

**Evaluation systemischer Erstlinientherapien bei
fortgeschrittenem Hepatozellulärem Karzinom am
Universitätsklinikum Bonn**

Eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Oscar André Glüer

aus Düsseldorf

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD Dr. Maria-Angeles Gonzalez-Carmona
2. Gutachter: Prof. Dr. Markus Essler

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.09.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Allgemeine Innere Medizin mit den
Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Infektiologie, Endokrinolo-
gie und Diabetologie
Direktor: Prof. Dr. Christian P. Strassburg

Vorwort

Die der Dissertation zugrundeliegende Publikation „First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Three-Armed Real-World Comparison“ von Mahn, Glüer et al. (2024) entstand in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe PD Dr. Maria Gonzalez-Carmona.

Vorab soll kurz der Anteil der Koautoren an der Publikation genannt werden.

Dr. Robert Mahn war beteiligt an der Planung der Studie, der Generierung der Daten und dem Schreiben der Publikation.

Frau PD. Dr. Maria Gonzalez-Carmona hatte die Aufsicht über die Arbeit und war beteiligt an der Planung der Studie sowie der Generierung, Analyse und Interpretation der Daten und an der Abfassung der Publikation.

Die anderen genannten Koautoren waren ebenfalls an der Generierung der Daten beteiligt und haben das Manuskript einer kritischen Revision unterzogen.

Mein Anteil war ebenfalls die Planung der Studie, die Sammlung der Daten mit statistischer Auswertung, Analyse und Interpretation sowie das Verfassen der Publikation.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Material und Methoden	12
1.3	Ergebnisse	16
1.4	Diskussion	23
1.5	Zusammenfassung	30
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	31
2.	Veröffentlichung	37
	Abstract	37
	Introduction	37
	Materials and Methods	38
	Results	41
	Discussion	46
	References	49
3.	Danksagung	51

Abkürzungsverzeichnis

AE: (engl. adverse events) Nebenwirkungen

Atez/Bev: Atezolizumab plus Bevacizumab

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CRAFITY: CRP and AFP in Immunotherapy

DCR: (engl. disease control rate) Krankheitskontrollrate

DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

EASL: European Association for the Study of the Liver

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ESMO: European Society of Medical Oncology

GIT-Bleeding: Gastrointestinale Blutung

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HIFU: Hochintensiver fokussierter Ultraschall

HR: Hazard Ratio

IrAE: (engl. immune related adverse events) Immunvermittelte Nebenwirkungen

MWA: Mikrowellen-Ablation

NASH: Nicht-alkoholische-Steatohepatitis

ORR: (engl. objective response rate) Objektive Ansprechrate

OS: (engl. overall survival) Gesamtüberleben

PD-L1: (engl. Programmed cell death ligand-1) Programmierter Zelltod-Ligand-1

PFS: (engl. progression free survival) Progressionsfreies Überleben

RFA: Radiofrequenzablation

SIRT: Selektive Interne Radiotherapie

TACE: Transarterielle Chemoembolisation

TIPS: Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um einen von den Leberzellen ausgehenden malignen Tumor, der sowohl solitär als auch multilokulär in der Leber auftreten kann. Weltweit stellt dieser die sechsthäufigste Krebsart und die vierthäufigste Krebstodesursache dar (Arnold et al., 2020). Hierbei gibt es jedoch global große Unterschiede der Inzidenz (Arnold et al., 2020). So ist im Vergleich zu Europa die Inzidenz in Asien und Afrika deutlich erhöht, auch der Häufigkeitsgipfel ist zwei Jahrzehnte früher und liegt zwischen dem 30. - 40. Lebensjahr (Arnold et al., 2020). Ursächlich hierfür ist unter anderem die höhere Prävalenz von Hepatitis B Infektionen im asiatischen Raum, aber auch verminderter Zugang zu medizinischer Versorgung (Arnold et al., 2020). Insbesondere Männer sind bis zu dreimal häufiger betroffen als Frauen (Arnold et al., 2020). Stand 2022 liegt die Inzidenz des HCC in Europa zwischen 2,6-8,9 /100.000, weltweit die höchste Inzidenz hat die Mongolei mit 96,1 / 100.000 (gco.iarc.fr, 2022).

Der wichtigste Risikofaktor ist eine vorbestehende Leberzirrhose, welche in bis zu 70 % der Fälle eine Folge von Alkoholabusus ist, gefolgt von der NASH und viralen Infektionen, wie der Hepatitis-B und C-Infektion (Trautwein und Zimmermann, 2019). Deutlich seltener können auch Stoffwechsel- oder Autoimmunerkrankungen sowie Medikamente wie z.B. Methotrexat ursächlich sein (Trautwein und Zimmermann, 2019). Weitere häufige Risikofaktoren für ein HCC, auch ohne vorherige Leberzirrhose, sind die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), chronische virale Hepatitiden – hierbei ist insbesondere die Hepatitis-B Infektion hervorzuheben – sowie die fortgeschrittene Leberfibrose (Galle et al., 2018). Im asiatischen Raum ist die Exposition gegenüber Aflatoxinen ebenfalls eine häufige Ursache (Galle et al., 2018).

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose besteht ein jährliches Risiko von 1-6 % ein HCC zu entwickeln (Geißler et al., 2021). Dieses steigt mit der Erkrankungsdauer, entsprechend gilt die Leberzirrhose als Präkanzerose (Geißler et al., 2021). Die Hepatokarzinogenese läuft in mehreren Schritten ab und führt zu einer ausgeprägten genetischen Heterogeni-

tät von HCC mit ausgeprägten chromosomalen Veränderungen; darunter Allelverluste, Polyploidie, Deletionen, Amplifikationen sowie Translokationen (Geißler et al., 2021).

Aufgrund der Rolle von Hepatitis-B Infektionen auf die Genese des HCC wird in der aktuellen deutschen S3 DGVS-Leitlinie eine klare Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis-B Viren im Sinne der Primärprävention ausgesprochen (Bitzer et al., 2024).

Das HCC wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium erstmals mit unspezifischen Symptomen wie Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Inappetenz oder einem Ikterus klinisch apparent. Die Diagnose wird mit einer Bildgebung gestellt. Dabei stellt die kontrastverstärkte MRT sowie die Kontrastmittelsonographie mit Darstellung der typischen Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase den Goldstandard dar (Bitzer et al., 2024). Bei unklaren Befunden ist eine histologische Sicherung erforderlich. Ebenfalls kann die Messung von α 1-Fetoprotein (AFP) zum Screening und als Verlaufsparemeter eingesetzt werden. Das Staging erfolgt gemäß Barcelona Klassifikation (BCLC) und bezieht neben dem Tumorausmaß auch den Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und den Leberfunktionsstatus (Child-Pugh-Score) mit ein. Das mediane Überleben sinkt rapide mit steigendem BCLC-Stadium von > 5 Jahren im Stadium A, bis zu 3 Monaten im Stadium D (Galle et al., 2018).

Frühe Stadien ohne Gefäßinvasion oder Metastasierung mit guter Leberfunktion (i.d.R. Child-Pugh A) können in kurativer Absicht chirurgisch mittels vollständiger Resektion oder bei Erfüllung der Mailand-Kriterien, welche eine solitäre Tumorgöße bis 5cm oder maximal drei Herde bis 3 cm vorsieht, mittels Lebertransplantation behandelt werden (Mazzaferro et al., 1996). Die aktuelle S3 Leitlinie der DGVS empfiehlt die Lebertransplantation, bei Ausschluss von makroskopischer Lebergefäßinvasion und extrahepatischem Befall, auch für Patienten außerhalb der Mailand-Kriterien, jedoch mit geringerer Priorisierung (Bitzer et al., 2024). Neben der chirurgischen Therapie existieren auch andere lokoregionäre Therapien, mit unterschiedlichen Einsatzgebieten (Bitzer et al., 2024). Die Radiofrequenzablation (RFA) verfolgt einen potenziell kurativen Ansatz bei Tumoren bis 3 cm (Bitzer et al., 2024). Die Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT) und Transarterielle Chemoembolisation (TACE) werden dagegen als Bridging für eine Lebertransplantation oder palliativ eingesetzt (Bitzer et al., 2024).

Leitliniengemäß soll bei einem Tumorstadium entsprechend BCLC B oder C sowie Metastasierung oder lokoregionär oder chirurgisch nicht zugänglicher Tumorlokalisation, eine palliative Systemtherapie durchgeführt werden (Bitzer et al., 2024).

Die erste zugelassene Systemtherapie für das HCC ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Sorafenib, nachdem er in der Phase III SHARP-Studie 2007 erstmals eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Überlebensraten zeigte (Llovet et al., 2008). Beim Gesamtüberleben (overall survival [OS]) ergab sich gegenüber Placebo eine Verlängerung um 2,8 Monate auf 10,7 Monate ($P < 0,001$) sowie beim progressionsfreien Überleben (progression free survival [PFS]) um 2,7 Monate auf 5,5 Monate. Seitdem hat Sorafenib sich daher lange Zeit als alternativloser Standard in der Therapie des HCC etabliert. Erst 2018 kam infolge der Phase III REFLECT-Studie mit Lenvatinib, welches ebenfalls ein Tyrosinkinase-Inhibitor ist, eine gegenüber Sorafenib gleichwertige Therapie hinzu (Kudo et al., 2018). Während das OS von Lenvatinib mit 13,6 zu 12,3 Monaten unter Therapie mit Sorafenib nicht unterlegen war, zeigte sich gegenüber Sorafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS auf 7,4 Monate und kam einer Verdoppelung gleich ($P < 0,0001$). 2020 wurde das Spektrum der verfügbaren Therapien erneut erweitert, als die Kombination des programmierten Zelltod-Liganden-1-Inhibitors (Programmed cell death ligand-1 [PD-L1]) Atezolizumab mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab in der Phase III IMBrave150-Studie eine signifikante Verlängerung des OS und des PFS gegenüber Sorafenib zeigte (jeweils $P < 0,001$) (Finn et al., 2020). Das mediane OS unter der Kombinationstherapie konnte im initialen Beobachtungszeitraum von 17 Monaten nicht eruiert werden, während ein PFS von 6,8 Monaten gegenüber 4,3 Monaten unter Sorafenib erreicht wurde. Eine Analyse der Patienten der IMBrave150-Studie nach weiteren 12 Monaten ergab ein medianes OS von 19,2 Monaten für Atez/Bev, gegenüber 13,4 Monaten für Sorafenib (Cheng, et al., 2022). Im Mai 2023 wurde diese Kombinationstherapie durch die Zulassung der Kombination des Anti-CTLA-4-Antikörpers Tremelimumab mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Durvalumab durch die EMA infolge der Überlegenheit gegenüber Sorafenib in der Phase III HIMALAYA-Studie erweitert (Abou-Alfa et al., 2022). Primär wurde die Kombinationstherapie, aber auch die Einzelgabe von Durvalumab mit Sorafenib verglichen. Die Kombinationstherapie zeigte gegenüber Sorafenib eine signifikante Verlängerung des OS von 13,8 Monaten auf 16,4 Monate ($P = 0,0035$), während das PFS keinen signifikanten Unterschied ergab und mit

3,8 Monaten gegenüber 4,1 Monaten unter Sorafenib sogar leicht kürzer war. Durvalumab allein war hinsichtlich des OS nicht unterlegen, dafür jedoch beim PFS.

Den genannten prospektiven Studien ist gemeinsam, dass nur Patienten mit stabiler Leberfunktion (CHILD-Pugh A) und gutem ECOG-Score eingeschlossen wurden. Das im klinischen Alltag tatsächlich behandelte Patientenkollektiv erfüllt diese Kriterien oftmals nicht. Diese Tatsache und die inzwischen bestehende Möglichkeit unter Therapien wählen zu können rückt die Frage der Wirksamkeit der genannten Therapien bei diesem Patientenkollektiv sowie der Abhängigkeit dieser von der Ätiologie, der Leberfunktion und von lokalen Vortherapien in den Vordergrund. Die Studienlage hierzu ist bisher nicht eindeutig und Empfehlungen zum Teil hoch umstritten.

Dieser Umstand zeigt sich auch in den DGVS-Leitlinien. Für Patienten mit einer Leberfunktion entsprechend Child-Pugh A und Erfüllung der oben genannten Kriterien einer Systemtherapie, wird die Therapie mit Atez/Bev oder Tremelimumab plus Durvalumab empfohlen, bei Kontraindikationen hierfür kann Lenvatinib oder Sorafenib verwendet werden (Bitzer et al., 2024). Bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion (Child-Pugh B) soll die Systemtherapie in Einzelfällen und nur mit einem PD-L1-Antikörper oder Sorafenib erfolgen (Bitzer et al., 2024). Ist die Leberfunktion deutlich reduziert (Child-Pugh C), ist die Systemtherapie kontraindiziert (Bitzer et al., 2024).

Der CHILD-Pugh-Score ist ein erstmals 1964 publizierter und später modifizierter Score mit prognostischer Aussagekraft für die Leberzirrhose, welcher anhand von fünf Parametern (Albumin- und Bilirubin-Konzentration im Serum, Quick-Wert, dem Vorliegen von Aszites und zuletzt einer hepatischen Enzephalopathie) eine Einschätzung und Einteilung der Leberfunktion in drei Grade A-C ermöglicht (Ruf et al., 2022).

Die Erhebung realer klinischer Daten außerhalb kontrollierter Rahmenbedingungen ist somit von besonderem Interesse. Es gibt bereits Studien, bei denen Atezolizumab plus Bevacizumab gegenüber Sorafenib und Atezolizumab plus Bevacizumab gegenüber Lenvatinib retrospektiv analysiert werden (Niizeki et al., 2022). Eine retrospektive Vergleichsstudie mit allen drei Therapien in einer Kohorte existierte bisher nicht.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse sowie der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der zum Zeitpunkt dieser Dissertation zugelassenen Erstlinientherapien, Sorafe-

nib, Lenvatinib und die Kombinationstherapie Atezolizumab/Bevacizumab in einer unselektierten Patientenkohorte mit fortgeschrittenem HCC, ferner auch unter Berücksichtigung von Ätiologie und Vortherapien.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und damit einhergehend die Ansprechrates. Ebenfalls wurde das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen erfasst und in die Interpretation der Ergebnisse mit einbezogen. Ein weiterer Schwerpunkt der Analyse ist der Vergleich des progressionsfreien Überlebens für selektierte Subgruppen bezüglich der Leberfunktion, Ätiologie und Vortherapien.

1.2 Material und Methoden

Patienten und Studiendesign

Es handelt sich um eine unizentrische, retrospektive Studie. Die Selektion und Auswertung der Studienteilnehmer erfolgte aus einer ca. 900 Patienten umfassenden Datenbank, welche alle Patientinnen und Patienten, die am Universitätsklinikum Bonn zwischen 2004 und 2022 wegen eines HCC behandelt wurden, erfasst. Im Folgenden wird aufgrund der besseren Lesbarkeit für alle Patientinnen und Patienten das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Einschlusskriterium war die Diagnose des HCC, welches einer lokal begrenzten Therapie nicht mehr zugänglich war oder diese ausgeschöpft war und infolgedessen mit Sorafenib, Lenvatinib oder Atezolizumab plus Bevacizumab als Erstlinientherapie behandelt wurde. Eine vorherige onkologische Systemtherapie führte dagegen zum Ausschluss der Patienten. 177 Patienten entsprachen diesen Kriterien und wurden in diese Studie eingeschlossen, davon sind 118 mit Sorafenib, 21 mit Lenvatinib und 38 mit Atezolizumab plus Bevacizumab therapiert worden. Der Betrachtungszeitraum ist zur besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapien auf 15 Monate begrenzt, da Atezolizumab plus Bevacizumab erst seit 2020 zugelassen ist.

