



Hepatozelluläres Karzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

HCC – Leitlinien 2023



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 3.0 - Juli 2022

AWMF-Registernummer: 032/053OL



Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv238–iv255, 2018
doi:10.1093/annonc/mdy308

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

A. Vogel¹, A. Cervantes², I. Chau³, B. Daniele⁴, J. Llovera^{5,6,7}, T. Meyer^{8,9}, J.-C. Nault¹⁰, U. Neumann¹¹, J. Ricke¹², B. Sangro¹³, P. Schirmacher¹⁴, C. Verslype¹⁵, C. J. Zech¹⁶, D. Arnold¹⁷ & E. Martinelli¹⁸, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

2018, nicht mehr aktuell



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Hepatocellular Carcinoma

Version 1.2023 — March 10, 2023

NCCN.org

Hepatozelluläre Karzinome – Epidemiologie

- GLOBOCAN-Daten 2020: **weltweit** > 905 000 Neudiagnosen (HCC und intrahepatisches Cholangiokarzinom) und > 830 000 Todesfälle jährlich
 - Inzidenz in den letzten Jahren ansteigend
- Bis zu 80% der globalen Erkrankungsfälle betreffen **süd-ostasiatische** Länder und Länder des **afrikanischen** Kontinents südlich der Sahara
 - hohe Inzidenz einer chronischen **HBV-Infektion**
- **Deutschland** 2017: 8943 HCC-Neudiagnosen, Mortalität 2017: 7910 Patienten
- Häufigsten Risikofaktoren in **Deutschland: chronische HCV-Infektion und Alkoholkonsum**
- Deutliche **Zunahme in der westlichen Welt** aufgrund
 - HCV-bedingter Leberzirrhosen
 - nichtalkoholischer Fettlebererkrankungen (NAFLD)
 - nichtalkoholischer Fettleberhepatitiden (NASH) mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose

HCC – Risikofaktor Leberzirrhose

- Leberzirrhose ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC
- Prinzipiell weist jeder Patient mit Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie (HCV, HBV, NASH/metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholabusus, Hämochromatose, α 1 Antitrypsin-Mangel u.a.) ein erhöhtes HCC-Risiko auf
- 1- 8% aller Patienten mit Zirrhose entwickeln ein HCC
 - 2% bei HBV, 3-8% bei HCV
 - 0,004 - 7,6% bei NAFLD oder NASH
- HCC-Risiko bei HBV/HCV ohne Zirrhose: 0,12-1,3%

HCC – Risikoreduktion durch Kaffee

- Risikoreduktion durch ≥ 3 Tassen koffeinhaltigen Kaffees pro Tag: 41-50%
- Bei entkoffeiniertem Kaffee nicht belegt
- Für grünen Tee ebenfalls nicht belegt

Kennedy OJ et al, BMJ Open 2017;7:e013739

Filippini T et al, Cochrane Database Syst Rev 2020;3:Cd005004.

u.a.

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Früherkennung bei Zirrhose

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Patienten mit Leberzirrhose, die zur Lebertransplantation gelistet sind, soll die Teilnahme an einer HCC-Früherkennung angeboten werden.

Im Rahmen der HCC-Früherkennung soll alle 6 Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt werden.

Die Früherkennung kann durch eine AFP-Bestimmung ergänzt werden.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Diagnosesicherung (1)

Histopathologische und molekulare Diagnostik

Konsensbasierte Empfehlung

modifiziert 2022

Vor einer palliativen Therapie oder in der kurativen Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen sollte ein bioptisches Verfahren eingesetzt werden.

Molekularpathologische Untersuchungen können zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren eingesetzt werden. Prädiktive molekulare Analysen sind in der regulären Diagnostik noch nicht erforderlich, können aber zur erweiterten Therapieplanung eingesetzt werden.

Konsens

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Diagnosesicherung (2)

Evidenzbasierte Empfehlung

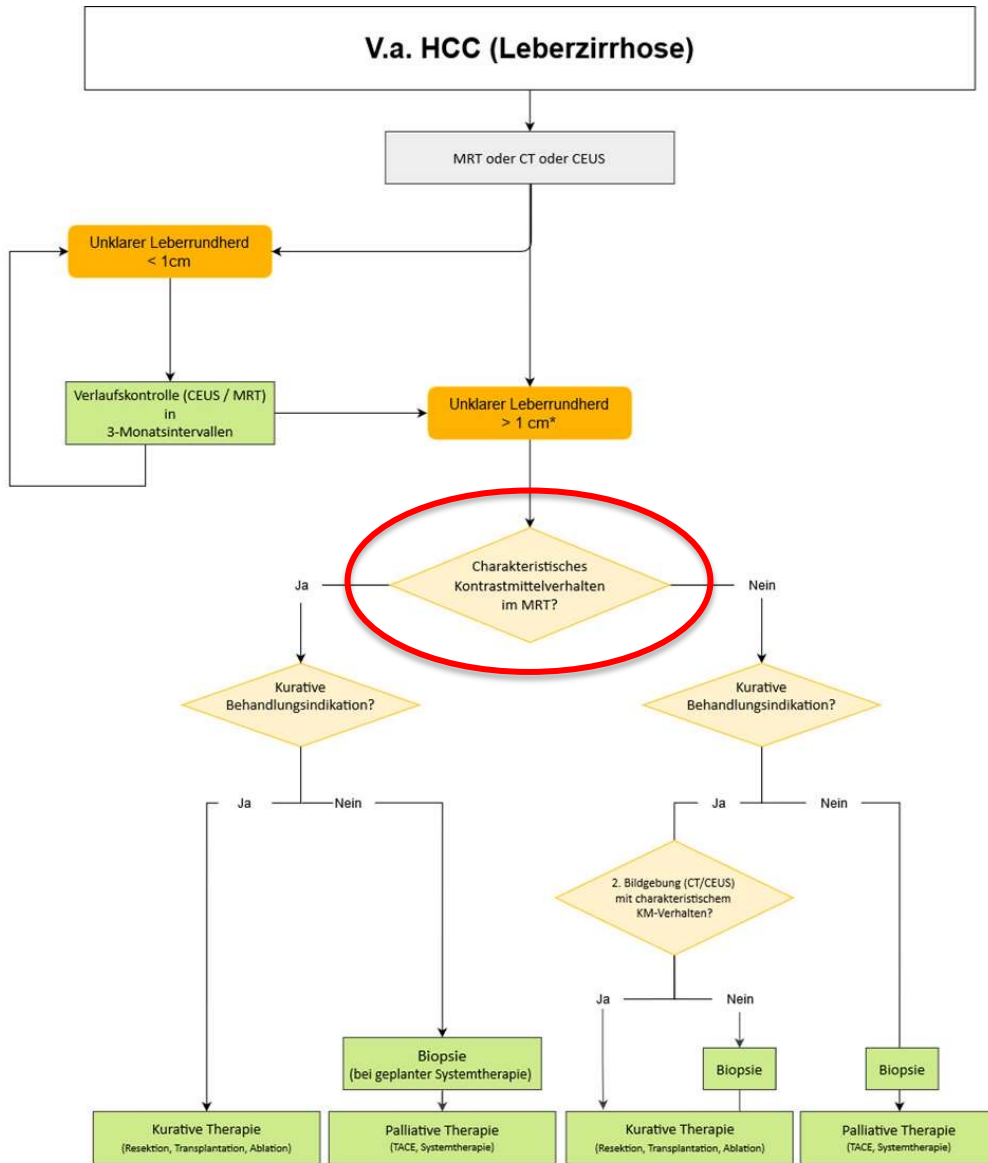
geprüft 2022

Das HCC in der zirrhotischen Leber soll bildgebend anhand seiner typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase im kontrastverstärkten MRT diagnostiziert werden.

