-1.27	Zhu AX et al. (13)
Brivanib	Brivanib vs Placebo (BRISK-PS)	Superiority	OS	OS: 9.7 vs 8.2; P=0.33, HR 0.89, 95% CI 0.69-1.15	Llovet JM et al. (14)
Ramucirumab	Ramucirumab vs Placebo (REACH)	Superiority	OS	OS: 9.2 vs 7.6; P=0.14; HR 0.87; 95%CI 0.72-1.05	Zhu AX et al. (15)

lation spiegelt sich ebenfalls in den aktuellsten EASL-EORTC (17) und ESMO-ESDO (18) clinical practice guidelines von 2012 wider. Eine Lösungsstrategie taucht in der REACH-Studie auf. Nach dem Misserfolg von Ramucirumab bei den «all comers» wurden retrospektive Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese zeigten im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten, die hohe  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP)-Werte aufweisen (15). Als mögliche Erklärung für diese Resultate gaben T. Yamashita et al. (19) die Existenz einer HCC-Subgruppe mit u.a. Positivität für EPCAM und hohem AFP-Wert an. Eine Phase-III-Studie mit Ramucirumab bei HCC mit hohem AFP als Surrogatmarker ist am Laufen (NCT02435433). Entsprechend diesem neuen Konzept der Anreicherung eines Patientenkollektivs mittels prädiktiver Biomarker, wurden ebenfalls andere Studien gestartet, die hier kurz besprochen werden.

#### Tivantinib

Tivantinib ist ein selektiver oraler MET-Inhibitor. In einer Phase-II-Studie (20) zeigte dieses Molekül in einem allgemeinen Patienten-Pool keinen Überlebensvorteil. Ähnlich der Ramucirumab-Studie konnte jedoch post hoc ein Überlebensvorteil für Patienten gezeigt werden, die eine immunhistochemische MET-Positivität aufweisen. Die Resultate sollen in einer aktuell laufender Phase-III-Studie (21) bestätigt werden. Zusätzlich zur Stratifikation der Patienten als möglichen Weg zu einer erfolgrei-

chen Behandlung zeigt diese neue Studie ein neues wichtiges, eher logistisches Element auf: die Notwendigkeit von Tumor Biopsien in den verschiedenen Studien – auch wenn die Diagnose nicht invasiv gestellt werden kann.

#### Refametinib

Refametinib ist ein MEK1- und MEK2-Inhibitor und wurde in einer Phase-II-Studie in Kombination mit Sorafenib getestet. Das Grundkonzept der Studie war eine synergische Hemmung der RAS-Kaskade durch Sorafenib und Refametinib an verschiedenen Stellen des molekularen Prozesses. In dieser einarmigen Studie mit « all comers » HCC-Population konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden und die Kombinationstherapie war sogar mit höherer Toxizität assoziiert. Im Patientenkollektiv wiesen 5% der Patienten eine RAF-Mutation auf. Dies entsprach vier Patienten, von denen drei ein längeres Überleben aufwiesen. Auf diesen Resultaten basierend wurde eine Phase-III-Studie mit der Kombination Refametinib und Sorafenib bei RAS-mutierten Patienten durchgeführt (NCT01915602).

Die Zukunft der molecular targeted therapy scheint, wie die der individualisierten Medizin, in der Selektion von HCC-Patienten und deren Einteilung mittels prädiktiver Marker in Untergruppen zu liegen. Diese Wende scheint der zunehmenden molekularen Charakterisierung dieses heterogenen Karzinoms zu entsprechen und zu folgen. Dennoch sind noch verschiedene Phase-III-Studien

geplant, mit Lenvatinib, einem oralen Multi-Tyrosine-Kinase-Inhibitor (22,23) oder mit Regorafenib, einem oralen Multi-Kinase-Inhibitor (24), welche dem traditionellen SHARP Design folgen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wahrscheinlich in naher Zukunft die traditionellen « all comers » Studien (vor allem noch für Zweitlinien-Therapien) Marker-spezifischen Studien und der personalisierten Medizin Platz machen werden.