Die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms wurde entweder histologisch (60,5 %) oder radiologisch (39,5 %) mittels Schnittbildgebung gestellt. Das Staging erfolgte ana-

log Barcelona-Klassifikation, das Therapieansprechen wurde radiologisch gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 ausgewertet. Therapieassoziierte Komplikationen wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE V 5.0) erfasst. Die Wertung von Komplikationen erfolgte als therapieassoziiert, wenn sie unter der Therapie auftraten und andere Ursachen, wie ein Krankheitsprogress, weniger wahrscheinlich waren. Die Daten dieser Patienten wurden aus den digitalen Patientenakten des Universitätsklinikums Bonn (AGFA HealthCare ORBIS, NICE) in einer pseudonymisierten Datenbank (Microsoft Excel) gesammelt und anschließend statistisch ausgewertet. Diese retrospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Nr. 341/17). Die gesamte Studie wurde in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki und Istanbul durchgeführt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika vor Therapiestart

Variable	Gesamt (n=177)	Sorafenib (n=118)	Lenvatinib (n=21)	Atez/Bev (n=38)	Globaler P-Wert	P-Wert Sorafenib vs. Atez/Bev	P-Wert Lenvatinib vs. Atez/Bev
Alter	66 (58-73)	66 (58-72)	67 (61-73)	68 (59-74)	0,679		
Männlich	136 (76,8%)	94 (79,7%)	12 (57,1%)	30 (78,9%)	0,075		
BMI	26 (23-30)	26 (23-29)	26 (24-30)	27 (24-30)	0,985		
Gewicht	81 (72-95)	80 (74-95)	75 (72-100)	84 (71-95)	0,641		
ECOG					0,510		
0/1	133 (75,1%)	82 (69,5%)	17 (80,9%)	34 (89,5%)			
≥2	44 (24,9%)	36 (30,5%)	4 (19,0%)	4 (10,5%)			
Child-Pugh-Grad					0,028	0,025	1,000
A	109 (61,6%)	63 (53,4%)	16 (76,2%)	30 (78,9%)			
B/C	60 (33,9%)	47 (39,8%)	5 (23,8%)	8 (21,1%)			
Unbekannt	8 (4,5%)	8 (6,8%)	0	0			
Ätiologie							
Leberzirrhose	150 (84,8%)	104 (88,1%)	18 (85,7%)	28 (73,7%)	0,099		
Alkohol	42 (23,7%)	29 (24,6%)	9 (42,9%)	4 (10,5%)	0,019	0,096	0,012
HBV	30 (17,0%)	19 (16,1%)	2 (9,5%)	9 (23,7%)	0,351		
HCV	47 (26,6%)	37 (31,4%)	3 (14,3%)	7 (18,4%)	0,118		
NASH	31 (17,5%)	11 (9,3%)	9 (42,9%)	11 (29,0%)	0,000	0,009	0,426
Sonstige	38 (21,5%)	30 (25,4%)	3 (14,3%)	5 (13,2%)	0,194		
BCLC					0,000	0,002	<0,001
B	38 (21,5%)	21 (17,8%)	0	17 (44,7%)			
C	138 (78,0%)	96 (81,4%)	21 (100,0%)	21 (55,3%)			
D	1 (0,6%)	1 (0,8%)	0	0			
Makroskopische Hauptstamm- infiltration	51 (28,8%)	28 (23,7%)	10 (47,6%)	13 (34,2%)	0,359		

Extrahepatische Metastasen	91 (51,4%)	62 (52,5%)	15 (71,4%)	14 (36,8%)	0,041	0,092	0,022
Maximale intrahepatische Tumorgroße in cm	6 (3-9)	6 (4-9)	6 (4-8)	5 (3-8)	0,629		
Grading					0,299		
1	14 (7,9%)	11 (9,3%)	0	3 (7,9%)			
2	67 (37,8%)	42 (35,6%)	10 (47,6%)	15 (39,5%)			
3	21 (11,9%)	12 (10,2%)	4 (19,0%)	5 (13,2%)			
MELD-Score	8 (7-11)	9 (7-12)	7 (6-8)	8 (8-10)	0,010	0,267	0,030
ALBI-Score					0,007	0,009	1,000
1	49 (27,7%)	24 (20,3%)	8 (38,1%)	17 (44,7%)			
2	84 (47,5%)	57 (48,3%)	11 (52,4%)	16 (42,1%)			
3	33 (18,6%)	27 (22,9%)	1 (4,8%)	5 (13,2%)			
Crafty-Score					0,027	0,017	0,027
0	69 (39,0%)	39 (33,1%)	7 (33,3%)	23 (60,5%)			
1	73 (41,2%)	49 (41,5%)	14 (66,7%)	10 (26,3%)			
2	5 (2,8%)	4 (3,4%)	0	1 (2,6%)			
AFP-Werte (ng/ml)	84 (10-1980)	173 (12-2389)	140 (13-5061)	26 (6-402)	0,173		
AFP >400 ng/ml	69 (40,8%)	50 (44,2%)	10 (47,6%)	9 (25,7%)	0,121		
Vortherapien							
Operation	52 (29,4%)	32 (27,1%)	10 (47,6%)	10 (26,3%)	0,149		
RFA/MWA/HIFU	14 (7,9%)	5 (4,2%)	2 (9,5%)	7 (18,4%)	0,019	0,019	0,611
SIRT	39 (22,0%)	23 (19,5%)	1 (4,8%)	15 (39,5%)	0,005	0,026	0,006
TACE	68 (38,4%)	45 (38,1%)	11 (52,4%)	12 (31,6%)	0,291		
Transplantation	4 (2,3%)	3 (2,5%)	1 (4,8%)	0	0,471		
TIPS	13 (7,3%)	10 (8,5%)	1 (4,8%)	2 (5,3%)	0,717		
Behandlung Varizen vor Therapiestart	71 (40,1%)	52 (44,1%)	5 (23,8%)	14 (36,8%)	0,198		
Zweitlinientherapie							
Systemische Zweitlinientherapie	48 (27,1%)	26 (22,0%)	12 (57,1%)	10 (26,3%)	<0,001	0,001	0,627

Numerische Daten sind mit dem Median und dem Interquartilsabstand in Klammern dargestellt, kategoriale Daten mit absoluter Häufigkeit und relativer Häufigkeit in Klammern. Abkürzungen: ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; HBV= Hepatitis B; HCV= Hepatitis C; NASH= Nicht-alkoholische Steatohepatitis; BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer; RFA= Radiofrequenz-Ablation; MWA= Microwellen-Ablation; HIFU= Hochintensiver fokussierter Ultraschall; SIRT= Selektive Interne Radiotherapie; TACE= Transarterielle Chemoembolisation; TIPS= Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

Therapieentscheidung

Die Therapieentscheidungen wurden fast ausschließlich in der wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen. Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, schweren Komorbiditäten, unzureichender Leberfunktion oder schlechtem Allgemeinzustand galten als inoperabel oder nicht transplantabel und wurden analog der Standard

guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO) (Vogel et al., 2018), der European Association for the Study of the Liver (EASL) (Galle et al., 2018), sowie den geltenden S3-Leitlinien sofern möglich lokoregionären Therapien wie der TACE, RFA/MFA oder SIRT zugeführt. Bei Progress unter lokoregionären Therapien oder bei BCLC C Stadium erfolgte eine Systemtherapie, welche vor 2018 ausschließlich die Therapie mit Sorafenib vorsah. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung dieser Dissertation (2022), erfolgte die Systemtherapie leitliniengemäß primär mit Atez/Bev, sofern keine Kontraindikationen, wie z.B. vorherige Lebertransplantation, Autoimmunerkrankungen oder ein erhöhtes Blutungsrisiko vorlagen. In diesen Fällen wurde entweder Sorafenib oder Lenvatinib in der individuellen Gesamtschau jedes Patienten und in enger Absprache mit diesen unter Berücksichtigung persönlicher Präferenzen und möglicher Nebenwirkungen gegeben. Folgetherapien erfolgten bei Notwendigkeit mit Cabozantinib, Regorafenib oder Ramucirumab sowie bei Ausschöpfung der Standardtherapien auch off-label mit Nivolumab oder Pembrolizumab.

Statistische Analyse

Zunächst wurden die Gruppen generell verglichen, im Anschluss folgte der gezielte Vergleich von Atezolizumab plus Bevacizumab jeweils mit Sorafenib und Lenvatinib. Für den Vergleich der drei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis H-Test verwendet. Für den Vergleich von 2 Gruppen kam der Mann-Whitney U Test sowie der Zweistichproben t-Test zum Einsatz. Ansprechraten wurden mittels exaktem Fisher-Test ausgewertet. Zur Ermittlung und zum statistischen Vergleich des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens wurden Kaplan-Meier-Berechnungen mit Log-Rank-Test durchgeführt. Patienten, deren Follow-up-Daten nicht zu erheben waren, wurden zum letzten bekannten Follow-up zensiert. Ergänzend wurde eine univariate Time-to-Event-Analyse mittels Cox-Regression zur Identifikation signifikanter Prädiktoren des progressionsfreien Überlebens durchgeführt. Eine multivariate Analyse war aufgrund der kleinen Patientenzahl der Subgruppen gemäß Babyak nicht möglich (Rothman, 2012). Numerische Daten sind mit dem Median in Klammern präsentiert. Kategoriale Daten sind mit absoluten Zahlen und der relativen Prozentzahl in Klammern angegeben. Allgemeine Patientencharakteristika wurden zunächst global auf Signifikanz getestet. Im Anschluss wur-

den bei globaler Signifikanz individuelle Vergleiche zwischen Atezolizumab plus Bevacizumab mit jeweils Sorafenib und Lenvatinib durchgeführt. Signifikant waren Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$. Die gesamte statistische Auswertung geschah mit STATA 16.1 und 17.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, U.S.A.).

1.3 Ergebnisse

Allgemeine Patientencharakteristika

Die allgemeinen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt. Allgemeine klinische Eigenschaften wurden jeweils zum Zeitpunkt des Beginns der Systemtherapie erfasst. Das mediane Alter der Gesamtkohorte bei Therapiestart war bei 66 Jahren (25.-75. Perzentile: 58-73), 76,8 % der Patienten waren männlich. 75,1 % der Patienten hatten einen ECOG von 0 oder 1. Hinsichtlich dieser Parameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. 84,8 % der Patienten hatten eine Leberzirrhose, als Ursache ließ sich in der Gesamtkohorte am häufigsten eine Hepatitis C Infektion (26,6 %), gefolgt von Alkoholabusus (23,7 %), nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) (17,5 %) sowie einer Hepatitis B Infektion (17 %) identifizieren. In einigen Fällen trafen bei einem Patienten mehrere Ätiologien zu. Hervorzuhebende signifikante Unterschiede bestanden in einer im Vergleich zu Atez/Bev höheren Anzahl von Patienten mit einem Alkoholabusus welche mit Lenvatinib behandelt wurden und weniger Patienten mit einer NASH in der Sorafenib-Gruppe. Eine stabile Leberfunktion mit CHILD A lag bei Therapiebeginn bei 61,6 % der Patienten vor, in der Sorafenib-Gruppe war der Anteil mit 53,4 % signifikant geringer ($P = 0,025$). 78 % der Patienten hatten bei Therapiebeginn ein Staging entsprechend BCLC C, gegenüber den anderen Gruppen ist der Anteil von Patienten mit diesem Staging bei Atez/Bev signifikant niedriger. Insbesondere ist hervorzuheben, dass in der Lenvatinib Kohorte alle Patienten ein Staging entsprechend BCLC C hatten. Bei 28,8 % der Patienten lag eine makrovaskuläre Hauptstammfiltration vor, extrahepatische Metastasen waren in 51,4 % der Fälle vorhanden, hierbei wurde ein signifikant höherer Anteil bei Lenvatinib gegenüber Atez/Bev festgestellt ($P = 0,022$). Die mediane maximale Tumorgröße betrug 6 cm. AFP-Werte ≥ 400 ng/ml bei Therapiebeginn wurden bei 40,8 % der Patienten festgestellt. Bei

102 Patienten wurde ein histologisches Grading durchgeführt, die Mehrheit der histologisch untersuchten Tumoren war mäßig differenziert (G2), 11,9 % aller Patienten hatten sogar eine histologisch nachgewiesene schlechte Differenzierung (G3). Der mediane MELD-Score von den Atez/Bev Patienten entsprach 8 und war somit signifikant schlechter als der der Lenvatinib-Gruppe, welcher bei 7 lag ($P = 0,03$). Der MELD-Score der Patienten im Sorafenib-Arm war im Median bei 9, unterschied sich jedoch nicht signifikant von Atez/Bev ($P = 0,267$). Dagegen war der ALBI-Score bei Sorafenib signifikant höher als bei Atez/Bev ($P = 0,009$). Mindestens eine lokale Vortherapie erhielten 69,5 % der Patienten, am häufigsten wurde vor der Systemtherapie die TACE (38,4 %) durchgeführt, gefolgt von chirurgischer Resektion (29,4 %), der SIRT (22,0 %), RFA (7,9 %) und 2,3 % der Patienten erhielten sogar eine Lebertransplantation. Hervorzuheben ist der in der Atez/Bev Gruppe gegenüber Sorafenib ($P = 0,026$) und Lenvatinib ($P = 0,006$) signifikant höhere Anteil mit einer SIRT sowie gegenüber Sorafenib ($P = 0,019$) mit einer RFA vorbehandelten Patienten.

Effektivität von Atezolizumab plus Bevacizumab gegenüber Sorafenib und Lenvatinib

Tabelle 2: Ansprechraten

Ansprechen	Sorafenib	Lenvatinib	Atez/Bev	Globaler P-Wert	P-Wert Sorafenib vs. Atez/Bev	P-Wert Lenvatinib vs. Atez/Bev
Vollständiges Ansprechen	0	0	1 (2,6%)	<0,001	0,077	0,453
Teilweises Ansprechen	5 (4,2%)	6 (28,6%)	11 (28,9%)	<0,001	<0,001	0,976
Stabile Erkrankung	18 (15,3%)	3 (14,3%)	9 (23,7%)	<0,001	0,232	0,391
Progress	79 (66,9%)	9 (42,9%)	17 (44,7%)	<0,001	0,014	0,889
Objektive Ansprechrate	5 (4,2%)	6 (28,6%)	12 (31,6%)	<0,001	<0,001	0,870
Krankheits-Kontrollrate	23 (19,5%)	9 (42,9%)	21 (55,3%)	<0,001	<0,001	0,779

Daten sind mit absoluter Häufigkeit und relativer Häufigkeit in Klammern angegeben (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

Ansprechraten sind in Tabelle 2 gelistet. Die Ansprechraten zeigten im globalen Vergleich hochsignifikante Unterschiede. Im Direktvergleich Atez/Bev mit Lenvatinib zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Dennoch war die Objektive Ansprechrate (objective response rate [ORR]) für Atez/Bev mit 31,6 % am höchsten, gefolgt von Lenvatinib mit 28,6 % ($P = 0,87$) und Sorafenib mit 4,2 % ($P < 0,001$). Bemerkenswert ist, dass

der einzige Patient mit einer vollständigen Remission (complete response) in der Atez/Bev Gruppe war (2,6 %). Die Krankheitskontrollrate (disease control rate [DCR]) war ebenfalls für Atez/Bev am höchsten (55,3 %), erneut gefolgt von Lenvatinib (42,9 %) (P = 0,779) und Sorafenib (19,5 %) (P < 0,001).