- *In der **kurativen** Situation kann als Einzelfallentscheidung die histologische Sicherung der Diagnose ggf. auch im Rahmen einer kurativen Resektion erfolgen*

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Diagnostikalgorithmus



Legende:
* Staging mittels CT-Thorax zur Komplettierung

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC:

„Keine Indikation zur molekularen Testung“ (NCCN 1.2023)

PRINCIPLES OF MOLECULAR TESTING

- Hepatocellular carcinomas are associated with a range of molecular alterations, including activation of oncogenic signaling pathways, such as *Wnt-TGFβ*, *PI3K-AKT-mTOR*, *RAS-MAPK*, *MET*, *IGF*, and *Wnt-β-catenin*; *TP53* and *TERT* promotor mutations are also common.¹ To date, however, there are no treatments with differential benefit for specific molecularly defined subgroups of HCC.
- Molecular profiling in HCC: There is no established indication for routine molecular profiling in HCC. Tumor molecular testing may be warranted in patients with atypical histology, cHCC-CCA histology, or unusual clinical presentations.
- Germline testing in hepatobiliary cancers: Evidence remains insufficient for definitive recommendations regarding specific criteria to guide genetic risk assessment in hepatobiliary cancers or for universal germline testing in these tumors.

Immunotherapy Biomarkers (MSI-H/dMMR/TMB-H, PD-L1)

Recommendation:

- There is no established role for microsatellite instability (MSI), mismatch repair (MMR), tumor mutational burden (TMB), or PD-L1 testing in HCC at this time. Immune checkpoint inhibition has shown clinical benefit leading to regulatory approvals in patients with HCC without selection for MSI, MMR, TMB, or PD-L1 status.²⁻⁵

¹ Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2021;7:6.

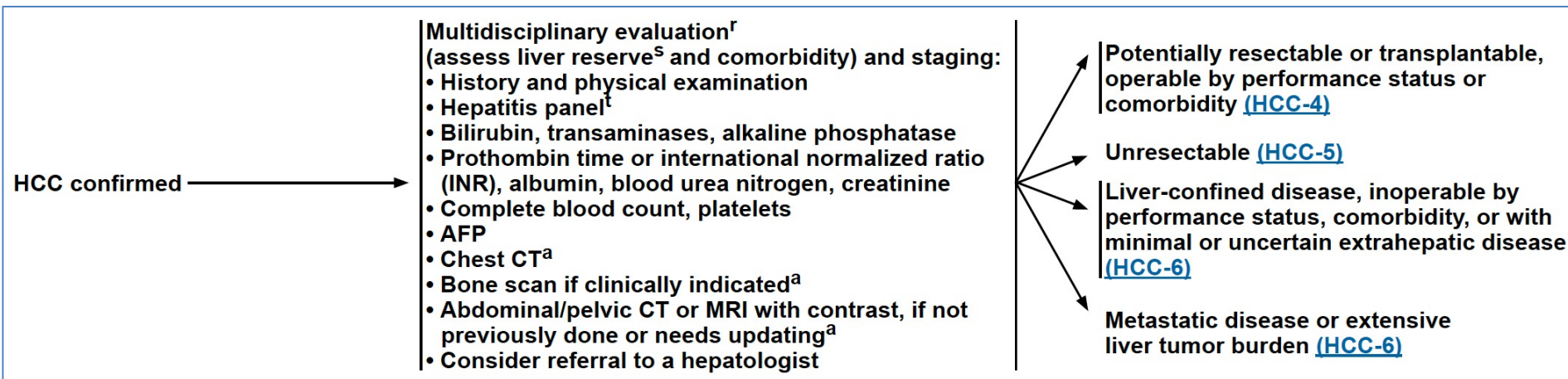
² El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389:2492-2502.

³ Zhu AX, Finn RS, Edeline J, 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;19:940-952.

⁴ Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76:862-873.

⁵ Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020;38:193-202.

HCC – Staging nach NCCN 1.2023



HCC – TNM-Klassifikation nach AJCC-8 (2017)

Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Solitary tumor ≤ 2 cm, or > 2 cm without vascular invasion
T1a	Solitary tumor ≤ 2 cm
T1b	Solitary tumor > 2 cm without vascular invasion
T2	Solitary tumor > 2 cm with vascular invasion, or multiple tumors, none > 5 cm
T3	Multiple tumors, at least one of which is > 5 cm
T4	Single tumor or multiple tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein, or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

HCC – Stadien, Grading, Fibrose

	T	N	M
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IVA	Any T	N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Histologic Grade (G)

- GX** Grade cannot be accessed
- G1** Well differentiated
- G2** Moderately differentiated
- G3** Poorly differentiated
- G4** Undifferentiated

Fibrosis Score (F)

The fibrosis score as defined by Ishak is recommended because of its prognostic value in overall survival. This scoring system uses a 0-6 scale.

- F0** Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)
- F1** Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis)

HCC – Barcelona-Stadien

Stage	Definition
Very early stage (0)	<ul style="list-style-type: none">• Single ≤ 2 cm• Preserved liver function,^a PS 0
Early stage (A)	<ul style="list-style-type: none">• Single, or ≤ 3 nodules each ≤ 3 cm• Preserved liver function,^a PS 0
Intermediate stage (B)	<ul style="list-style-type: none">• Multinodular• Preserved liver function,^a PS 0
Advanced stage (C)	<ul style="list-style-type: none">• Portal invasion and/or extrahepatic spread• Preserved liver function, PS 1-2
Terminal stage (D)	<ul style="list-style-type: none">• Any tumor burden• End stage liver function, PS 3-4

Child-Pugh Score

CHILD-PUGH SCORE

Chemical and Biochemical Parameters	Scores (Points) for Increasing Abnormality		
	1	2	3
Encephalopathy (grade) ¹	None	1–2	3–4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8–3.5	<2.8
Prothrombin time ²			
Seconds over control	<4	4–6	>6
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
• For primary biliary cirrhosis	<4	4–10	>10

Class A = 5–6 points; Class B = 7–9 points; Class C = 10–15 points.

Class A: Good operative risk

Class B: Moderate operative risk

Class C: Poor operative risk

HCC – Mailand-Kriterien zur Leber-Tx

	UNOS-Stadium	Tumorcharakteristika	Empfohlene Therapie
Milan in	T0	Kein eindeutiger Tumor	Beobachten
	T1	1 Herd < 20 mm	Resektion
	T2	1 Herd 20-50 mm oder 2-3 Herde jeweils ≤ 30 mm	Transplantationskandidaten mit matchMELD
Milan out	T3	1 Herd > 50 mm oder 2-3 Herde mit einem Herd > 30 mm	Transplantationskandidaten ohne matchMELD
	T4a	≥ 4 Herde jeder Größe	
	T4b	T 2, T 3 oder T4a plus Makrogefäßinvasion	Lokoregionäre Therapie, medikamentöse Therapie

HCC Tumorstadien: Indikation für eine Lebertransplantation (Milan-Kriterien)

Keine Fern- oder Lymphknotenmetastasen

≤ 3 Tumorknoten mit jeweils ≤ 3 cm Durchmesser

1 Tumorknoten ≤ 5cm Durchmesser

Keine Infiltration in Gefäße

MELD Score

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + \\ 11.20 \times \log_e \text{ INR} + \\ 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + \\ 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:


- If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0
- Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

MELD Score Calculator

i This calculator is recommended for ages 12 and older.

i All fields are required.

Date of Birth(mm/dd/yyyy)

Bilirubin(mg/dL)

Serum Sodium(mEq/L)

INR

Serum Creatinine(mg/dL)

Had dialysis twice, or 24 hours of CVVHD, within a week prior to the serum creatinine test?