### Immuntherapie

Bei Pexa-Vec (JX-594) handelt es sich um ein onkolytisches und immuntherapeutisches Vacciniavirus. Die onkologische Virotherapie beruht auf der evolutionsbedingten Fähigkeit eines Virus, sich in einer humanen Zelle replizieren und Veränderungen bewirken zu können und so die maximale Replikation und das Überleben des Virus sicherzustellen (25). Voraussetzung für die Virotherapie sind grundlegende Eigenschaften des Virus wie der Tropismus für eine sich unbeschränkt replizierende Zelle und Mechanismen zur direkten Zerstörung der Zelle via Lyse oder indirektes Angreifen durch Insertion gewisser Immunstimulatoren (human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor für Pexa-Vec) (26). 2013 wurde eine randomisierte Phase-II-Dosisbestimmungsstudie bei Patienten mit fortgeschrittener HCC durchgeführt (27), wobei das JX-594 in hoher und niedriger Dosierung direkt in den Leberherd injiziert wurde (Tag 1, 15, 29). Die radiologischen Ergebnisse waren in beiden Gruppen gleich. Dagegen war das OS in der Hochdosis-Gruppe deutlich höher als in der Niedrigdosis-Gruppe. Trotz der kleinen Studienpopulation war der Überlebensvorteil signifikant. Vier von 30 Patienten in der Hochdosis-Gruppe waren vor Studieneinschluss unter Sorafenib progredient und hätten gemäss der SHARP- und Asia-Pacific Studien eine mediane Überlebenszeit von 2–7 Monaten. In dieser Studie dagegen lag die mediane Überlebenszeit bei 13.6 Monaten. Bereits abgeschlossene Studien zeigen keine Evidenz für eine vermehrte Toxizität in der Pexa-Vec-Gruppe. Eine Phase-III-Studie mit therapienaiven Patienten ist in Planung.

### Nivolumab

In den letzten Jahren gewann die Immuntherapie – und vor allem die Checkpoint-Inhibitoren – stark an Bedeutung (28). Die HCC-Forschung ist hierbei keine Ausnahme. Maus-Modelle (29) und klinische Studien (30,31) haben den Zusammenhang zwischen PD-1-Aktivierung und PD-L1-Überexpression auf Tumorzellen bei HCC und schlechterer Prognose bereits dargestellt. Aus diesem Grund ist Nivolumab, ein PD-1-Inhibitor, ein sehr interessanter Kandidat für die Behandlung nicht operabler HCC. Phase I/II-Studien mit unter systemischer Therapie progredienten Patienten wurden bereits initiiert. Die ersten Teilergebnisse erweisen sich als vielversprechend mit einem 1-Jahres-Überleben von 62% (32).

### Schlusswort

Die aktuelle Entwicklung neuartiger Behandlungsoptionen nach dem Erfolg der SHARP-Studie ist vielversprechend, aber letztere sind noch nicht einsatzbereit. Somit existiert keine etablierte Zweitlinien-Behandlung für Patienten, die auf Sorafenib nicht ansprechen.

Erwähnt werden sollte noch die sehr niedrige Evidenz und das geringe Ansprechen von Patienten auf konventionelle Chemotherapeutika. Die einzig mögliche Option einer wirksamen Therapie besteht darin, die Patienten in Studien einzuschliessen und in Kompetenzzentren zu verlegen.