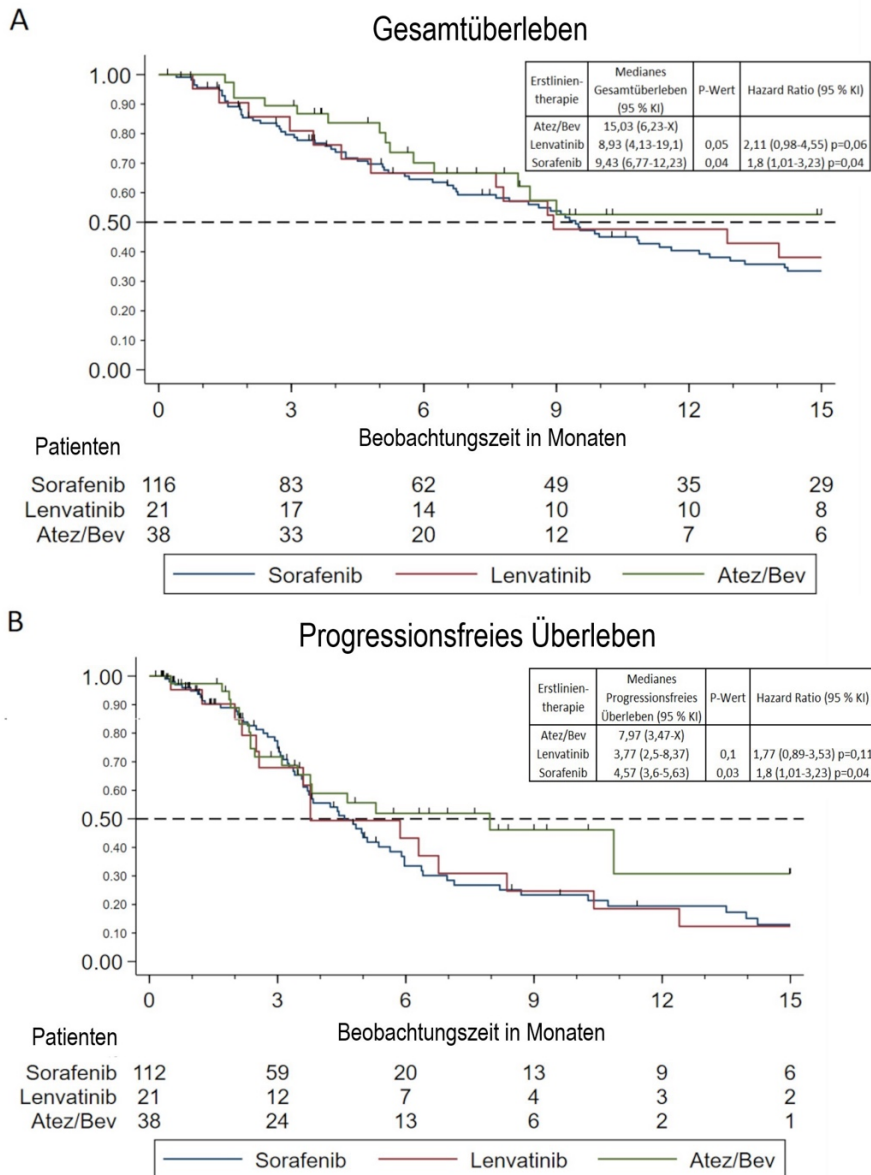


Abbildung 1: Gesamt- und Progressionsfreies Überleben. (A) Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens; (B) Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens. (A und B jeweils mit Log-rank-Test, KI: Konfidenzintervall, P-Werte und Hazard-Ratios entsprechen dem direkten Vergleich mit Atez/Bev, Striche entsprechen zensierten Daten (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

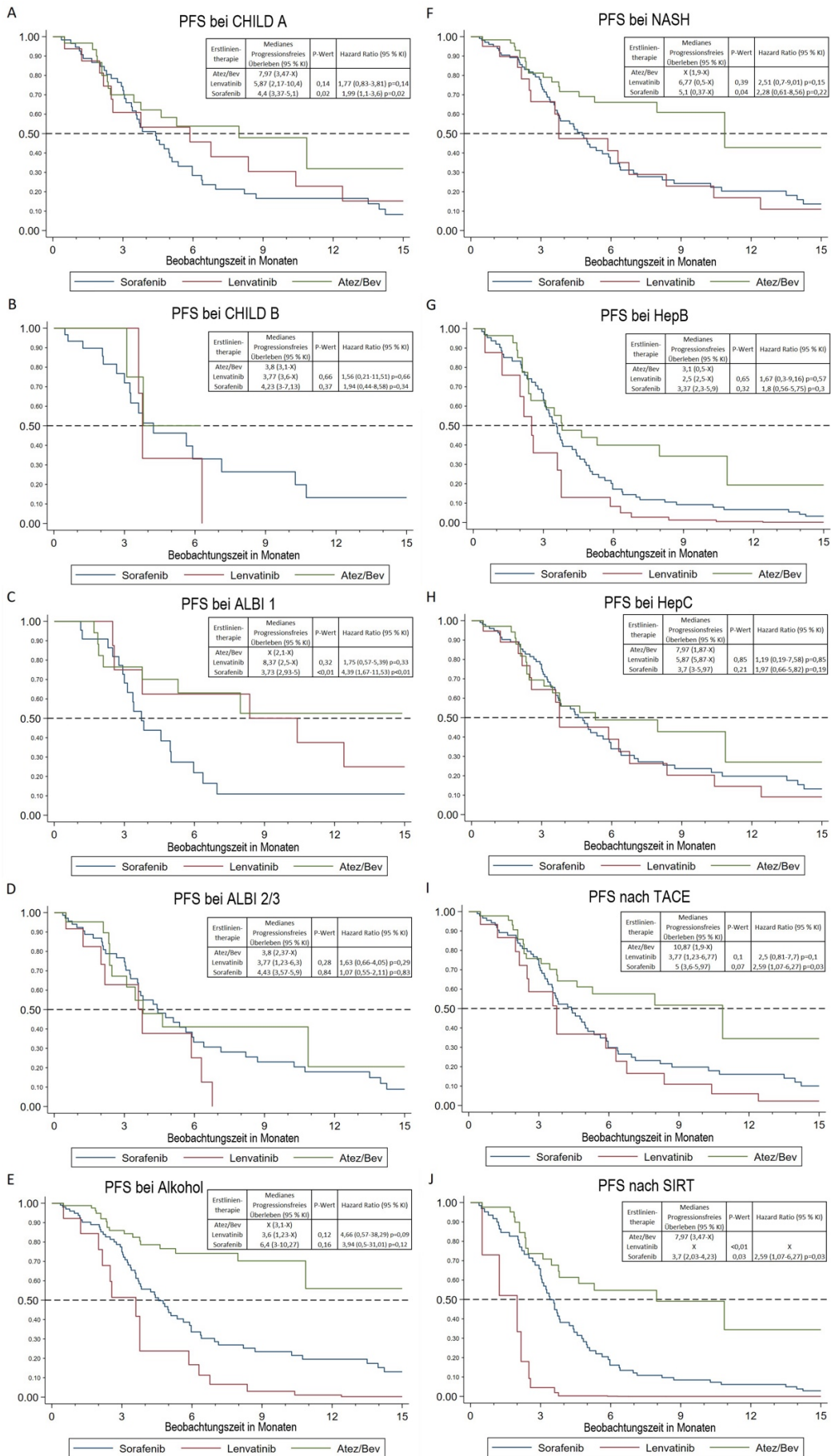


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben verschiedener Subgruppen. (A) CHILDA; (B) CHILDB; (C) ALBI 1; (D) ALBI 2/3; (E) Alkohol; (F) NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis; (G) HepB: Hepatitis B; (H) HepC: Hepatitis C; (I) TACE: Transarterielle Chemoembolisation; (J) SIRT: Selektive interne Radiotherapie; A-J, jeweils mit Log-rank-Test, Abkürzung: KI= Konfidenzintervall; P-Werte und Hazard-Ratios entsprechen dem direkten Vergleich mit Atez/Bev (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

Die Analyse des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens mittels Kaplan-Meier-Berechnungen ist in Abbildung 1 dargestellt. Die globale Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für das auf 15 Monate limitierte Gesamtüberleben ($P = 0,09$). Allerdings war das mediane Gesamtüberleben unter Atez/Bev mit 15,03 Monaten (95 % KI: 6,23-x) am längsten und im Einzelvergleich den anderen Therapien signifikant überlegen. Unter Sorafenib lag das mediane Gesamtüberleben bei 9,43 Monaten (95 % KI: 6,77-12,23) ($P = 0,04$) und unter Lenvatinib bei 8,93 Monaten (95 % KI: 4,13-19,1) ($P = 0,05$). Auch der Globaltest für das progressionsfreie Überleben war nicht statistisch signifikant ($P = 0,08$). Atez/Bev hatte jedoch auch hier mit 7,97 Monaten (95 % KI: 3,47-x) das längste progressionsfreie Überleben erreicht, gefolgt von Sorafenib mit 4,57 Monaten (95 % KI: 3,6-5,63) ($P = 0,03$) und Lenvatinib mit 3,77 Monaten (95 % KI: 2,5-8,37) ($P = 0,10$).

Subgruppenanalyse

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens von Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen ist in Abbildung 2 dargestellt. Betrachtet man das globale PFS für verschiedene CHILD-Pugh Klassen, so findet sich keine statistische Signifikanz sowohl für Klasse A ($P = 0,06$), als auch für Klasse B ($P = 0,68$). Im Individualvergleich zeigt sich bei stabiler Leberfunktion (CHILD A) erneut eine signifikante Überlegenheit von Atez/Bev mit 7,97 Monaten (95 % KI: 3,47-x) gegenüber Sorafenib mit 4,4 Monaten (95 % KI: 3,37-5,1) ($P = 0,02$), jedoch nicht gegenüber Lenvatinib mit 5,87 Monaten (95 % KI: 2,17-10,4) ($P = 0,14$). Dagegen zeigte sich für CHILDPugh B auch im Einzelvergleich keine Signifikanz, insgesamt zeigte sich jedoch ein verkürztes PFS mit schlechterer Leberfunktion. So war das PFS bei Atez/Bev auf 3,8 Monate (95 % KI: 3,1-x), bei Lenvatinib auf 3,77 Monate (95 % KI: 3,6-x) und bei Sorafenib auf 4,23 Monate (95 % KI: 3-7,13) gesunken. Beim globalen Vergleich des ALBI-Scores zeigte sich dagegen ein

signifikanter Unterschied für den ALBI-Grad 1 ($P = 0,004$), nicht jedoch für ALBI-Grad 2/3 ($P = 0,49$). Hier verhielt es sich bei den Einzelvergleichen wie beim CHILD-Pugh Score; Atez/Bev erreichte beim ALBI-Grad 1 das mediane PFS nicht im Beobachtungszeitraum (95 % KI: 2,1-x) und war dem von Sorafenib mit 3,73 Monaten (95 % KI: 2,93-x) signifikant überlegen ($P = 0,001$), gegenüber Lenvatinib mit 4,69 Monaten (95 % KI: 2,5-x) hingegen nicht ($P = 0,32$). Einzelvergleiche für den ALBI-Grad 2/3 waren nicht signifikant und erneut zeigte sich insgesamt eine Verkürzung des PFS. So lag es bei Atez/Bev nunmehr bei 3,8 Monaten (95 % KI: 2,37-x), bei Lenvatinib bei 3,77 (95 % KI: 1,23-6,3), dagegen stieg es mit Sorafenib minimal auf 4,43 Monate (95 % KI: 3,57-5,9).

Subgruppenanalysen für verschiedene Ätiologien zeigten global und im Individualvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen, dennoch zeigte sich unabhängig der Ätiologie das längste PFS unter Atez/Bev.

Dagegen ließen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Vortherapie bei der SIRT beobachten ($P = 0,004$). Das längste PFS zeigte sich erneut bei Atez/Bev (7,97 Monate) und war gegenüber Lenvatinib ($P < 0,001$) und Sorafenib ($P = 0,03$) signifikant. Während auch nach TACE das längste PFS unter Atez/Bev erreicht wurde (10,87 Monate), konnte kein statistischer signifikanter Unterschied gegenüber Lenvatinib ($P = 0,1$) oder Sorafenib ($P = 0,07$) nachgewiesen werden.

Univariate Analyse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der Patientencharakteristika zu Therapiebeginn zur Identifikation signifikanter Prädiktoren des progressionsfreien Überlebens mittels Cox-Regression sind in Abbildung 3 abgebildet. Zunächst konnte ein signifikanter Einfluss der Therapiewahl auf das PFS im Vergleich Atez/Bev mit Sorafenib (Hazard Ratio (HR): 0,57; 95 % KI: 0,34-0,97) ($P = 0,04$), jedoch nicht im Vergleich Atez/Bev mit Lenvatinib (HR: 0,56; 95 % KI: 0,28-1,12) ($P = 0,10$) identifiziert werden. Interessanterweise zeigte sich der „CRP and AFP in Immunotherapy“ Score (CRAFITY) in der univariaten Analyse von Patientencharakteristika bei Therapiestart als hochsignifikanter Prädiktor für das PFS unter Therapie mit Atez/Bev mit klarer Erhöhung des Risikos eines Progresses mit steigendem Score (HR: 2,65; 95 % KI: 1,27-5,54) ($P = 0,01$). Trotz fehlender

Signifikanz ist unter Therapie mit Atez/Bev das Risiko für einen Progress bei Infiltration der Hauptstammgefäße sowie erhöhten AFP-Werten deutlich erhöht, das obere 95 % KI der HR lag hier bei 23,85.

Metastasen erhöhten das Progressrisiko einer Therapie mit Lenvatinib am stärksten, das obere 95 % KI der HR lag bei 9,57. Ebenfalls zeigte sich bei Lenvatinib bei allen Parametern, welche eine schwindende Leberfunktion indizieren (CHILD-Pugh, MELD-Score und ALBI-Grad), das höchste Risiko eines Progresses.