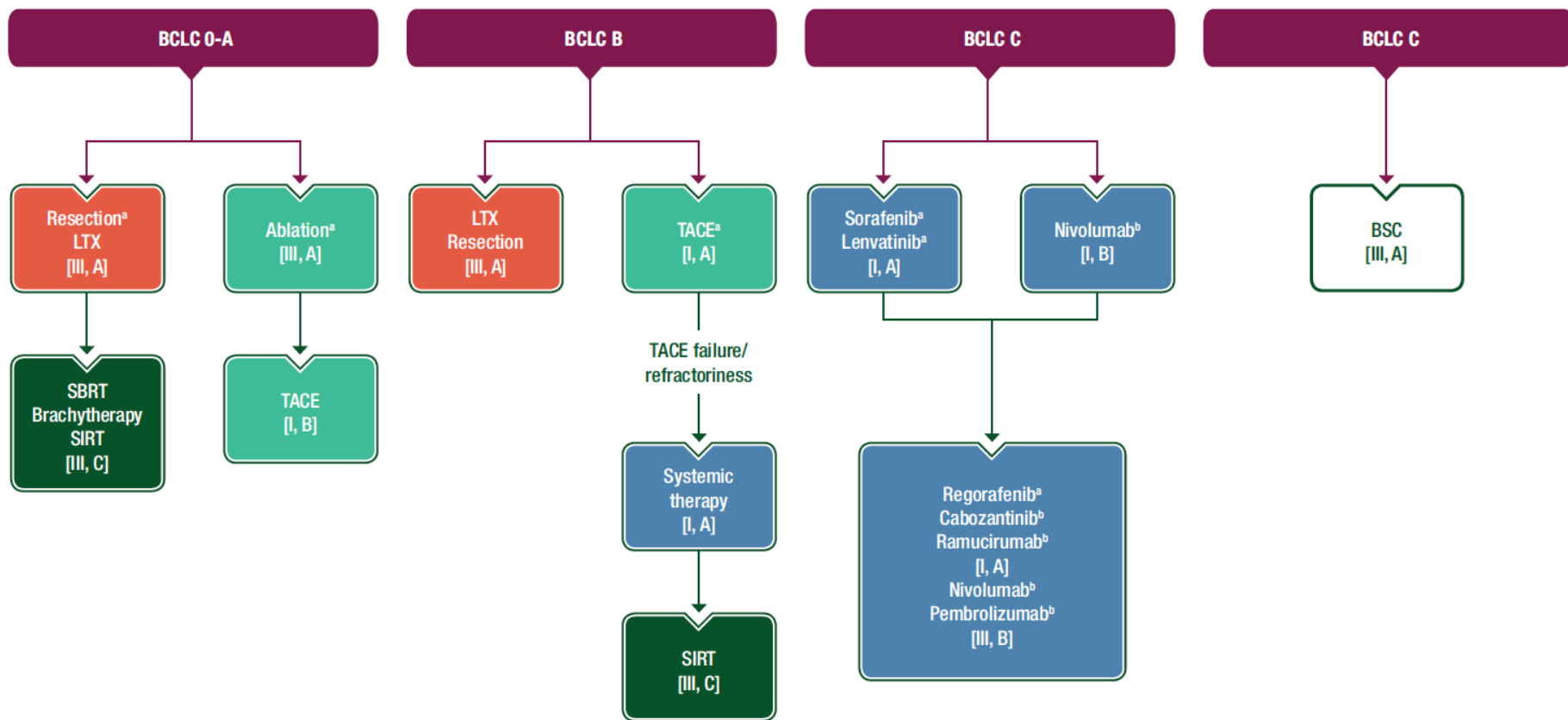
Yes No

Note: Creatinine will default to 4 mg/dl with a positive response.