### Lucine Christe

#### Prof. Dr. med. Jean-François Dufour

Hepatology, Department Klinische Forschung, Universität Bern  
 Murtenstrasse 35, 3008 Bern  
 Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin,  
 Inselspital, 3010 Bern  
 jean-francois.dufour@insel.ch

### Take-Home Message

- ◆ Die Systemtherapie mit Sorafenib bleibt die Standardbehandlung beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom
- ◆ Ein grundsätzliches Überdenken des Designs der aktuellen und geplanten Studien zu zielgerichteten molekularen Therapieoptionen könnte hierbei die Entwicklung neuer wirksamer Medikamente für die entsprechende Patientengruppe ermöglichen
- ◆ Die onkologische Immuntherapie zeigt sich vielversprechend in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms
- ◆ Der Einschluss vieler Patienten in aktuelle und geplante Studien und ihre Verlegung in Kompetenzzentren ist die Voraussetzung für die Entwicklung neuer wirksamer Therapieoptionen

### Message à retenir

- ◆ La thérapie systémique avec Sorafenib demeure le seul traitement établi pour le carcinome hépatocellulaire avancé
- ◆ Un changement fondamental dans le design des études en cours et planifiées testant les thérapies moléculaires ciblées pourrait permettre le développement de nouveaux médicaments efficaces pour des groupes de patients sélectionnés
- ◆ L'immunothérapie oncologique semble prometteuse dans le traitement du cancer hépatocellulaire
- ◆ L'inclusion généreuse de patients dans les études en cours et à venir et pour ce fait leur transfert dans des centres de compétences est une nécessité pour le développement de nouvelles thérapies efficaces

**Literatur:**

1. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403
2. Jemal A et al. Global Cancer Statistics, CA. *Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90
3. Forner A et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-55
4. Goossens N et al. Molecular classification of hepatocellular carcinoma: potential therapeutic implications. *Hepat Oncol* 2015;2(4):371-9
5. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular Pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002;31:339-46
6. Chung W et al. Activation of signal transduction pathways during hepatic oncogenesis. *Cancer Letters* 2016;370:1-9
7. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90
8. Cheng AL et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34
9. Cheng AL et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75
10. Johnson P et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-24
11. Cainap C et al. Phase III trial of linafinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl 4): abstr 249
12. Zhu AX et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 9): abstr LBA2
13. Zhu AX et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:57-67
14. Llovet JM et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013;31:3509-16
15. Zhu AX et al. LBA16 – Ramucirumab (RAM) as second-line treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) following first-line therapy with sorafenib: results from the randomized phase III REACH study. *ESMO Congress* 2014; abstr LBA16
16. Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for Phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014;20(8):2072-9
17. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol* 2012;56(4):908-43
18. Verslype C. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (suppl 7): vii41-vii48
19. Yamashita T et al. Epcam and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68(5):1451-61
20. Santoro A et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study *Lancet Oncol* 2013;14:55-63
21. Rimassa L et al. Tivantinib in met-high hepatocellular carcinoma patients and the ongoing Phase III clinical trial. *Hepatic Oncol* 2014;1(2):181-8
22. Koyama N et al. Pharmacodynamic change in plasma angiogenic proteins: a dose-escalation phase 1 study of the multi-kinase inhibitor lenvatinib. *BMC Cancer* 2014;14:530
23. Finn R et al. A multicenter, open-label, phase III trial to compare the efficacy and safety of Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32 (Suppl): abstr TPS4153
24. Mross K et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18:2658-67
25. Kirn D et al. Replication-selective virotherapy for cancer: biological principles, risk management and future directions. *Nat Med* 2001;7:781-7
26. Puhlmann M et al. Vaccinia as a vector for tumor-directed gene therapy: biodistribution of a thymidine kinase-deleted mutant. *Cancer Gene Ther* 2000;7:66-73
27. Heo J et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med* 2013;19(3):329-36
28. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med* 373;16
29. Xiao H et al. Soluble PD-1 facilitates 4-1BBL-triggered antitumor immunity against murine H22 hepatocarcinoma in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13(6):1823-30
30. Zeng Z et al. Upregulation of circulating PD-L1/PD-1 is associated with poor post-cryoablation prognosis in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2011;6(9):e23621
31. Shi F et al. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011;128(4):887-96
32. El-Khoueiry AB. Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, at ASCO 2015