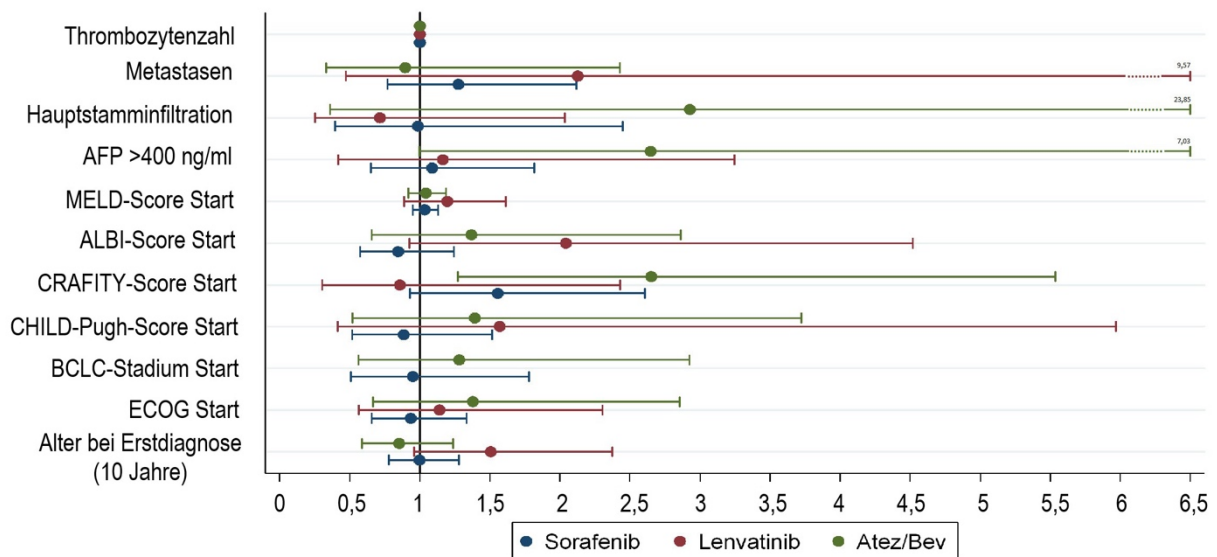


Abbildung 3: Hazard Ratios einzelner Parameter zur Vorhersage des PFS. Für jeden Parameter ist die Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervall gemäß Cox-Regression dargestellt. Werte >1 entsprechen einer Verkürzung des PFS mit steigender Ausprägung des Parameters. Dagegen gehen verminderte Thrombozytenzahlen mit einer Erhöhung der Hazard Ratio einher. Das Alter bei Erstdiagnose ist zur besseren Darstellbarkeit in 10 Jahres-Schritten gruppiert. Mit der Hauptstammfiltration ist die makroskopische Infiltration gemeint. Abkürzungen: BCLC= Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

Toxizität

Die Verteilung der therapieassoziierten Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 abgebildet. Schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher traten am häufigsten unter Therapie mit Sorafenib auf (53,4 %), gefolgt von Lenvatinib (23,8 %) und Atez/Bev (18,4 %). Immunvermittelte Nebenwirkungen traten nur unter Therapie mit Atez/Bev auf - bei 5,3 % der Patienten entsprach diese einem Grad 3 oder höher. Bei

einem Patienten entwickelte sich dadurch eine Immunvermittelte Hepatitis, bei dem anderen eine Abstoßung seines Korneatransplantats. Ebenfalls entwickelten 5,3 % der Patienten eine schwere Colitis unter Therapie mit Atez/Bev. Bei den Nebenwirkungen mit Grad 3 oder höher unter Sorafenib war die Fatigue mit 18,6 % und Übelkeit/Erbrechen mit 17,8 % am häufigsten vertreten, bei Gabe von Lenvatinib dagegen eine Lungenembolie bei 9,5 %.

Tabelle 3: Häufigkeit therapieassoziierter Nebenwirkungen

Therapieassoziierte Nebenwirkung	Sorafenib (N=118)		Lenvatinib (N=21)		Atez/Bev (N=38)	
	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade
	Anzahl (Prozent)					
Lungenembolie	0	0	2 (9,5%)	2 (9,5%)	0	0
Bluthochdruck	3 (2,5%)	3 (2,5%)	0	6 (28,6%)	0	2 (5,3%)
Fatigue	22 (18,6%)	26 (22%)	1 (4,8%)	11 (52,4%)	0	1 (2,6%)
Dyspnoe	11 (9,3%)	11 (9,3%)	0	1 (4,8%)	0	1 (2,6%)
Ausschlag/Pruritus	10 (8,5%)	10 (8,5%)	0	1 (4,8%)	0	1 (2,6%)
Mukositis	5 (4,2%)	5 (4,2%)	1 (4,8%)	4 (19%)	0	0
Kolitis	0	0	0	0	2 (5,3%)	2 (5,3%)
Kardiotoxizität	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0	1 (4,8%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Diarrhoe	12 (10,2%)	15 (12,7%)	1 (4,8%)	4 (19%)	0	0
Anämie	9 (7,6%)	9 (7,6%)	0	0	0	5 (13,2%)
Hand-Fuß-Syndrom	13 (11%)	14 (11,9%)	0	0	0	0
INR-Anstieg	0	0	1 (4,8%)	1 (4,8%)	0	0
Nausea/Emesis	21 (17,8%)	24 (20,3%)	0	2 (9,5%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)
Immunvermittelt	0	0	0	0	2 (5,3%)	2 (5,3%)
Gewichts-/Appetitverlust	6 (5,1%)	8 (6,8%)	0	7 (33,3%)	0	0
Proteinurie	0	0	0	2 (9,5%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Gastrointestinale-Blutung	3 (2,5%)	3 (2,5%)	0	1 (4,8%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Nasenbluten	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0	0	0	0
Keratose	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0	0	0	0

Daten sind mit absoluter Häufigkeit und relativer Häufigkeit in Klammern angegeben (adaptiert nach Mahn et al., 2024).

1.4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war der Dreigruppenvergleich für die drei zum Zeitpunkt des Beginns der Dissertation für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC zugelassenen, pal-

liativen Erstlinientherapien Sorafenib, Lenvatinib und Atezolizumab plus Bevacizumab in einer nicht selektierten Patientenkohorte, um Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in einem realen klinischen Setting abseits der strengen Kriterien von Phase III Studien zu erheben und auszuwerten.

In der untersuchten Kohorte war generell sowie insbesondere bei Patienten mit stabiler Leberfunktion oder vorheriger SIRT, die Therapie des fortgeschrittenen HCC mit Atez/Bev gegenüber Sorafenib statistisch signifikant überlegen. Im Vergleich zeigte sich beim Therapieansprechen und beim PFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Atez/Bev und Lenvatinib. Außerdem verlor sich die statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Sorafenib mit steigender Leberfunktionseinschränkung. Ebenso konnte sich der prädiktive Wert des CRAFITY-Scores für die Therapie mit Atez/Bev auch im realen Setting beweisen, dagegen nicht für Sorafenib oder Lenvatinib.

Aufgrund der Tatsache, dass Sorafenib bis 2018 das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung des HCC war, sind die Zulassungen von Lenvatinib und Atezolizumab plus Bevacizumab von besonderer Bedeutung, da sie das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten des fortgeschrittenen HCC in der Erstlinientherapie deutlich erweitert haben. Gleichzeitig rückt die Frage in den Vordergrund, wie die Therapieergebnisse im klinischen Alltag mit einem heterogenen Patientenkollektiv sind und, ob sich ein Einfluss von Ätiologie und Vortherapien auf diese zeigt (Llovet et al., 2008; Kudo et al., 2018; Finn et al., 2020; Edeline et al., 2022). Bisher ist noch keine Studie durchgeführt worden, welche die drei verschiedenen Therapien in einer Kohorte retrospektiv vergleicht.

Die Zulassungsstudien schlossen zumeist Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Hauptstammfiltration aus (Llovet et al., 2008; Kudo et al., 2018; Finn et al., 2020; Abou-Alfa et al., 2022). Aufgrund dessen würden nur 61,6 % der mit Sorafenib behandelten Patienten die Einschlusskriterien der SHARP-Studie erfüllen. In der Lenvatinib-Kohorte erfüllten nur 47,6 % der Patienten die Einschlusskriterien der REFLECT-Studie und immerhin 71,5 % der mit Atezolizumab plus Bevacizumab therapierten Patienten erfüllten die Kriterien der IMBrave150-Studie. Dies kann auch der Grund sein, dass das beobachtete Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben kürzer als in den Pha-

se III Studien war. Trotz fortgeschrittenerer Erkrankung vieler Patienten dieser Kohorte zeigten sich dennoch in der Auswertung vergleichbare oder teilweise sogar bessere Ergebnisse im Hinblick auf das Therapieansprechen.

Hinsichtlich der Ausgangsbedingungen bei Therapiebeginn zeigte sich ein ähnlicher Anteil von Patienten mit schlechterer Leberfunktion (CHILD-Pugh B/C) bei Patienten, welche mit Lenvatinib oder Atez/Bev behandelt wurden, während der Anteil solcher Patienten in der Sorafenib-Kohorte signifikant höher war. Der Anteil von Patienten mit AFP-Werten ≥ 400 ng/ml unterschied sich zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Der Anteil von Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten haben, war in der Sorafenib-Gruppe signifikant niedriger als in den anderen Gruppen. Atez/Bev zeigte die höchste Effektivität, insbesondere hinsichtlich der Schrumpfung des Tumors. Dies konnte auch in der univariaten Analyse des Progressrisikos im Vergleich zu beiden anderen Gruppen mit einer deutlichen Reduktion der HR gezeigt werden, welche jedoch nur gegenüber Sorafenib statistisch signifikant ist (Atez/Bev vs Sorafenib: HR: 0.57, $p=0.03$; vs Lenvatinib: HR: 0.56, $p=0.10$).

Atez/Bev war Sorafenib hinsichtlich des OS, PFS und ORR statistisch signifikant überlegen, somit ließen sich die Ergebnisse der IMBrave-Studie reproduzieren. Insgesamt war die Effektivität von Sorafenib geringer als in allen hier genannten prospektiven Zulassungsstudien, dies kann wahrscheinlich mit der schlechteren Leberfunktion und dem Fehlen von Alternativtherapien vor 2018 begründet werden. Obwohl Lenvatinib gegenüber Atez/Bev mit Ausnahme des Gesamtüberlebens statistisch nicht unterlegen war, hatte es im Vergleich zu den anderen Gruppen das kürzeste Gesamt- und progressionsfreie Überleben. Auch hier ist das Ergebnis womöglich durch den Umstand, dass alle Patienten gemäß BCLC als Grad C eingestuft wurden und somit hinsichtlich des Tumorstadiums einen sehr fortgeschrittenen Krankheitsverlauf zeigten sowie die kleine Patientenzahl beeinflusst.

Da es keine randomisierten-kontrollierten Studien, die Atez/Bev mit Lenvatinib vergleichen, gibt, sind Daten aus dem klinischen Alltag von besonderer Bedeutung. Trotz der eben genannten Umstände war Lenvatinib hinsichtlich der meisten Parameter statistisch nicht unterlegen und lässt auf eine vergleichbare Wirkung schließen.

Eine Metaanalyse der relevantesten Phase III Studien kam zu dem Ergebnis, dass sich das längste OS mit einer Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren und VEGF-Inhibitoren, wie Atez/Bev, erreichen lässt (Fulgenzi et al., 2023). Interessanterweise wurde in der ebenfalls eingeschlossenen LEAP-002 Studie, die Lenvatinib mit Pembrolizumab kombiniert hat, das längste PFS aller Phase III Studien und sogar eine Verlängerung des OS um 2 Monate gegenüber der IMBrave-150 Studie festgestellt, wohingegen die ORR leicht schlechter war (Finn, et al., 2022). Auch wenn die vordefinierte statistische Signifikanz in der LEAP-002 Studie für eine Zulassung nicht erreicht wurde, zeigt sich das Potenzial von Lenvatinib, insbesondere bei einer Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

Die hier vorliegenden Ergebnisse und damit die Effektivität von Atez/Bev und Lenvatinib entsprechen auch den Erkenntnissen aus anderen retrospektiven Studien. Ein Herausstellungsmerkmal dieser Arbeit ist jedoch der dreiarmlige Vergleich der Therapien in einer Kohorte. Die erste Metaanalyse retrospektiver Studien, welche Atez/Bev mit Lenvatinib verglichen haben, konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Effektivität feststellen, was sich mit Ausnahme des OS mit den Ergebnissen unserer hier präsentierten Analyse deckt (Du et al., 2023). Ebenfalls lag die Effektivität von Atez/Bev in der Metaanalyse auch unter der Phase III Studien.

Erwähnenswert ist auch eine andere retrospektive deutsche Studie, welche einen ähnlichen Vergleich - wie in dieser Arbeit - durchgeführt und vergleichbare Ergebnisse vorgestellt hat (Jost-Brinkmann et al., 2023). Hierbei wurden 100 Patienten, welche mit Atez/Bev therapiert wurden, mit einer Gruppe von 80 Patienten/innen, welche mit Sorafenib (n=43) oder mit Lenvatinib (n=37) therapiert wurden, verglichen. So konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Atez/Bev gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren hinsichtlich des ORR, OS und PFS festgestellt werden. Insbesondere aufgrund eines vergleichbaren Patientenkollektivs lassen sich die Daten der Studie gut als Referenz verwenden. Lediglich der Anteil an Patienten mit BCLC C in der Atez/Bev Gruppe war leicht höher und konträr dazu war der Anteil an BCLC C sowie CHILD Pugh B Patienten in der TKI-Gruppe geringer. Somit werden die hier vorgestellten Ergebnisse, dass Atez/Bev bessere Ergebnisse bei der ORR, OS und PFS liefert und die Wirkung auf das OS und PFS mit der Leberfunktion korreliert, gestützt.

Die hier durchgeführte Subgruppenanalyse verglich das PFS in Abhängigkeit der Leberfunktion, Ätiologie und lokalen Vortherapien. Bei allen Gruppen war das PFS bei guter Leberfunktion länger, jedoch war Sorafenib bei schlechter Leberfunktion nicht mehr statistisch unterlegen und zeigte sogar das längste PFS. An dieser Stelle wird erneut auf die Ergebnisse der univariaten Analyse verwiesen, die unter Sorafenib ebenfalls eine mediane HR <1 für höhere CHILD-Pugh und ALBI-Scores ergaben, auch wenn diese nicht statistisch signifikant waren. Eine große prospektive Beobachtungsstudie, welche die Verträglichkeit und den Nutzen von Sorafenib, insbesondere bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion ausgewertet hat (GIDEON-Studie) kam zu einem ähnlichen Ergebnis und konstatierte, dass Sorafenib gut geeignet für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist (Marrero, et al., 2016). Diese Ergebnisse konnten ebenfalls in einer großen Metaanalyse reproduziert werden (McNamara et al., 2018).

Insbesondere der Einfluss verschiedener Ätiologien auf die Wirkung von Immuntherapien ist sehr umstritten, so zeigte die zuvor erwähnte Metaanalyse, welche Atez/Bev mit Lenvatinib verglichen hat, einen Vorteil von Atez/Bev bei viralen Hepatitiden, dagegen war Lenvatinib bei CHILD-Pugh B und nicht-viralen Ätiologien, wie der NASH vorteilhafter (Du et al., 2023). In der hier analysierten Kohorte ließ sich jedoch kein relevanter Einfluss von der Ätiologie auf das PFS unter Therapie mit Atez/Bev identifizieren. Dennoch war das PFS identisch mit der jüngst publizierten Posthoc-Analyse der IMBrave150-Studie bei Patienten mit einer Hepatitis B am kürzesten (Espinoza et al., 2023). Gleichwohl lag auch in der genannten Studie die DCR bei diesen Patienten bei 72,8 %. In dieser Arbeit konnte Atez/Bev vor allem bei nicht-viralen Ätiologien wie der NASH gute Ergebnisse liefern, da das mediane PFS konträr zu den anderen beiden Therapien im Beobachtungszeitraum nicht erreicht wurde. Jedoch bleibt die Wirksamkeit von Atez/Bev beim NASH-bedingten HCC weiterhin umstritten. So sehen einige Studien die mit der NASH einhergehende abnorme T-Zell Aktivierung als mögliche Ursache für eine verminderte Wirkung von Immuntherapien (Du et al., 2023; Pfister et al., 2021; Haber et al., 2021; Inada et al., 2019). Folglich würde unter Atez/Bev kein Überlebensvorteil in diesem Kollektiv bestehen. Interessanterweise konnte diese These ebenfalls in aktuellen Phase III Studien, wie der HIMALAYA und LEAP-002-Studie sowie den zuvor erwähnten retrospektiven Studien nicht bestätigt werden.