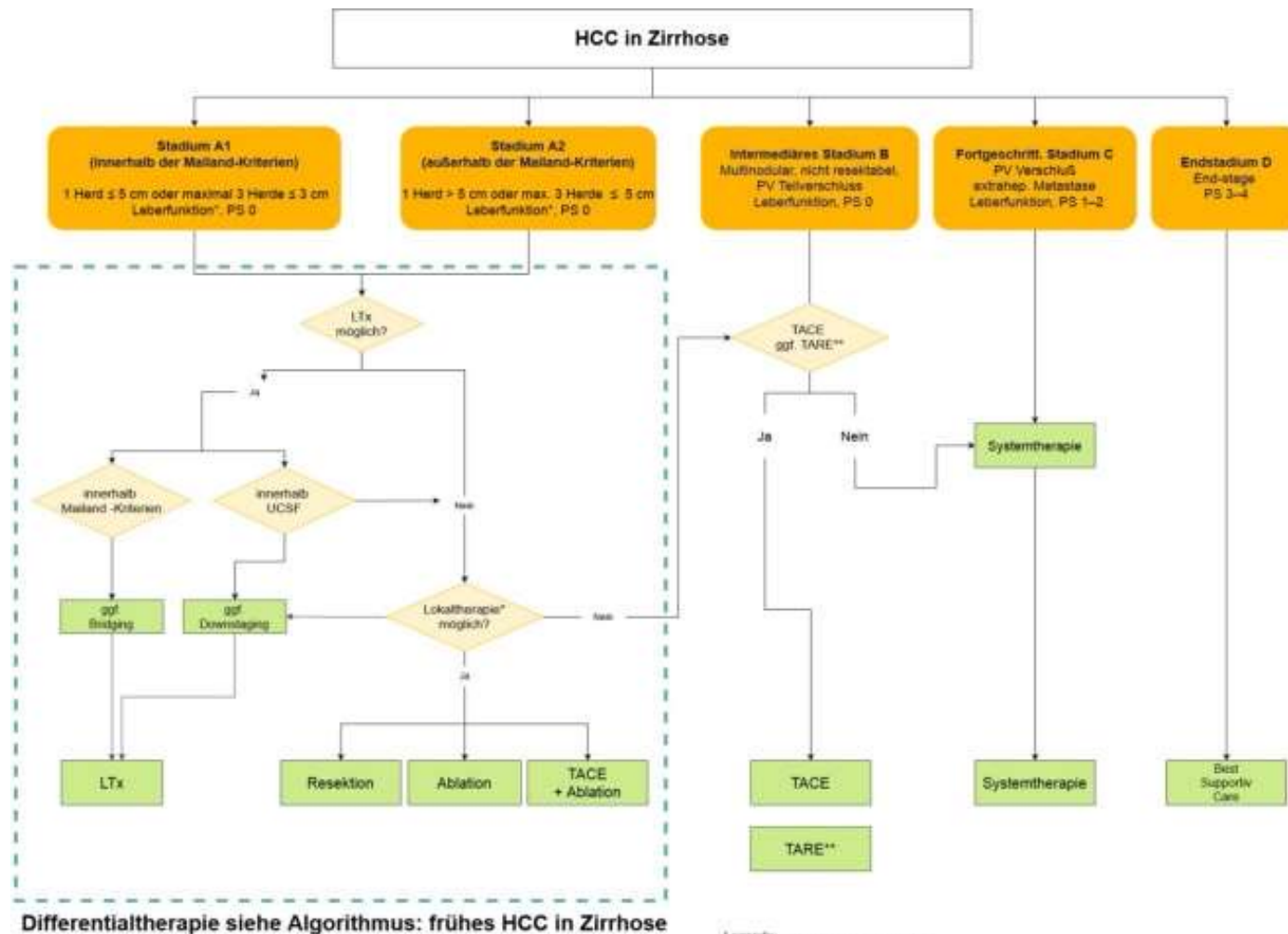
Reset

Calculate

HCC - ESMO-Therapiealgorithmus 2018



HCC - Therapiealgorithmus

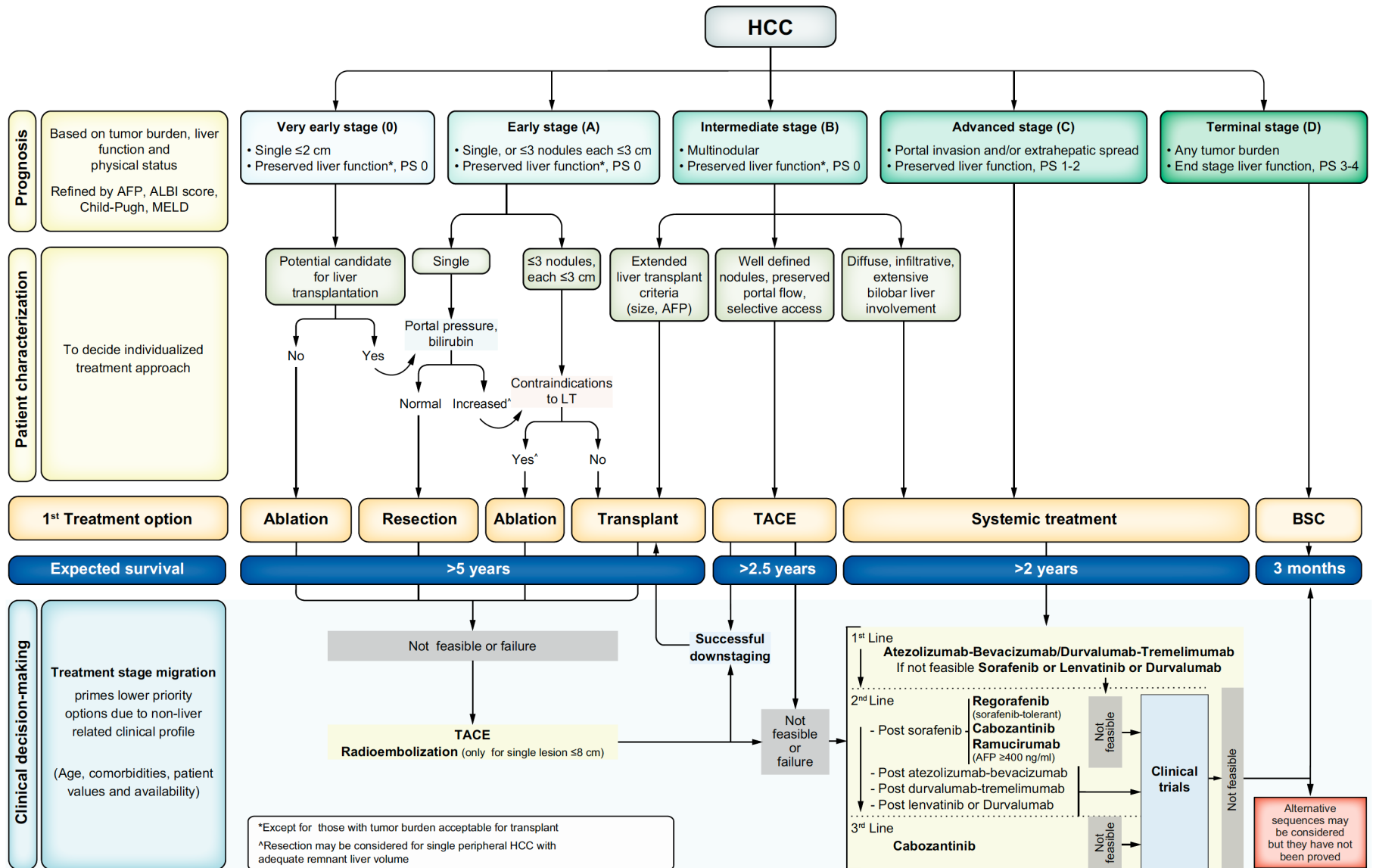


Legende:

* Resektion, Ablation, TACE+Ablation

** Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.

HCC – Therapieübersicht nach BCLC 2022



HCC ± Leberzirrhose – Primär operatives Vorgehen

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Eine Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose soll erfolgen, wenn eine komplette Resektion (R0-Resektion) möglich ist.

Starker Konsens

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei einem singulären HCC Knoten in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. Dies trifft insbesondere für HCC Knoten > 3 cm zu.

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei multiplen HCC-Knoten in Leberzirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien kann eine Leberresektion durchgeführt werden.

HCC ± Leberzirrhose – Adjuvante Therapie nach Operation?

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei Resektion soll nur im Rahmen von Studien erfolgen.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Operation oder lokale Ablation?

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Patienten mit HCC kleiner 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder mit eingeschränkter Leberfunktion soll primär eine Thermoablation des Tumors angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei Patienten mit HCC bis 3 cm sind die Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren.

Starker Konsens

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Die perkutane Ablation des HCC soll mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden.

Starker Konsens

HCC – Transarterielle Chemoembolisation

- Indiziert bei Patienten im **BCLC B-Stadium mit multinodulärem oder großem HCC**, wenn keine potenziell kurativen Therapieoptionen vorliegen und nach Ausschluss von Kontraindikationen
- **Kontraindikationen:**
 - fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit ECOG ≥ 2
 - dekompensierte Lebererkrankung (Child-Pugh C) oder hohe Tumorlast und reduzierte Leberfunktion (Child-Pugh B >7)
 - gesicherte prognoserelevante extrahepatische Metastasierung
 - komplette Pfortaderthrombose oder komplette hepatofugale Pfortaderperfusion
 - hypovaskularisiertes HCC in CT oder MRT
- Relative Kontraindikation:
 - makroskopische Tumorinvasion der Vena portae, des rechten/linken großen portalen Hauptstammes oder großer Lebervenen in kontrastangehobenem CT, MRT oder US

HCC – weitere lokale Therapieverfahren

- TARE (transarterielle Radioembolisation)
- Stereotaxie
- Interstitielle Brachytherapie
- Protonenbestrahlung

HCC – Kriterien zur Lebertransplantation

	Solitärer Knoten	Mehrere Tumorknoten	5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation
	keine extrahepatischen Manifestationen (cN0M0) keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0)		
matchMELD-Standardkriterien (Bundesärztekammer)	≥ 2cm und ≤ 5cm	≥ 1cm und ≤ 3cm	
Mailand-Kriterien [137]	≤ 5 cm	Max 3 Herde ≤ 3cm	> 70%
Up-to-7 Kriterien [142]	≤ 7 cm	Summe aus Durchmesser des größten Tumors (cm) und Anzahl der Tumorknoten ≤ 7	> 70%
UCSF-Kriterien [141]	≤ 6,5 cm	Max. 3 Herde ≤ 4,5 cm und ein maximaler addierter Tumordurchmesser ≤ 8 cm	> 70%

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Adjuvante Therapie nach Leber-TxP?

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Außerhalb von Studien sollen Patienten mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant behandelt werden.

Starker Konsens



S3-Leitlinie
Diagnostik und Therapie des
Hepatozellulären Karzinoms
und biliärer Karzinome

Version 3.0, Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/0530L

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC - Systemtherapie

Substanzen mit einem Wirksamkeitsnachweis in Phase III Studien für die Systemtherapie des HCC

Evidenzbasiertes Statement

geprüft 2022

Für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (im Child-Pugh-Stadium A), mit Fernmetastasen und/oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann, liegen Phase-III-Studien mit Wirksamkeitsnachweis vor, für:

- i. die Kombinationstherapie mit den Antikörpern Atezolizumab gegen PD-L1 und Bevacizumab gegen VEGF;
- ii. Tyrosinkinase-Inhibitoren mit Sorafenib und Lenvatinib, und nach einer Vortherapie mit Sorafenib für Regorafenib und Cabozantinib;
- iii. den VEGF-R2 Antikörper Ramucirumab für Patienten nach Sorafenib und einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml.