Da die bisherigen Metaanalysen lokale Vortherapien nicht erhoben haben und die retrospektive deutsche Studie diese nicht differenziert hat, wurde in dieser Arbeit auch gezielt der Einfluss einzelner Vortherapien auf das Therapieansprechen analysiert und identifiziert. Das PFS unter Atez/Bev bei vorheriger SIRT war statistisch signifikant länger, ursächlich könnte die durch die SIRT gesteigerte CD8+ T-Zell Präsenz in der Mikroumgebung des Tumors sein, wodurch die Wirkung von Atez/Bev gesteigert wird (Chew et al., 2019). Dennoch ist der Vergleich zu Atez/Bev in der Kohorte nicht belastbar durchführbar, da nur ein Patient, der mit Lenvatinib behandelt wurde, zuvor eine SIRT erhalten hat. Allerdings zeigte auch die NASIR-HCC Phase II Studie überzeugende Ergebnisse hinsichtlich der Kombination von Immuntherapien mit SIRT (de la Torre-Aláez et al., 2022).

Ebenso konnte die bisher nur als Abstract veröffentlichte und noch in Arbeit befindliche IMMUTACE Phase II Studie einen positiven Einfluss auf das ORR einer TACE vor Immuntherapie nachweisen (Vogel et al., 2021). Auch in der hier durchgeführten Auswertung war das PFS bei mit TACE vortherapierten Patienten unter Atez/Bev am längsten, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Aktuell laufen zahlreiche Studien zur sequenziellen oder additiven Immuntherapie mit SIRT oder TACE und werden in den nächsten Jahren fundiertere Aussagen über die Rolle dieser für das Therapieergebnis zulassen.

Auch die Validität des im Oktober 2021 entwickelten und veröffentlichten sogenannten CRAFTY-Scores, welcher anhand der CRP und AFP-Werte speziell unter Therapie mit PD-L1 Immuntherapie, wie Atezolizumab, prädiktiv für das Überleben und Ansprechraten sein soll, wurde mittels univariater Analyse überprüft (Scheiner et al., 2022). So lag die entsprechende HR für Atez/Bev bei 2,65 ($P = 0,01$) und war interessanterweise der einzige identifizierte statistisch signifikante Parameter für die Prädiktion des PFS. Somit funktioniert der CRAFTY-Score auch im realen Setting.

Im Einklang mit den prospektiven Studien ließ sich eine gegenüber den anderen Therapien deutlich bessere Verträglichkeit von Atez/Bev feststellen.

Eine besondere Stärke dieser Studie ist, dass entsprechend unserem Kenntnisstand bis heute kein dreiarmer Vergleich der drei Erstlinientherapien mit großen Kohorten für Sorafenib (118) und Atez/Bev (38) in dieser Form durchgeführt wurde. Daher ist der Erkenntnisgewinn über das therapeutische Ergebnis aller drei Therapien an einem Behandlungszentrum von Relevanz.

Als Limitation dieser Arbeit ist vor allem das retrospektive Studiendesign mit einem aufgrund von fehlender Randomisierung unvermeidbaren Selektionsbias, welcher die Vergleichbarkeit zu anderen Studien einschränkt. Dies gilt auch für die Heterogenität der Gruppen, insbesondere die kleine Lenvatinib-Kohorte (21), welche die Durchführung einer multivariaten Regressionsanalyse nicht zuließ sowie das monozentrische Studiendesign. Hinzu kommt, dass Sorafenib vor 2018 alternativlos und ohne Zweitlinientherapie eingesetzt wurde, sodass Patienten unter Umständen bessere Ergebnisse unter einer anderen Therapie geboten hätten. Dies kann ein Grund dafür sein, dass mit Sorafenib behandelte Patienten, einen signifikant schlechteren CHILD-Pugh-Score hatten. Außerdem war das Staging nach BCLC in der Atez/Bev Kohorte im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant besser. Dies kann sich möglicherweise auf die Ergebnisse und ihre Aussagekraft auswirken, jedoch konnte keine statistische Signifikanz dieser Parameter in der univariaten Analyse festgestellt werden. Aufgrund der retrospektiv nicht eindeutigen Trennung von Therapieversagen, wurden bei der Patientenkohorte Symptome des Leberversagens, wie Aszites, Gesamtbilirubin-Anstiege, etc. nicht als therapieassoziierte Nebenwirkung klassifiziert. Insbesondere gilt dies für die Sorafenib-Kohorte, in der 39,8 % der Patienten eine Leberzirrhose entsprechend CHILD-Pugh B hatten. Die Lebensqualität der Patienten wurde ebenfalls nicht erfasst.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse, dass Atezolizumab plus Bevacizumab für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC in einer unselektierten Patientenkohorte aus dem klinischen Alltag die höchste Effektivität hat und am besten verträglich war. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit stabiler Leberfunktion. Bei Kontraindikationen von Atezolizumab plus Bevacizumab zeigte sich in unserer Kohorte eine Erstlinientherapie mit Lenvatinib als eine gute Alternative mit ähnlichen PFS und ORR wie Atezolizumab/Bevacizumab. Interessanterweise zeigte Sorafenib bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion gleichwertige Wirksamkeit, sogar tenden-

ziell bessere Wirksamkeit als Atezolizumab/Bevacizumab oder Lenvatinib, jedoch war die Rate schwerer Nebenwirkungen höher. Besonders interessant ist auch die hier festgestellte mögliche synergistische Wirkung von Vortherapien wie der SIRT auf die Wirkung von Atezolizumab plus Bevacizumab in der Sequenztherapie. Die hier beobachteten Effekte erfordern weitere retrospektive und prospektive Untersuchungen in weiteren unselektierten Patientenkohorten aus dem klinischen Alltag, einerseits aufgrund der bei retrospektiven Studien inhärenten Grenzen, andererseits um die Rolle weiterer Immuntherapien in der klinischen Praxis - wie Tremelimumab und Durvalumab - im wachsenden Feld der Therapie des HCC erfassen zu können.

1.5 Zusammenfassung

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms in der klinischen Praxis ist herausfordernd, das Therapieziel ist oftmals aufgrund des bei Diagnose meist fortgeschrittenem Tumorleiden und/oder der eingeschränkten Leberfunktion leitliniengemäß palliativ. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand die Auswahl an Erstlinien-Systemtherapien aus Atezolizumab plus Bevacizumab, Lenvatinib und Sorafenib. Atez/Bev war in den Zulassungsstudien Sorafenib überlegen, während Lenvatinib als nicht unterlegen im Vergleich zu Sorafenib galt. Die Rolle von Atez/Bev im Vergleich zu Lenvatinib sowie in unselektierten Patientenkohorten aus dem klinischen Alltag ist derzeit unklar.

Vor diesem Hintergrund wurden 177 Patienten, welche von 2004 bis 2022 wegen eines fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms eine systemische Erstlinientherapie am Universitätsklinikum Bonn erhielten, verglichen. Davon bekamen 118 Sorafenib, 21 Lenvatinib und 38 Atez/Bev. Die Patientencharakteristika bei Therapiestart unterschieden sich teils signifikant hinsichtlich der Leberfunktion, der Ätiologie und des Gradings zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der Therapieeffektivität lieferte Atez/Bev die besten Ergebnisse, passend zu den prospektiven Zulassungsstudien. Entsprechend zeigte die Therapie mit Atez/Bev ein signifikante bessere ORR, OS und PFS gegenüber Sorafenib. Atez/Bev zeigte sich ebenfalls als die beste Therapieoption gegenüber Lenvatinib im Gesamtüberleben (OS), jedoch erreichte Lenvatinib ähnliche ORR und PFS als Atez/Bev. In der anschließend durchgeführten Subgruppenanalyse zeigte sich die The-

rapieoption mit Atez/Bev als besonders wirksam nach lokoregionären Therapien, wie TACE oder SIRT, und bei Patienten mit stabiler Leberfunktion. Bei schlechterer Leberfunktion (entsprechend Child-Pugh Score B) verlor Atez/Bev den Vorteil gegenüber Sorafenib. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied bei der Ätiologie für die Effektivität der Therapie festgestellt werden. In der univariaten Analyse wurde der CRAFTY-Score bei Therapie mit Atez/Bev als einzig statistisch signifikanter PFS-prädiktiver Parameter identifiziert. Atez/Bev zeigte auch die beste Verträglichkeit in unserer Patientenkohorte.

Insgesamt zeigte sich Atezolizumab plus Bevacizumab unter Berücksichtigung von Patientencharakteristika, Effektivität und Nebenwirkungen als Therapie der Wahl in unserer Patientenkohorte, bei Kontraindikationen schien Lenvatinib eine bessere Alternative als Sorafenib zu sein. Bei eingeschränkter Leberfunktion zeigten alle Therapieoptionen eine deutlich schlechtere Wirksamkeit. In diesem Fall war Sorafenib tendenziell die beste Option, jedoch mit erhöhtem Auftreten von Nebenwirkungen. Die hier vorgestellten Ergebnisse können mit gewissen Einschränkungen aufgrund des retrospektiven monozentrischen Studiendesigns als Grundlage für weitere Forschung verwertet werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abou-Alfa GK, Lam Chan A, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, Sukeepaisarnjaroen W, Kang YK, Dao TV, De Toni EN, Rimassa L, Breder VV, Vasilyev A, Heurgue A, Tam V, Mody K, Thungappa SC, He P, Negro A, Sangro B. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. J CLIN ONCOL 2022; 40: 379-379

Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. Gastroenterology 2020; 159: 335-349

Bitzer M, Groß S, Albert J, Blödt S, Boda-Heggemann J, Brunner T, Caspari R, De Toni E, Dombrowski F, Evert M, Follmann M, Freudenberger P, Gani C, Geier A, Gkika E, Götz M, Helmberger T, Hoffmann RT, Huppert P, Krug D, Fougère C, Lang H, Langer T,

Lenz P, Lüdde T, Mahnken A, Nadalin S, Nguyen HHP, Nothacker M, Ockenga J, Oldhafer K, Paprottka P, Pereira P, Persigehl T, Plentz R, Pohl J, Recken H, Reimer P, Riemer J, Ritterbusch U, Roeb E, Rüssel J, Schellhaas B, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schmid I, Schuler A, Seehofer D, Sinn M, Stengel A, Steubesand N, Stoll C, Tannapfel A, Taubert A, Tholen R, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Vogl T, Wacker F, Waidmann O, Wedemeyer H, Wege H, Wildner D, Wörns MA, Galle P, Malek N. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms“ – Langversion 4.0. *Z Gastroenterol.* 2024; 62: e67-e161

Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022; 76: 862-873

Chew V, Lee YH, Pan L, Nasir NJM, Lim CJ, Chua C, Lai L, Hazirah SN, Lim TKH, Goh BKP, Chung A, Lo RHG, Ng D, Filarca RLF, Albani S, Chow PKH. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019; 68: 335-346

de la Torre-Alález M, Matilla A, Varela M, Iñarrairaegui M, Reig M, Lledó JL, Arenas JI, Lorente S, Testillano M, Márquez L, Da Fonseca L, Argemí J, Gómez-Martin C, Rodríguez-Fraile M, Bilbao JI, Sangro B. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e005457

Du S, Cao K, Wang Z, Lin D. Clinical efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2023; 102: e33852

Edeline J, Meyer T, Blanc JF, Raoul JL. New challenges facing systemic therapies of advanced HCC in the Era of different first-line immunotherapy-based combinations. *Cancers.* 2022; 14: 5868

Espinoza M, Muquith M, Lim M, Zhu H, Singal AG, Hsiehchen D. Disease Etiology and Outcomes After Atezolizumab Plus Bevacizumab in Hepatocellular Carcinoma: Post-Hoc Analysis of IMbrave150. *Gastroenterology* 2023; 165: 286-288

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382: 1894-1905

Finn RS, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, Xu R, Edeline J, Ryou B, RenZ, Cheng A, Galle PR, Kaneko S, Kumada H, Wang A, Mody K, Dubrovsky L, Siegel AB, Llovet J. LBA34 - Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2022; 33: 808-869

Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, Stikas CV, Gennari A, Vincenzi B, Openshaw MR, Silletta M, Pinter M, Cortellini A, Scotti L, D'Alessio A, Pinato DJ. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: A network meta-analysis of landmark phase III trials. *JHEP Rep* 2023; 5: 100702

Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Schirmacher P, Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236

gco.iarc.fr, 2022. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&cancers=11> (Zugriffsdatum: 07.02.2024)

Geißler M, Schlitt HJ, Tannapfel A. Hepatozelluläres Karzinom. In: Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme, 2021: 780-802

Haber PK, Puigvehí M, Castet F, Lourdasamy V, Montal R, Tabrizian P, Buckstein M, Kim E, Villanueva A, Schwartz M, Llovet JM. Evidence-Based Management of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (2002-2020). *Gastroenterology* 2021; 161: 879-898

Inada Y, Mizukoshi E, Seike T, Tamai T, Iida N, Kitahara M, Yamashita T, Arai K, Terashima T, Fushimi K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Characteristics of Immune Response to Tumor-Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2019; 69: 653-665

Jost-Brinkmann F, Demir M, Wree A, Luedde T, Loosen SH, Müller T, Tacke F, Roderburg C, Mohr R. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: Results from a German real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 1313-1325

Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jasssem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390

Mahn R, Glüer OA, Sadeghlar F, Möhring C, Zhou T, Anhalt T, Monin MB, Kania A, Glowka TR, Feldmann G, Brossart P, Kalff JC, Schmidt-Wolf IGH, Strassburg CP, Gonzalez-Carmona MA. First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Three-Armed Real-World Comparison. *J Hepatocell Carcinoma* 2024; 11: 81-94

Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JH, de Guevara LL, Papandreou C, Takayama T, Sanyal AJ, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Lencioni R. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016; 65: 1140-1147

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693-9

McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, Frizziero M, Pihlak R, Lamarca A, Tariq N, Valle JW, Hubner RA, Knox JJ, Amir E. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma-a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 105: 1-9

Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydlowska M, Gupta R, Qiu M, Deczkowska A, Weiner A, Müller F, Sinha A, Friebel E, Engleitner T, Lenggenhager D, Moncsek A, Heide D, Stirm K, Kosla J, Kotsiliti E, Leone V, Dudek M, Yousuf S, Inverso D, Singh I, Teijeiro A, Castet F, Montironi C, Haber PK, Tiniakos D, Bedossa P, Cockell S, Younes R, Vacca M, Marra F, Schattenberg JM, Allison M, Bugianesi E, Ratziu V, Pressiani T, D'Alessio A, Personeni N, Rimassa L, Daly AK, Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, Vogel A, Peck-Radosavljevic M, Hucke F, Finkelmeier F, Waidmann O, Trojan J, Schulze K, Wege H, Koch S, Weinmann A, Bueter M, Rössler F, Siebenhüner A, De Dosso S, Mallm JP, Umansky V, Jugold M, Luedde T, Schietinger A, Schirmacher P, Emu B, Augustin HG, Billeter A, Müller-Stich B, Kikuchi H, Duda DG, Kütting F, Waldschmidt DT, Ebert MP, Rahbari N, Mei HE, Schulz AR, Ringelhan M, Malek N, Spahn S, Bitzer M, Ruiz de Galarreta M, Lujambio A, Dufour JF, Marron TU, Kaseb A, Kudo M, Huang YH, Djouder N, Wolter K, Zender L, Marche PN, Decaens T, Pinato DJ, Rad R, Mertens JC, Weber A, Unger K, Meissner F, Roth S, Jilkova ZM, Claassen M, Anstee QM, Amit I, Knolle P, Becher B, Llovet JM, Heikenwalder M. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021; 592: 450-456

Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2012: 226-226

Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol*. 2022; 27: 100535.

Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, Hucke F, Finkelmeier F, Waidmann O, Himmelsbach V, Schulze K, von Felden J, Fründt TW, Stadler M, Heinzl H, Shmanko K, Spahn S, Radu P, Siebenhüner AR, Mertens JC, Rahbari NN, Kütting F, Waldschmidt DT, Ebert MP, Teufel A, De Dosso S, Pinato DJ, Pressiani T, Meischl T, Balcar L, Müller C, Mandorfer M, Reiberger T, Trauner M, Personeni N, Rimassa L, Bitzer M, Trojan J, Weinmann A, Wege H, Dufour JF, Peck-Radosavljevic M, Vogel A, Pinter M. Prognosis of

patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFTY score. *J Hepatol* 2022; 76: 353-363

Trautwein C, Zimmermann HW. Leberzirrhose. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. Referenz Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme, 2019: 750-762

Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, Nault JC, Neumann U, Ricke J, Sangro B, Schirmacher P, Verslype C, Zech CJ, Arnold D, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29: 238-255

Vogel A, Saborowski A, Hinrichs J, Ettrich TJ, Ehmer U, Martens UM, Mekolli A, De Toni E, Berg T, Geißler M, Maenz M, Kirstein M, Waldschmidt D. IMMUTACE: A biomarker-orientated, multi center phase II AIO study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2021; 32: 1283-1346

2. Veröffentlichung

First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Three-Armed Real-World Comparison

Robert Mahn^{1*}, Oscar André Glüer^{1*}, Farsaneh Sadeghlar¹, Christian Möhring¹, Taotao Zhou¹, Thomas Anhalt¹, Malte Benedikt Monin¹, Alexander Kania², Tim R Glowka², Georg Feldmann³, Peter Brossart³, Joerg C Kalff², Ingo GH Schmidt-Wolf⁴, Christian P Strassburg¹, Maria A Gonzalez-Carmona¹

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ²Department of Surgery, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ³Department of Internal Medicine III, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ⁴Department of Integrated Oncology CIO Bonn, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

*These authors contributed equally to this work

Correspondence: Maria A Gonzalez-Carmona, Department of Internal Medicine I, University Hospital of Bonn, Venusberg-Campus 1, Bonn, 53127, Germany, Tel +49 228 287 15216, Fax +49 228 287 14322, Email maria.gonzalez-carmona@ukbonn.de

Background and Aim: There are several existing systemic 1st-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), including atezolizumab/bevacizumab (Atez/Bev), sorafenib and lenvatinib. This study aims to compare the effectiveness of these three 1st-line systemic treatments in a real-world setting for HCC, focusing on specific patient subgroups analysis.

Methods: A total of 177 patients with advanced HCC treated with Atez/Bev (n = 38), lenvatinib (n = 21) or sorafenib (n = 118) as 1st line systemic therapy were retrospectively analyzed and compared. Primary endpoints included objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and 15-month overall survival (15-mo OS). Subgroups regarding liver function, etiology, previous therapy and toxicity were analyzed.

Results: Atez/Bev demonstrated significantly longer median 15-month OS with 15.03 months compared to sorafenib with 9.43 months (p = 0.04) and lenvatinib with 8.93 months (p = 0.05). Similarly, it had highest ORR of 31.6% and longest median PFS with 7.97 months, independent of etiology. However, significant superiority was observed only compared to sorafenib (ORR: 4.2% (p < 0.001); PFS: 4.57 months (p = 0.03)), but not comparing to lenvatinib (ORR: 28.6% (p = 0.87); PFS: 3.77 months (p = 0.10)). Atez/Bev also resulted in the longest PFS in patients with Child-Pugh A and ALBI 1 score and interestingly in those previously treated with SIRT. Contrary, sorafenib was non inferior in patients with impaired liver function.

Conclusion: Atez/Bev achieved longest median PFS and 15-mo OS independent of etiology and particularly in patients with stable liver function or prior SIRT treatment. Regarding therapy response lenvatinib was non-inferior to Atez/Bev. Finally, sorafenib seemed to perform best for patients with deteriorated liver function.

Keywords: HCC, first-line therapy, subgroups

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer type worldwide and fourth leading cause of cancer death.¹ The most important risk factor is liver cirrhosis. As clinical symptoms present late, it is mostly diagnosed at an advanced stage. Often a curative therapy is not possible anymore.

Palliative therapy of primary non resectable hepatocellular carcinoma follows according to the Barcelona classification (BCLC). In case of a macrovascular vessel-infiltration and/or extrahepatic metastases (BCLC C) without indication for local-interventional therapies or progressive disease after local therapies, a systemic therapy is the standard care. Sorafenib, a tyrosine-kinase inhibitor, first demonstrated a survival benefit in the 2007 published SHARP Study with an overall survival of 10.7 months, extending the progression-free survival to 5.5 months which was 2.7 months longer than

placebo treatment.² In 2018 lenvatinib, another tyrosine-kinase-inhibitor, showed a non-inferiority in overall survival compared to sorafenib in the REFLECT-Study (13.6 vs 12.3 months) and a significant prolongation of PFS (7.4 vs 3.7 months), leading to approval of lenvatinib for equal use as sorafenib in first-line palliative treatment.³ In 2020 the use of the PD-L1-inhibitor atezolizumab in combination with the VEGF-inhibitor bevacizumab was also approved as a new first-line therapy for advanced HCC. The Phase III IMbrave150-Study demonstrated significant increase of median overall survival, which was not reached in the observation period and progression-free survival (6.8 vs 4.3 months) compared to sorafenib.⁴ Most recently, a combined immune checkpoint inhibition with tremelimumab (Anti-CTLA-4) and durvalumab (Anti-PD-L1) was also approved as a further systemic first-line therapy after displaying superiority over sorafenib in the Phase III randomized HIMALAYA trial.^{5,6}

Those prospective trials excluded patients with impaired liver function like Child-Pugh B and patients with reduced ECOG, which raises questions about efficacy of systemic therapy for these patients. While there is real-world data comparing Atez/Bev with sorafenib and lenvatinib separately, a comparative study of all three first-line therapies within a single cohort is missing.⁷

The development of immune checkpoint inhibitors for treatment of advanced HCC unfolds new opportunities and raises questions regarding real-world performance and which individual patient characteristics and pre-treatments influence the outcome.^{8–11}

This retrospective single-center study aims to fill this gap, comparing these three palliative therapies in an unselected real-world cohort of patients with advanced HCC, also within selected subgroups, regarding liver function, etiology and previous therapy; to figure out who is doing well with which therapy.

Patients & Methods

Patients

Patients were selected out of a database of approximately 1000 patients with HCC treated at the Comprehensive Cancer Center (CIO Bonn) of the University Hospital of Bonn, Germany between 2004 and 2022. We considered for inclusion patients diagnosed with HCC who had no previous systemic therapies and were either ineligible for further surgery or locoregional therapies.

According to these criteria 177 patients were eligible for inclusion. Of these, 118 received systemic treatment with sorafenib, 21 with lenvatinib and 38 with atezolizumab plus bevacizumab (Atez/Bev).

Study Design

This is a single-center, retrospective study analyzing a real-world and unselected cohort of patients with advanced HCC, who had not previously undergone systemic chemotherapy. Patients receiving either sorafenib, lenvatinib, or atezolizumab in combination with bevacizumab as first-line therapy were analyzed and compared. Initial analysis involved a global comparison of all groups, followed by separate comparative evaluations of the Atez/Bev group against both

Table I Baseline Parameters

Variable	All (n=177)	Sorafenib (n=118)	Lenvatinib (n=21)	Atez/Bev (n=38)	Global p-value	p-value Sorafenib vs Atez/Bev	p-value Lenvatinib vs Atez/Bev
Age	66 (58–73)	66 (58–72)	67 (61–73)	68 (59–74)	0.679		
Male	136 (76.8%)	94 (79.7%)	12 (57.1%)	30 (78.9%)	0.075		
BMI	26 (23–30)	26 (23–29)	26 (24–30)	27 (24–30)	0.985		
Weight	81 (72–95)	80 (74–95)	75 (72–100)	84 (71–95)	0.641		
ECOG					0.510		
0/1	133 (75.1%)	82 (69.5%)	17 (80.9%)	34 (89.5%)			
≥2	44 (24.9%)	36 (30.5%)	4 (19.0%)	4 (10.5%)			

(Continued)

Table 1 (Continued).

Variable	All (n=177)	Sorafenib (n=118)	Lenvatinib (n=21)	Atez/Bev (n=38)	Global p-value	p-value Sorafenib vs Atez/Bev	p-value Lenvatinib vs Atez/Bev
Child-Pugh-Class					0.028	0.025	1.000
A	109 (61.6%)	63 (53.4%)	16 (76.2%)	30 (78.9%)			
B/C	60 (33.9%)	47 (39.8%)	5 (23.8%)	8 (21.1%)			
Unknown	8 (4.5%)	8 (6.8%)	0	0			
Etiology							
Presence of Cirrhosis	150 (84.8%)	104 (88.1%)	18 (85.7%)	28 (73.7%)	0.099		
Alcohol	42 (23.7%)	29 (24.6%)	9 (42.9%)	4 (10.5%)	0.019	0.096	0.012
HBV	30 (17.0%)	19 (16.1%)	2 (9.5%)	9 (23.7%)	0.351		
HCV	47 (26.6%)	37 (31.4%)	3 (14.3%)	7 (18.4%)	0.118		
NASH	31 (17.5%)	11 (9.3%)	9 (42.9%)	11 (29.0%)	0.000	0.009	0.426
Other	38 (21.5%)	30 (25.4%)	3 (14.3%)	5 (13.2%)	0.194		
BCLC					0.000	0.002	<0.001
B	38 (21.5%)	21 (17.8%)	0	17 (44.7%)			
C	138 (78.0%)	96 (81.4%)	21 (100.0%)	21 (55.3%)			
D	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	0			
Macrovascular invasion of main vessel	51 (28.8%)	28 (23.7%)	10 (47.6%)	13 (34.2%)	0.359		
Extrahepatic Metastases	91 (51.4%)	62 (52.5%)	15 (71.4%)	14 (36.8%)	0.041	0.092	0.022
Maximal size of intrahepatic tumor: cm	6 (3–9)	6 (4–9)	6 (4–8)	5 (3–8)	0.629		
Grading					0.299		
1	14 (7.9%)	11 (9.3%)	0	3 (7.9%)			
2	67 (37.8%)	42 (35.6%)	10 (47.6%)	15 (39.5%)			
3	21 (11.9%)	12 (10.2%)	4 (19.0%)	5 (13.2%)			
MELD-Score	8 (7–11)	9 (7–12)	7 (6–8)	8 (8–10)	0.010	0.267	0.030
ALBI-Score					0.007	0.009	1.000
1	49 (27.7%)	24 (20.3%)	8 (38.1%)	17 (44.7%)			
2	84 (47.5%)	57 (48.3%)	11 (52.4%)	16 (42.1%)			
3	33 (18.6%)	27 (22.9%)	1 (4.8%)	5 (13.2%)			
Crafty-Score					0.027	0.017	0.027
0	69 (39.0%)	39 (33.1%)	7 (33.3%)	23 (60.5%)			
1	73 (41.2%)	49 (41.5%)	14 (66.7%)	10 (26.3%)			
2	5 (2.8%)	4 (3.4%)	0	1 (2.6%)			
AFP-values	84 (10–1980)	173 (12–2389)	140 (13–5061)	26 (6–402)	0.173		
AFP >400ng/mL	69 (40.8%)	50 (44.2%)	10 (47.6%)	9 (25.7%)	0.121		
Previous therapies							
Surgery	52 (29.4%)	32 (27.1%)	10 (47.6%)	10 (26.3%)	0.149		
RFA/MWA/HIFU	14 (7.9%)	5 (4.2%)	2 (9.5%)	7 (18.4%)	0.019	0.019	0.611
SIRT	39 (22.0%)	23 (19.5%)	1 (4.8%)	15 (39.5%)	0.005	0.026	0.006
TACE	68 (38.4%)	45 (38.1%)	11 (52.4%)	12 (31.6%)	0.291		
Transplantation	4 (2.3%)	3 (2.5%)	1 (4.8%)	0	0.471		
TIPS	13 (7.3%)	10 (8.5%)	1 (4.8%)	2 (5.3%)	0.717		
Treated varices at baseline	71 (40.1%)	52 (44.1%)	5 (23.8%)	14 (36.8%)	0.198		
Second Line Therapy							
Systemic Second-Line	48 (27.1%)	26 (22.0%)	12 (57.1%)	10 (26.3%)	<0.001	0.001	0.627

Notes: Numerical data are presented as median with range in parenthesis. Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parenthesis.
Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBV, hepatitis B; HCV, hepatitis C; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; RFA, Radiofrequency Ablation; MWA, microwave ablation; HIFU, high-intensity focused ultrasound; SIRT, selective internal radiation therapy; TACE, transarterial chemoembolization; TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

sorafenib and lenvatinib groups individually. Baseline parameters (refer to Table 1) were recorded prior therapy start. Patients who were lost to follow-up were censored at the date of their last known follow-up.

To ensure comparability among the groups, we restricted the timeframe for OS and PFS to 15 months post initiation of therapy, given the relatively recent introduction of atezolizumab plus bevacizumab in comparison to other drugs. Diagnosis was confirmed either through radiologic imaging, which included computed tomography or magnetic resonance imaging (70 patients), or via histological evaluation (107 patients). Tumor staging was determined based on radiologic imaging according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Any adverse events that occurred during first-line therapy were documented, and severity was defined by CTCAE version 5.0. Ethical approval for this retrospective study and waiver of consent for participation in the study for all patients/using patient details was granted by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Bonn (No. 341/17). All research was conducted in accordance with both the Declarations of Helsinki and Istanbul. Written consent for therapy was given in writing by all subjects. If patient was alive, they gave written consent for this retrospective analysis.

Therapy Decision

Therapeutic options were discussed in our interdisciplinary tumour conference at a high-volume liver cancer center. Generally, patients were considered inoperable because of advanced stage of their disease and/or associated with impaired liver function, severe comorbidities, or a low performance status. Patients who were not suitable candidates for surgery were initially considered for local therapies, such as transarterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation (RFA), or selective internal radiation therapy (SIRT), according with the standard guidelines of the European Society of Medical Oncology (ESMO), the European Association for the Study of the Liver (EASL) and German standard guidelines for HCC.^{12,13} Before 2018, sorafenib was the only available systemic treatment. However, with the approval of additional therapeutic options, patients were treated according to the most suitable drug based on their comorbidities and liver function. These drugs included sorafenib, lenvatinib, or atezolizumab in combination with bevacizumab in the first line therapy, and additional cabozantinib, regorafenib or ramucirumab in further lines of therapy. Moreover, nivolumab or pembrolizumab were use as off-level uses in further lines of therapy when standard treatment options had been exhausted in further lines of therapy. Each therapeutic decision was made in agreement with the individual patient, taking into account their preferences and potential treatment toxicity.

Statistical Analysis

Patient data were retrieved from the electronic in-house patient database (AGFA HealthCare ORBIS) and organized and pseudonymized in a database before statistical analysis.