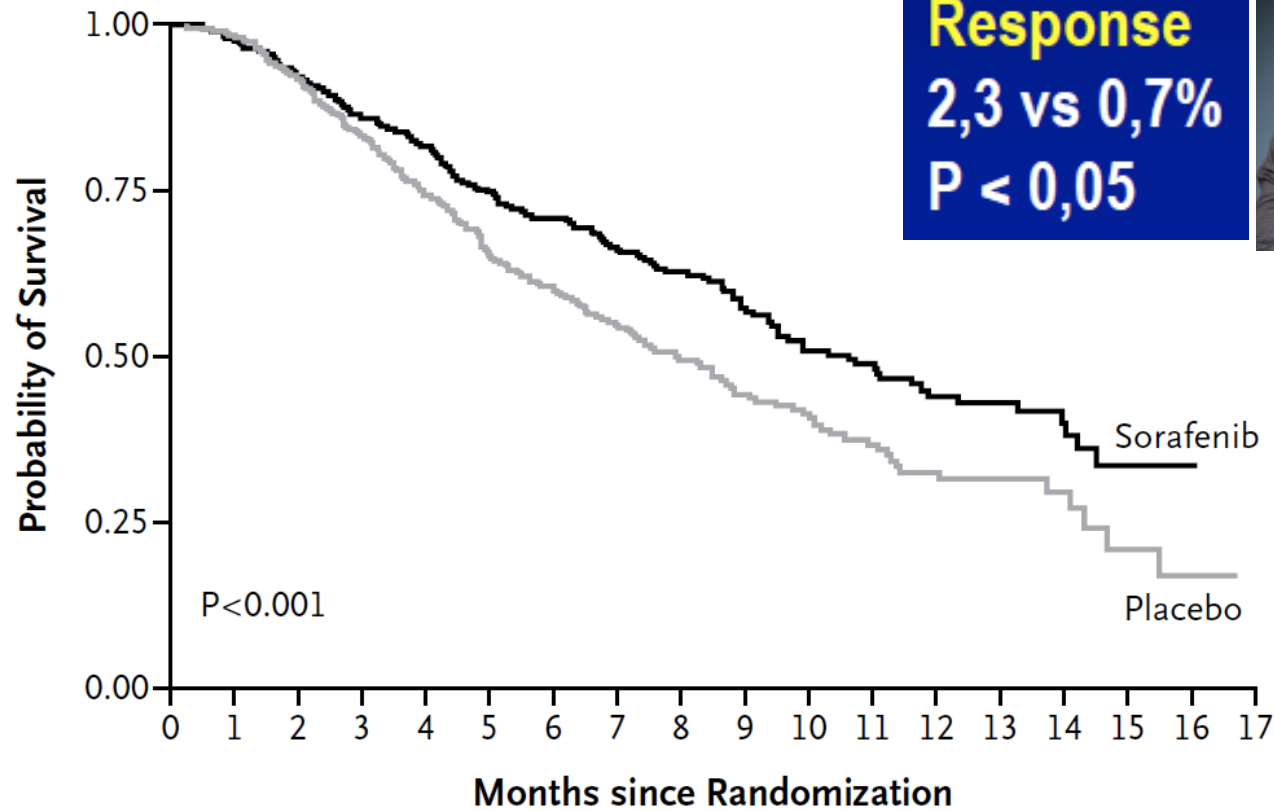
Überarbeitung 2023, **noch nicht konsentiert:**

- Auch **Durvalumab und Tremelimumab** als Erstlinientherapie empfohlen

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma

A Overall Survival



Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Richard S. Finn, M.D., Shukui Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D.,
Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., Masatoshi Kudo, M.D.,
Valeriy Breder, M.D., Philippe Merle, M.D., Ahmed O. Kaseb, M.D., Daneng Li, M.D.,
Wendy Verret, Ph.D., Derek-Zhen Xu, M.D., Sairy Hernandez, Ph.D., Juan Liu, Ph.D.,
Chen Huang, M.D., Sohail Mulla, Ph.D., Yulei Wang, Ph.D., Ho Yeong Lim, M.D.,
Andrew X. Zhu, M.D., Ph.D., and Ann-Lii Cheng, M.D.,
for the IMbrave150 Investigators*

Einschlußkriterien

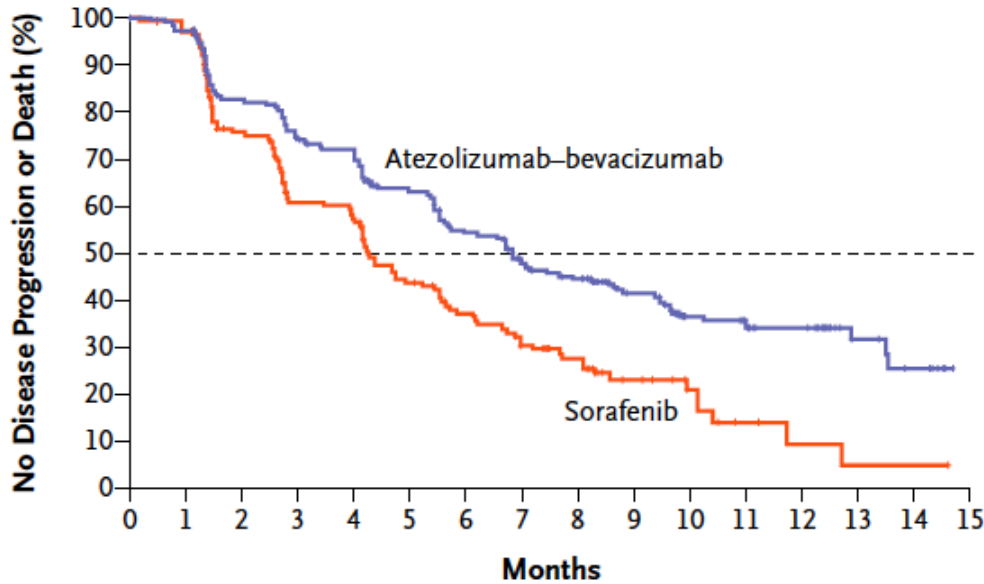
- Alter \geq 18 Jahre
- Keine Vorbehandlung
- Child-Pugh A
- ECOG-PS 0-1
- Keine HBV/HCV-Koinfektion
- Keine Ösophagusvarizen mit Blutungsrisiko

Ansprechen

Variable	RECIST 1.1			HCC-Specific mRECIST		
	Atezolizumab- Bevacizumab (N = 326)	Sorafenib (N = 159)	Difference (P Value) [†]	Atezolizumab- Bevacizumab (N = 325)	Sorafenib (N = 158)	Difference (P Value) [†]
Confirmed objective response — no. (% [95% CI]) [‡]	89 (27.3 [22.5–32.5])	19 (11.9 [7.4–18.0])	15.4 (<0.001)	108 (33.2 [28.1–38.6])	21 (13.3 [8.4–19.6])	19.9 (<0.001)
Complete response — no. (%)	18 (5.5)	0		33 (10.2)	3 (1.9)	
Partial response — no. (%)	71 (21.8)	19 (11.9)		75 (23.1)	18 (11.4)	
Stable disease — no. (%)	151 (46.3)	69 (43.4)		127 (39.1)	66 (41.8)	
Disease control rate — no. (%) [§]	240 (73.6)	88 (55.3)		235 (72.3)	87 (55.1)	
Progressive disease — no. (%)	64 (19.6)	39 (24.5)		66 (20.3)	40 (25.3)	
Could not be evaluated — no. (%)	8 (2.5)	14 (8.8)		10 (3.1)	14 (8.9)	
Data missing — no. (%)	14 (4.3)	18 (11.3)		14 (4.3)	17 (10.8)	
Ongoing objective response at data cutoff — no./ total no. (%)	77/89 (86.5)	13/19 (68.4)		84/108 (77.8)	13/21 (61.9)	

Progressionsfreies Überleben (PFS)

B Survival without Disease Progression



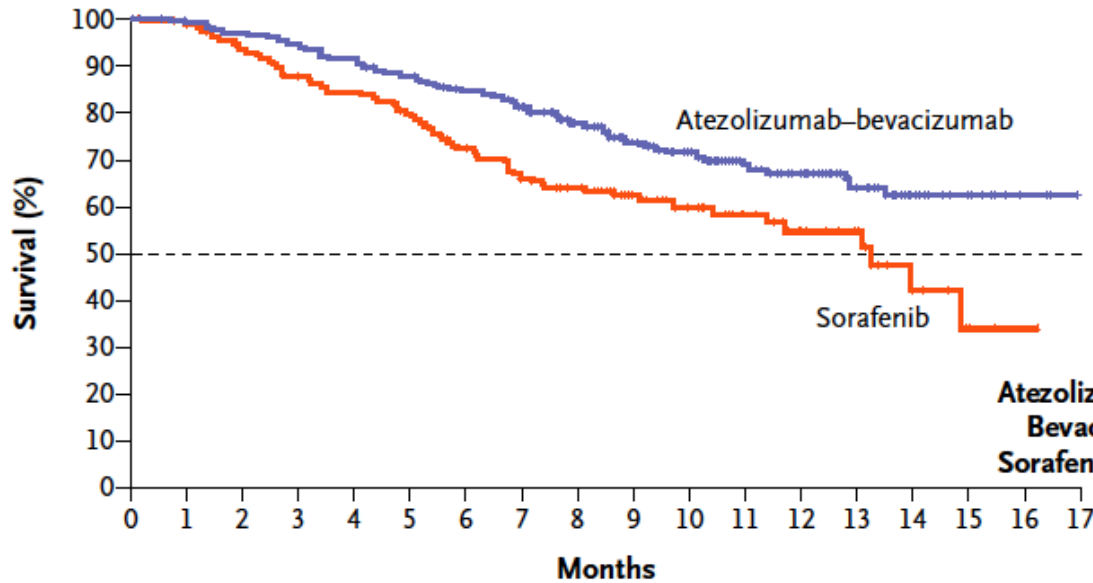
	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	Progression-free Survival at 6 Mo %
Atezolizumab– Bevacizumab	197/336 (58.6)	6.8 (5.7–8.3)	54.5
Sorafenib	109/165 (66.1)	4.3 (4.0–5.6)	37.2

Stratified hazard ratio for progression or death,
0.59 (95% CI, 0.47–0.76)
P<0.001

No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Atezolizumab– bevacizumab	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

Gesamtüberleben (OS)

A Overall Survival



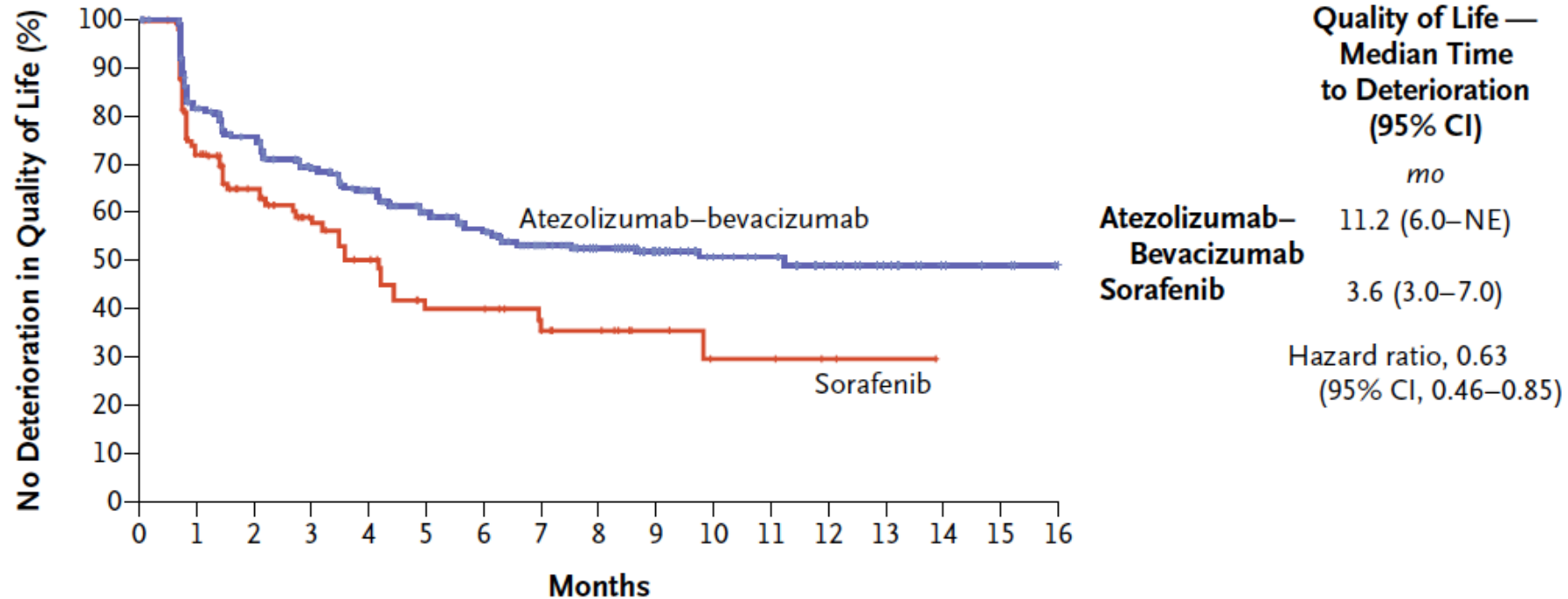
	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	Overall Survival at 6 Mo %
Atezolizumab– Bevacizumab	96/336 (28.6)	NE	84.8
Sorafenib	65/165 (39.4)	13.2 (10.4–NE)	72.2

Stratified hazard ratio for death, 0.58
(95% CI, 0.42–0.79)
P<0.001

No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität



No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	239	208	181	157	134	121	99	78	58	40	32	20	14	7	5	NE
Sorafenib	165	93	60	39	31	22	22	14	12	7	4	4	2	1	NE	NE	NE

ORIGINAL ARTICLE

Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Ghassan K. Abou-Alfa, M.D., M.B.A.,^{1,2} George Lau, M.D., F.R.C.P.,³ Masatoshi Kudo, M.D., Ph.D.,⁴ Stephen L. Chan, M.D.,⁵ Robin Kate Kelley, M.D.,⁶ Junji Furuse, M.D., Ph.D.,⁷ Wattana Sukeepaisarnjaroen, M.D.,⁸ Yoon-Koo Kang, M.D., Ph.D.,⁹ Tu Van Dao, M.D., Ph.D.,¹⁰ Enrico N. De Toni, M.D., Ph.D.,¹¹ Lorenza Rimassa, M.D.,^{12,13} Valeriy Breder, M.D., Ph.D.,¹⁴ Alexander Vasilyev, M.D.,¹⁵ Alexandra Heurgué, M.D.,¹⁶ Vincent C. Tam, M.D.,¹⁷ Kabir Mody, M.D.,¹⁸ Satheesh Chiradoni Thungappa, M.D.,¹⁹ Yuriy Ostapenko, M.D.,²⁰ Thomas Yau, M.D.,²¹ Sergio Azevedo, M.D.,²² María Varela, M.D., Ph.D.,²³ Ann-Lii Cheng, M.D., Ph.D.,²⁴ Shukui Qin, M.D., Ph.D.,²⁵ Peter R. Galle, M.D., Ph.D.,²⁶ Sajid Ali, M.D.,²⁷ Michelle Marcovitz, Ph.D.,²⁷ Mallory Makowsky, Pharm.D.,²⁷ Philip He, Ph.D.,²⁷ John F. Kurland, Ph.D.,²⁷ Alejandra Negro, Ph.D.,²⁷ and Bruno Sangro, M.D., Ph.D.,²⁸ for the HIMALAYA Investigators*

Einschlußkriterien

- Alter \geq 18 Jahre
- Keine Vorbehandlung
- Child-Pugh A
- ECOG-PS 0-1
- Keine HBV/HCV-Koinfektion
- Kein Aszites
- Keine Pfortaderthrombose