The Kruskal–Wallis equality of populations rank test was used to compare the three subgroups. For comparisons involving only two groups, the two-sample exact Wilcoxon rank-sum test and the two-sample test of proportions were utilized. The Fisher's exact test was used for the statistical analysis of response rates.

Numerical data are presented as median with range in parentheses, unless otherwise indicated. Categorical data are presented as absolute frequency with relative frequency in parenthesis, unless otherwise indicated. Hazard ratios were only calculated with simple Cox regression analysis using univariate time-to-event-analysis, as according to Babyak the *n* in the subgroups was too small for a resilient multivariate analysis.¹⁴ This approach was also used to identify independent predictors.

Survival was compared by Log rank test and transcribed into Kaplan–Meier diagrams. P-values are presenting the global comparison, unless otherwise specified. P-values ≤ 0.05 were considered statistically significant. Sorafenib and lenvatinib were compared with the atezolizumab/bevacizumab subgroup in the case of significant global tests in baseline and generally in survival comparisons. All statistical analyses were performed using STATA Statistics/Data analysis versions 16.1 and 17.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

Results

Baseline Characteristics

Baseline characteristics are presented in Table 1. Analyzing all patients of our cohort, 150 patients (84.8%) had a cirrhosis, as an etiology we could identify alcohol in 42 patients (23.7%), hepatitis B in 30 patients (17%), hepatitis C in 47 patients (26.6%) and NASH in 31 patients (17.5%). A total of 109 patients (61.6%) had Child-Pugh-Class A, 108 patients (61.0%) had an ECOG status of 1 or 2. Further, 138 patients (78.0%) were classified as BCLC C, and 38 patients (21.5%) as BCLC B. The median maximal tumor size was 6 cm. Elevated AFP levels (≥ 400 ng/mL) were observed in 69 patients (40.8%) at the beginning of 1st-line treatment. Histological analysis of 102 patients revealed 67 patients (37.8%) with moderately differentiated tumor grade 2 and 21 patients (11.9%) with poorly differentiated tumor grade 3. Among the patients, 52 patients (29.4%) previously underwent surgery, 14 patients (7.9%) received ablative therapies, such as RFA, MWA or HIFU, 39 (22%) patients were treated with SIRT, 68 (38.4%) patients had undergone TACE, and four patients (2.3%) had a transplantation as previous therapy. Of notice, some patients exhibited multiple etiologies or multiple prior therapies.

Comparing liver function based on Child-Pugh-Class among all three groups, the sorafenib group displayed statistically significant poorer liver function with 47 patients (39.8%) having a Child-Pugh-Class B/C, compared to the Atez/Bev group with 8 patients (21.1%) with Child-Pugh B/C ($p = 0.03$). By contrast, the median MELD-Score of the Atez/Bev patients (8) was statistically significantly higher than that of the lenvatinib group (7) ($p = 0.03$). Significant differences in the ALBI-Score were observed between the sorafenib and Atez/Bev groups, particularly when comparing ALBI Score = 1 (sorafenib group: 24 patients (20.3%); Atez/Bev group: 17 patients (44.7%)). Regarding tumor stage, a significant difference was noted in the BCLC stage between the Atez/Bev and lenvatinib groups ($p = 0.02$), with all patients in the lenvatinib group classified as BCLC C. Again, there was a statistically significant difference between the Atez/Bev and sorafenib groups in BCLC stage ($p = 0.002$). The prevalence of metastatic disease differed significantly among the Atez/Bev group (36.8%) and the lenvatinib group (71.4%), with less frequent metastasis observed in the Atez/Bev group ($p = 0.02$). A significantly higher number of patients in the Atez/Bev group had undergone previous local therapies such as RFA/MWA and SIRT compared to the lenvatinib group. No significant differences were observed between the three groups regarding other baseline parameters like AFP, and other previous therapies such as surgery or treated varices.

Efficacy of Atezolizumab/Bevacizumab Compared to Sorafenib or Lenvatinib

Response rates are presented in Table 2. A statistically significant difference was observed when comparing the response across the three patient groups. The highest ORR was achieved in the Atez/Bev group with 31.6%, followed by the lenvatinib group with 28.6% and the sorafenib group with 4.2%. There was a statistically significant difference between Atez/Bev and sorafenib ($p < 0.0001$), but not between Atez/Bev and lenvatinib ($p = 0.87$). Of note, the only patient who achieved complete response in our trial was from the Atez/Bev group (2.6%). Rates for the disease control (DCR) are

Table 2 Response Rates

Response	Sorafenib Group	Lenvatinib Group	Atez/Bev Group	Global p-value	p-value Sorafenib vs Atez/Bev	p-value Lenvatinib vs Atez/Bev
Complete response	0	0	1 (2.6%)	<0.001	0.077	0.453
Partial response	5 (4.2%)	6 (28.6%)	11 (28.9%)	<0.001	<0.001	0.976
Stable disease	18 (15.3%)	3 (14.3%)	9 (23.7%)	<0.001	0.232	0.391
Progressive disease	79 (66.9%)	9 (42.9%)	17 (44.7%)	<0.001	0.014	0.889
Objective response rate	5 (4.2%)	6 (28.6%)	12 (31.6%)	<0.001	<0.001	0.870
Disease control rate	23 (19.5%)	9 (42.9%)	21 (55.3%)	<0.001	<0.001	0.779

Note: Data are presented as absolute frequency with relative frequency in parenthesis.

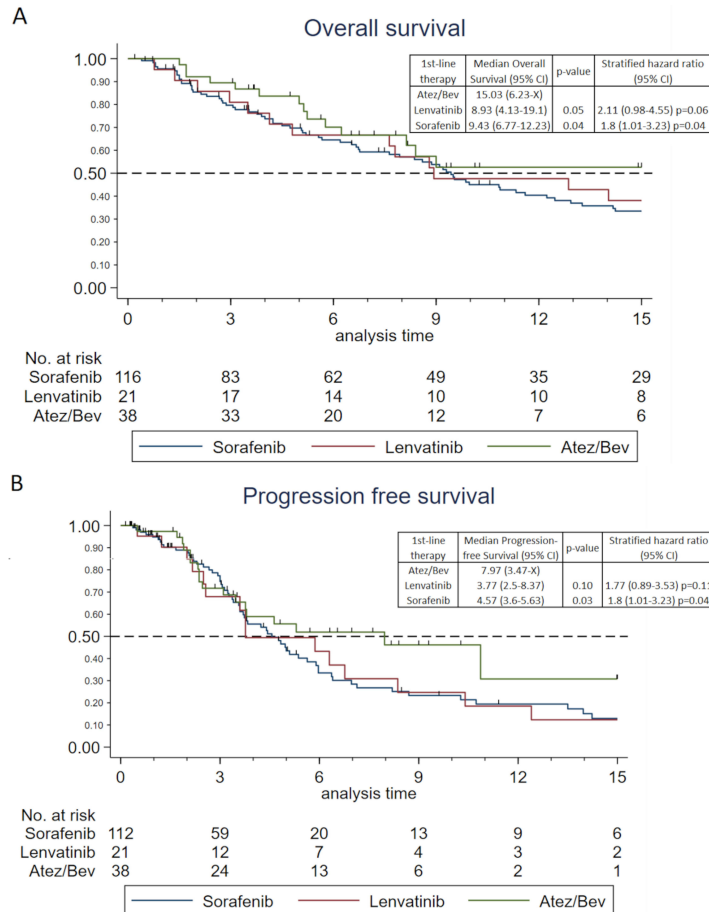


Figure 1 "Overall and progression free survival" (A) Kaplan-Meier graph of overall survival: $p=0.088$ (Log rank test) (B) Kaplan-Meier graph of progression free survival: $p=0.075$ (Log rank test). Global p -values are shown. Tick marks indicate censored data.

also best for Atez/Bev (55.3%), followed by lenvatinib (42.9%) and sorafenib (19.5%) with statistically significant difference for Atez/Bev against sorafenib ($p < 0.0001$) but not against lenvatinib ($p = 0.78$).

Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) are depicted in Figure 1. No significant global difference was observed for the 15-month OS across all three therapies ($p = 0.09$). However, Atez/Bev demonstrated superior 15-month OS compared to the other groups. The longest median 15-month OS [15.03 months (95% CI: 6.23-x)] was achieved with Atez/Bev, presenting a statistically significant difference when compared with sorafenib [9.43 months (95% CI: 6.77–12.23), $p=0.04$] and lenvatinib [8.93 months (95% CI: 4.13–19.1), $p = 0.05$], the latter having the shortest median 15-month OS.

Global PFS was not statistically significant either ($p = 0.08$). However, Atez/Bev was also significantly superior to sorafenib ($p = 0.03$) but not to lenvatinib ($p = 0.10$). The Atez/Bev group also had the longest median PFS time at 7.97

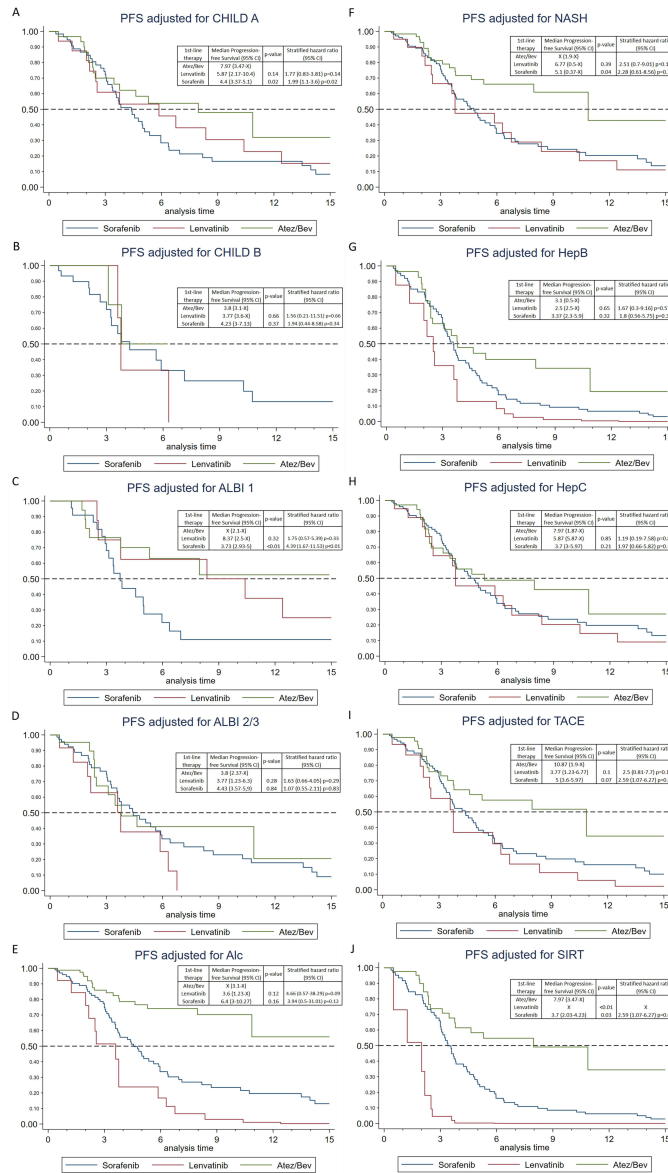


Figure 2 Progression free survival for different subgroups (A) CHILDA; (B) CHILDB; (C) ALBI 1; (D) ALBI 2/3; (E) Alc, Alcohol; (F) NASH, non-alcoholic steatohepatitis; (G) HepB, hepatitis B; (H) HepC, hepatitis C; (I) TACE, transarterial chemoembolization; (J) SIRT, selective internal radiation therapy; (A-J), each Log rank test, CI: confidence interval) p-values and hazard ratios are for direct comparison to Atez/Bev.

months (95% CI: 3.47-x). The median PFS of the sorafenib group was 4.57 months (95% CI: 3.6–5.63), while the lenvatinib group reported the shortest median PFS at 3.77 months (95% CI: 2.5–8.37).

Subgroup Analysis

The results of the subgroup analysis for Progression-Free Survival (PFS) are presented in Figure 2. Overall, PFS was not statistically significant either for Child-Pugh Class A ($p = 0.06$) or for Child-Pugh Class B ($p = 0.68$) comparing all three groups of therapy. Upon individual comparison, the data reveal that Atez/Bev yields again a significantly longer median PFS, particularly with better liver function when compared against sorafenib for Child-Pugh Class A [7.97 months for Atez/Bev (95% CI: 3.47-x) versus 4.4 months for sorafenib (95% CI: 3.37–5.1), $p = 0.02$]. However, this comparison was not significant against lenvatinib [Child-Pugh A: 5.87 months (95% CI: 2.17–10.4), $p = 0.14$]. Individual comparisons for Child-Pugh B were also not statistically significant and all therapies performed worse than with Child-Pugh A. Yet, for Child-Pugh B, sorafenib showed a slightly longer median PFS with 4.23 months (95% CI: 3–7.13), compared to lenvatinib (3.77 months (95% CI: 3.6-x)) and Atez/Bev (3.8 months (95% CI: 3.1-x)).

Interestingly, regarding ALBI score global comparison was statistically significant ($p = 0.004$) for ALBI Grade 1, but not for ALBI Grades 2/3 ($p = 0.49$). Moreover, the individual comparison of patients with ALBI Grade 1 showed a statistically significant superiority of Atez/Bev over sorafenib in terms of PFS [PFS not reached within 15 months for 50% in Atez/Bev (95% CI: 2.1-x) versus sorafenib: 3.73 months (95% CI: 2.93-x), $p = 0.001$]. However, this superiority was not observed when compared to lenvatinib [ALBI 1: 4.69 months (95% CI: 2.5-x), $p = 0.32$]. Direct comparisons among patients presenting ALBI Grades 2/3 when starting first-line therapy were not statistically significant. Again, in this group, we observed a general decrease in PFS for all treatments. However, sorafenib showed a slight increase in PFS to 4.43 months (95% CI: 3.57–5.9) compared to lenvatinib with 3.77 months (95% CI: 1.23–6.3) and Atez/Bev 3.8 months (95% CI: 2.37-x).

We also examined the PFS across different etiologies. Global and individual comparison revealed no statistically significant difference for all etiologies among the groups, nevertheless the longest PFS was consistently observed in the Atez/Bev group, including the group of NASH patients.

Among all prior local therapies, only Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) demonstrated a statistically significant difference between the groups ($p = 0.004$). In this subgroup, Atez/Bev had the longest PFS (7.97 months) compared to the other groups, which was statistically significant against sorafenib (3.7 months, $p = 0.03$) and lenvatinib ($p < 0.001$). Previous Transarterial Chemoembolization (TACE) also extended the median PFS to 10.87 months, albeit not statistically significant to the other groups.

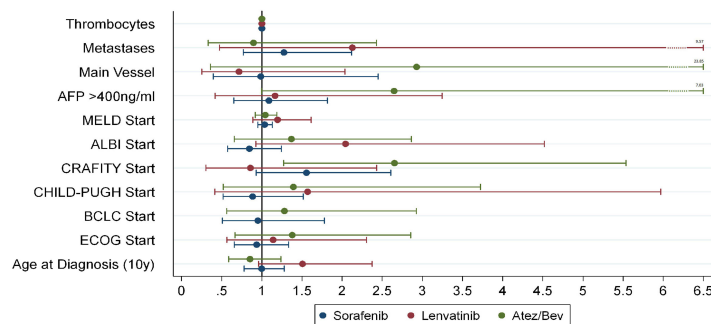


Figure 3 Hazard ratios of individual parameters regarding PFS prediction depicted with 95% confidence intervals after using the Cox-proportional hazards model. Values >1 indicate a bad influence on PFS with higher grade of the parameter. Exception are the thrombocytes with lower values increasing the hazard ratio. Age is grouped in 10-year steps for better representability. Main vessel means macroscopic main vessel infiltration. (Cox Regression).