HCC: First-line Durvalumab plus Tremelimumab

Phase III – Randomisierung

- Durvalumab + Tremelimumab („STRIDE“) (n = 393)

vs

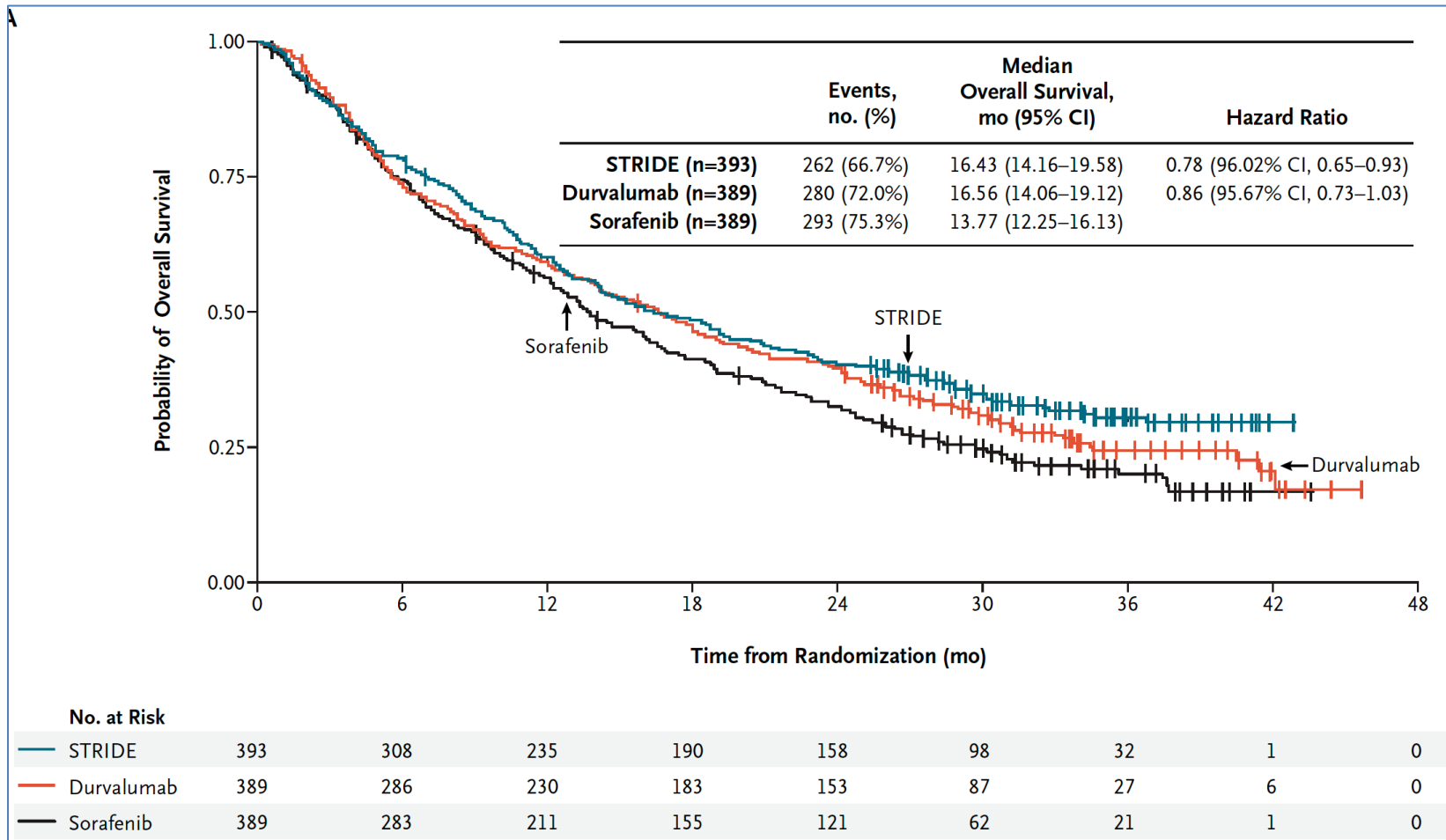
- Durvalumab (n = 389)

vs

- Sorafenib (n = 389)

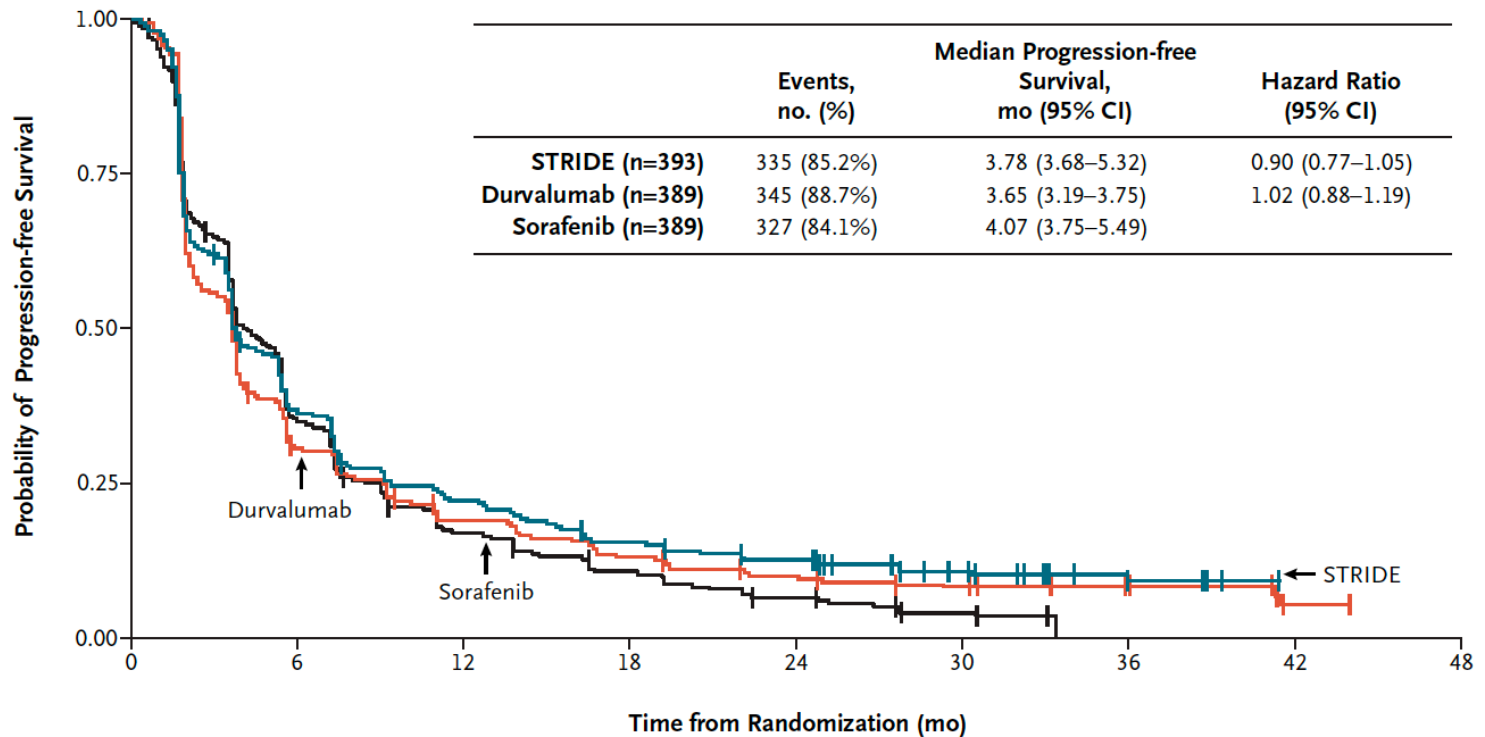
HCC: First-line Durvalumab plus Tremelimumab

- Overall Survival (ITT)



HCC: First-line Durvalumab plus Tremelimumab

- PFS (ITT)



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
—	STRIDE	393	135	81	55	43	26	7	0	0
—	Durvalumab	389	115	68	47	34	20	6	1	0
—	Sorafenib	389	118	53	31	18	6	0	0	0

HCC: First-line Durvalumab plus Tremelimumab

- Response (ITT)

Parameter	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Response — no. (%)			
Objective†	79 (20.1)	66 (17.0)	20 (5.1)
Complete	12 (3.1)	6 (1.5)	0
Partial	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
Stable disease — no. (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
Disease control rate — %	236 (60.1)	213 (54.8)	236 (60.7)
Duration of response — mo‡			
Median	22.34	16.82	18.43
IQR	8.54–NR	7.43–NR	6.51–25.99

Oha!

(Sorafenib: OS median 13,8 Mo., PFS median 4,1 Mo.)

Kontext

- Checkpoint-Inhibitor allein ist **nicht** signifikant effektiv (*Finn et al, KeyNote-240, J Clin Oncol 2020;18:193-202*)
- Lenvatinib vs Sorafenib first-line (n = 954): OS 13,6 vs 12,3 Mo., PFS 7,4 vs 3,7 Mo. (*Kudo et al, REFLECT, Lancet 2018;391:1163-1173*)

HCC – Systemtherapie nach Child-Pugh

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Eine Erstlinientherapie mit der Kombination Atezolizumab und Bevacizumab (A+B) soll angeboten werden bei HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium A und BCLC B oder C, mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann.

Patienten mit einer Kontraindikation für A+B soll eine Erstlinientherapie mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.

Überarbeitung 2023, **noch nicht konsentiert:**

- Überprüfung der sekundären Resektabilität bei gutem Ansprechen auf systemische Therapie
- **Immuntherapie auch in der Child-B-Situation**, und wenn keine zugelassenen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen und bisher keine Immuntherapie erfolgt ist, empfohlen



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie
Diagnostik und Therapie des
Hepatozellulären Karzinoms
und biliärer Karzinome

Version 3.0 | Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/053OL

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Keine Systemtherapie bei Child-Pugh C

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh C sollte keine Systemtherapie durchgeführt werden.

Starker Konsens



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie
Diagnostik und Therapie des
Hepatozellulären Karzinoms
und biliärer Karzinome

Version 3.0, Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/0530L

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Lokale + Systemtherapie?

Kombination von Systemtherapie mit lokoregionärer Therapie

Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei HCC-Patienten im Stadium Child-Pugh A und BCLC B, die eine lokoregionäre Therapie erhalten, sollte außerhalb von Studien keine zusätzliche Kombination mit einer Systemtherapie erfolgen.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Zweitlinien-TKIs

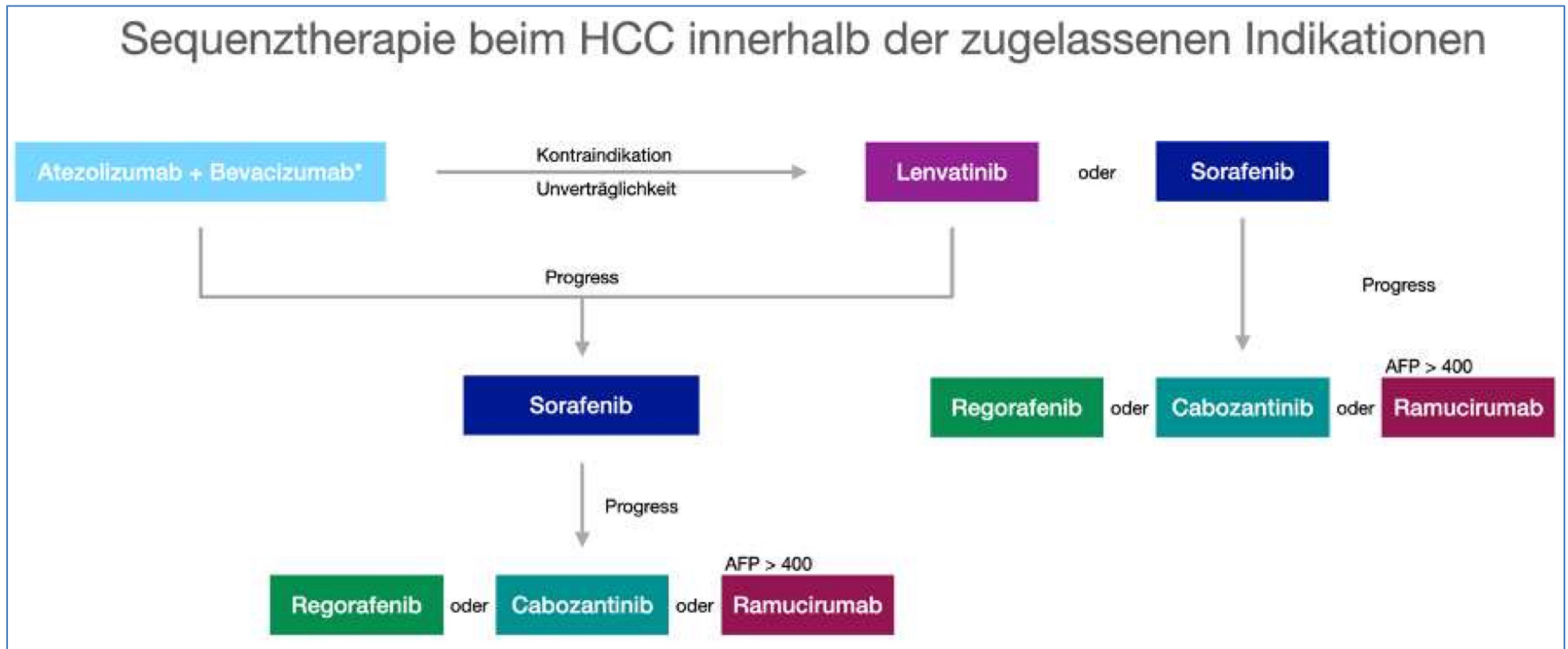
Evidenzbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Bei HCC-Patienten mit Tumorprogress unter einer Therapie mit Sorafenib, Child-Pugh-Stadium A und ECOG 0 - 1, soll eine weitere Systemtherapie angeboten werden. Hierfür stehen die beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Regorafenib und Cabozantinib oder bei einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Therapiesequenzen



HCC – Zulassungsstatus 2022

- Atezolizumab ist indiziert in Kombination mit Bevacizumab bei erwachsenen Patienten für die Behandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandlung erhalten haben.
- Lenvatinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.
- Sorafenib ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms.
- Cabozantinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- Regorafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.
- Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Hepatozellulären Karzinom, die ein Serum-Alpha-Fetoprotein (AFP) von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

=> 2023: auch Durvalumab im Kombination mit Tremelimumab zugelassen

HCC – Verlaufskontrolle/Therapiedauer

Konsensbasierte Empfehlung

geprüft 2022

Die laufende Systemtherapie sollte nicht über einen radiologischen Progress hinaus fortgesetzt werden. Die Toxizität der Therapie sollte engmaschig überwacht und berücksichtigt werden.

Konsens



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie
Diagnostik und Therapie des
Hepatozellulären Karzinoms
und biliärer Karzinome

Version 3.0, Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/0530L

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0530Lk_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf

HCC – Systemische Therapie (NCCN 1.2023)

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{a,b,c,1}
- Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{b,2}

Other Recommended Regimens

- Sorafenib (Child-Pugh Class A [category 1] or B7)^{d,e,3,4}
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)^{5,6}
- Durvalumab (category 1)^{b,2}
- Pembrolizumab (category 2B)^{b,7}

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab (Child-Pugh Class B only)^{b,8}
- Atezolizumab + bevacizumab (Child-Pugh Class B only)⁹
- For TMB-H tumors:
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab (category 2B)¹⁰

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^{f,g,h}

Options

- Regorafenib (Child-Pugh Class A only) (category 1)¹¹
- Cabozantinib (Child-Pugh Class A only) (category 1)¹²
- Lenvatinib (Child-Pugh Class A only)
- Sorafenib (Child-Pugh Class A or B7)^{d,e}

Other Recommended Regimens

- Nivolumab + ipilimumab (Child-Pugh Class A only)^{b,i,13}
- Pembrolizumab (Child-Pugh Class A only)^{b,i,j,14-16}

Useful in Certain Circumstances

- Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL and Child-Pugh Class A only) (category 1)¹⁷
- Nivolumab (Child-Pugh Class B only)^{b,i,18-21}
- For MSI-H/dMMR tumors
 - ▶ Dostarlimab-gxly (category 2B)^{b,i,k,22,23}
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Selpercatinib (category 2B)²⁴
- For TMB-H tumors:
 - ▶ Nivolumab + ipilimumab (category 2B)^{b,i,l,10}

Also doch Indikation zur molekularen Diagnostik

HCC – Nachsorge

- Kein einheitliches Nachsorgeprogramm etabliert
- Nachsorgeprotokolle in Abhängigkeit von eingesetzter Therapie definiert (OP, Transplantation, lokale Ablation)
- Für palliative Systemtherapie Verlaufskontrolle/Therapiedauer

Experte für HCC



Prof. Dr. Arndt Vogel, MHH



Leitlinienprogramm
Onkologie

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Version 3.0 - Juli 2022
AWMF-Registernummer: 032/053OL