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Univariate Analysis

Univariate analysis of baseline characteristics was performed to identify significant predictors for progression free survival (PFS). Results are displayed in [Figure 3](#).

The univariate time-to-event analysis showed a statistically significant correlation between PFS and therapy decision regarding Atez/Bev versus sorafenib (HR: 0.57; [95% CI: 0.34–0.97]; $p = 0.04$) during the observation period. However, no statistically significant difference was noted against lenvatinib, although Atez/Bev versus lenvatinib also demonstrated a reduced hazard ratio (HR: 0.56; [95% CI: 0.28–1.12]; $p = 0.10$).

Looking at selected baseline parameters without time limit, the only statistically significant identified predictor of PFS was the CRAFTY-Score, exclusively for Atez/Bev (HR: 2.65; 95% CI: 1.27–5.54; $p = 0.01$). The other analyzed parameters showed no statistically significant difference. Nonetheless, metastases exhibited the highest HR for lenvatinib, reaching with the 95% CI up to 9.57, and main vessel infiltration for Atez/Bev, increasing the 95% CI up to 23.85, along with higher Alpha-Fetoprotein (AFP) values, raising the 95% CI up to 7.03. Furthermore, in comparison, lenvatinib manifested the highest 95% CI values with decreasing liver function, as determined by Child-Pugh Class, MELD Score, and ALBI Grade.

Feasibility and Toxicity

The distribution of adverse events is presented in [Table 3](#). Treatment-related grade 3 or higher adverse events occurred in 63 patients (53.4%) of the sorafenib group, in 5 patients (23.8%) of the lenvatinib group and in 7 patients (18.4%) of the Atez/Bev group. Atezolizumab plus bevacizumab showed the lowest overall rate of adverse events but had the highest

Table 3 Frequency of Adverse Events

Adverse Events	Sorafenib		Lenvatinib		Atez/Bev	
	(N=118)		(N=21)		(N=38)	
	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade
Number (Percent)						
Pulmonary embolism	0	0	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0
Hypertension	3 (2.5%)	3 (2.5%)	0	6 (28.6%)	0	2 (5.3%)
Fatigue	22 (18.6%)	26 (22%)	1 (4.8%)	11 (52.4%)	0	1 (2.6%)
Dyspnea	11 (9.3%)	11 (9.3%)	0	1 (4.8%)	0	1 (2.6%)
Rash/Pruritus	10 (8.5%)	10 (8.5%)	0	1 (4.8%)	0	1 (2.6%)
Mucositis	5 (4.2%)	5 (4.2%)	1 (4.8%)	4 (19%)	0	0
Colitis	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (5.3%)
Cardiotoxicity	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (4.8%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Diarrhea	12 (10.2%)	15 (12.7%)	1 (4.8%)	4 (19%)	0	0
Anemia	9 (7.6%)	9 (7.6%)	0	0	0	5 (13.2%)
Hand-Feet-Syndrome	13 (11%)	14 (11.9%)	0	0	0	0
INR elevation	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0
Nausea/Emesis	21 (17.8%)	24 (20.3%)	0	2 (9.5%)	2 (5.3%)	2 (5.3%)
irAE	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (5.3%)
Weight/appetite loss	6 (5.1%)	8 (6.8%)	0	7 (33.3%)	0	0
Proteinuria	0	0	0	2 (9.5%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
GIT-Bleeding	3 (2.5%)	3 (2.5%)	0	1 (4.8%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Nosebleeds	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0
Keratosis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0

Notes: We summarized urinary tract infections, pneumonias, fever and all other infections as infections; encephalopathy, dizziness, tremor, epileptic attacks and paresthesias as neurological AEs (Data are presented as absolute frequency with relative frequency in parenthesis.).
Abbreviations: IrE AE, Immune related adverse events; GIT-Bleeding, gastrointestinal bleeding.

rate of immune related adverse events. Two patients (5.3%) experienced severe immune-related AEs; one developed an autoimmune hepatitis and the other experienced corneal transplant rejection. Additionally, Grade 3 or higher colitis was observed in two patients (5.3%). The most common severe AEs in the sorafenib group were fatigue with 22 patients (18.6%) and nausea/emesis with 21 patients (17.8%). In the lenvatinib group the most common severe AE was pulmonary embolism in two patients (9.5%).

Discussion

In a real-world context, our study indicates that atezolizumab/bevacizumab (Atez/Bev) offers the best option for treating unresectable hepatocellular carcinoma independent of etiology, displaying the highest median Progression-Free Survival (PFS) and 15-month Overall Survival (OS), as well as the best objective response rate (ORR) particularly in patients with stable liver function or those who received prior Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). Interestingly, lenvatinib proved to be non-inferior to Atez/Bev in terms of therapy response and PFS. Furthermore, sorafenib showed remarkable efficacy in patients with deteriorated liver function. Our data also underscored the predictive utility of the CRAFITY score for immunotherapy since it only worked for the Atez/Bev group.

This study emerges within a clinical landscape where the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma has long been constrained to a single first-line treatment option, sorafenib.² However, with the approval of further therapies, such as lenvatinib and atezolizumab/bevacizumab, the treatment landscape has highly expanded.^{3,4} Despite this progression, to our knowledge, real-world data comparing these three drugs in one cohort are missing. Moreover, the recent approval of tremelimumab/durvalumab offers a direction for further analysis of the comparative role of systemic therapies in patients with advanced HCC in a real-world setting.⁵ Furthermore, there are no randomized studies directly comparing lenvatinib vs immune checkpoint inhibitors and it is not expected that such a prospective trial will be performed. Therefore, our study aims to bridge this gap by comparing atezolizumab/bevacizumab to lenvatinib and to sorafenib and determining which patients might best benefit from each therapy, taking into account their individual condition and history, aiming for optimal patient outcomes.

Major prospective phase III clinical trials often excluded patients with deteriorated liver function and main vessel tumor infiltration, leading to uncertainty about the best treatment for these patients.^{2-5,15} Corresponding only 61.6% of our sorafenib cohort would have met the inclusion criteria for the SHARP-Study.² Only 47.6% of our lenvatinib group would have met the inclusion criteria of the REFLECT-Study and 71.5% of the Atez/Bev group those of the IMBrave150 trial.^{3,4} Despite these exclusions, our real-world data shows comparable or even better outcomes in terms of tumor response.¹⁶ However, overall survival and progression-free survival were generally inferior to the phase III trials, likely due to the high proportion of patients in our study who would have been excluded from these trials.

Among the three groups of our cohort, the percentage of patients with Child-Pugh B/C status treated with atezolizumab/bevacizumab was similar to that with lenvatinib, while the sorafenib group had significantly more Child-Pugh B/C patients. There was no significant difference in the rate of patients with AFP ≥ 400 ng/mL between the groups, and no significant difference in the reception of second-line therapy between the atezolizumab/bevacizumab and lenvatinib groups. In terms of efficacy among the three groups, atezolizumab/bevacizumab demonstrated the highest efficacy in our study, especially for tumor shrinkage. It outperformed lenvatinib significantly in terms of overall survival and was statistically superior to sorafenib in terms of OS, PFS and ORR, reflecting the findings of the IMBrave trial. Overall, our sorafenib group showed less efficacy than in the REFLECT and IMBrave studies, possibly attributed to the less favorable patient collective in terms of liver function but also to the lack of treatment alternatives prior to 2018. Lenvatinib, while mostly statistically non-inferior to atezolizumab/bevacizumab, showed the worst median overall survival and progression-free survival, likely due to the bad patient collective and its small cohort size. Only for OS Atez/Bev could also outperform lenvatinib significantly. These results are also underpinned by our univariate time to event analysis, which showed significant reduced hazard ratios for Atez/Bev compared to sorafenib but not for lenvatinib (Atez/Bev vs sorafenib: HR: 0.57, $p = 0.03$; vs lenvatinib: HR: 0.56, $p = 0.10$).

The fact that there has been no prospective randomized clinical trial comparing atezolizumab/bevacizumab (Atez/Bev) and lenvatinib to date underscores the relevance of our real-world findings. It is worth mentioning that a large meta-analysis comparing the most relevant phase III trials demonstrated the longest overall survival (OS) for the combination

of immune checkpoint inhibitor with anti-VEGF (vascular endothelial growth factor), such as Atez/Bev.¹⁷ However, there was no statistically significant difference in objective response rate (ORR), OS, and progression-free survival (PFS) compared to lenvatinib, aligning with our study results. They also presented results of the LEAP-002 trial involving lenvatinib plus pembrolizumab showing the longest PFS of all phase III trials with another prolongation of OS around 2 months compared to the IMbrave-150 trial with slightly worse ORR.¹⁸ Although this study did not meet the predefined statistical significance, it reinforces the role of lenvatinib as a first-line treatment. These findings further highlight the efficacy of both Atez/Bev and lenvatinib for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in the first-line therapy and are in line with the outcomes in our real-world cohort of patients.

A distinctive feature of our study is the comparison of Atez/Bev to lenvatinib and sorafenib in one unselected cohort. Our findings gain credibility when compared to other real-world studies. For instance, the first meta-analysis of retrospective studies comparing Atez/Bev with lenvatinib found no statistically significant difference in treatment efficacy, mirroring our results, except for OS, which was significantly higher for Atez/Bev in our study.¹⁹ This study also noted that Atez/Bev performs less effectively in real-world situations than in phase III trials, a finding consistent with ours.

In contrast to our study, another recent German retrospective real-world study compared Atez/Bev (n = 100) to a combined group of sorafenib (n = 43) and lenvatinib (n = 37) without differentiating between the two, resulting in the statistically significant superiority of Atez/Bev over tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in terms of ORR, OS and PFS.²⁰ Despite a slightly higher number of BCLC C stage patients in their Atez/Bev group and fewer Child-Pugh class B and BCLC stage C patients in their TKI group, their patient collective was quite similar to ours in terms of baseline parameters, and the results were comparable. Hence, their findings reinforce ours, as Atez/Bev outperformed other groups in terms of ORR, OS, and PFS, and OS, just like PFS, decreased with worsening liver function.

In our subgroup analysis, we compared the progression-free survival (PFS) of patients, accounting for liver function, etiology, or previous local treatment. All therapies exhibited longer PFS with improved liver function at the beginning of the treatment, but in comparison, sorafenib was inferior to the other drugs. However, sorafenib was not inferior for patients with decreased liver function when compared to the other groups, showing even the longest PFS in these patients. In this context, we also wish to highlight the results of the univariate time-to-event analysis for PFS in patients treated with sorafenib. Although the median hazard ratio (HR) was <1 for higher Child-Pugh and ALBI scores, these results were not statistically significant. This observation aligns with the results of large cohort studies, such as the GIDEON study, which demonstrated that sorafenib is a valid treatment option for patients with impaired liver function.^{21,22}

The selection of patients for immunotherapy, particularly based on etiology, is controversially discussed to date. The above mentioned meta-analysis comparing Atez/Bev with lenvatinib stated that Atez/Bev is more favorable for HCC caused by viral hepatitis, whereas lenvatinib is more favorable for patients with Child-Pugh class B and non-viral etiologies, such as NASH.¹⁹ In contrast, we observed no relevant influence on the PFS in patients treated with Atez/Bev across different etiologies, but the shortest PFS was observed in patients with hepatitis B, aligning with the latest published posthoc analysis of IMbrave150 study.²³ Nevertheless, the study shows a disease control rate of 72.8% for patients with hepatitis B. In our cohort of patients, we observed high efficacy of Atez/Bev especially for non-viral HCC such as NASH, as we recorded the longest PFS compared to the other treatments. Thus, the benefit of Atez/Bev for HCC with NASH etiology remains contentious. Some studies suggest a diminished efficacy of immunotherapy in this patient group, potentially due to deviant T-cell activation associated with NASH, leading to lower responsiveness and consequently, no survival benefit for Atez/Bev in NASH patients.^{19,24-26} Interestingly, these findings have not been corroborated in recent phase III trials, such as the HIMALAYA and LEAP-002 studies, nor in other retrospective real-world studies we previously mentioned.^{4,18,20}

Given that the meta-analysis did not evaluate prior local therapies at all and the other German study merely recorded but did not differentiate them, we aimed to analyze deeper on the influence of prior local therapies on the outcome of first-line therapies. We found that previous therapies could indeed impact therapy outcomes. Particularly, Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) exhibited a statistically significant longer PFS with Atezolizumab/Bevacizumab (Atez/Bev), probably due to its enhancement of activated CD8+ T-cell presence within the tumor microenvironment,

which augments the effects of Atez/Bev.²⁷ However, as we only had one patient in the lenvatinib group who received SIRT, a reliable comparison is not feasible. The NASIR-HCC Phase II trial also showed convincing results regarding the combination of SIRT with immunotherapy.²⁸ Similarly, the abstract publication of the ongoing IMMUTACE phase II trial shows a favorable impact on the Overall Response Rate (ORR) with Transarterial Chemoembolization (TACE) prior to immunotherapy.²⁹ In our study, we observed the longest PFS in patients from the TACE subgroup who were treated with Atez/Bev, although this difference was not statistically significant. The effects of local therapies could provide intriguing directions for further evaluations in the context of individual therapy decisions. Several studies to evaluate sequential or additive immune checkpoint inhibitors with SIRT or TACE are already ongoing and will reveal the role of local therapy for the therapy outcome in the next years.

Our univariate time-to-event analysis revealed a hazard ratio (HR) of 2.65 ($p = 0.01$) for a higher CRAFTY-Score among the patients. Interestingly, this was the only statistically significant parameter we could identify that predicts progression-free survival (PFS). The CRAFTY-Score, developed and published in October 2021, is associated with survival and response rates in patients receiving PD-L1 immunotherapy.³⁰ Our findings lend further real-world support to this score.

In line with other studies, we found that the tolerability of Atez/Bev was significantly better compared to the other groups, which makes it an even more compelling treatment option.^{19,20} We also want to clarify that symptoms of liver failure, such as ascites, total bilirubin elevation, etc., were not classified as adverse events. This is because it was not clearly definable which symptoms were treatment-related or due to disease progression, particularly in the sorafenib group with 39.8% of patients being classified as Child-Pugh B. For better comparability, this should be considered in future assessments.

We would like to emphasize the strengths of this study, as to the best of our knowledge, it represents the first study comparing three first-line therapies with large cohorts for sorafenib (118 patients) and Atez/Bev (38 patients). Due to this fact our results are of particular interest as we gain information about the outcome of all three therapies in the same cohort of patients in a real-world setting and this information can be helpful in the making of therapy decision.

Limitations of our study are the retrospective design lacking randomization, the heterogeneity of the compared groups, particularly given the small size of our lenvatinib cohort (21 patients) and the monocentric study design. Moreover, before 2018, sorafenib was the only therapy option and no second-line treatments were available, which may have potentially skewed outcomes of patients treated with sorafenib. Also the statistically significant better BCLC of Atez/Bev compared to the other groups, just like the compared to sorafenib better CHILD-PUGH-Class might have an impact on the results, although the univariate analysis showed no significance for these parameters. Another limitation is the lack of data on quality of life. We cannot exclude that all these limitations have an impact on the results.

In conclusion, the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with atezolizumab plus bevacizumab not only demonstrates the longest progression-free and overall survival, particularly in patients with stable liver function, but it also has lower rates of severe adverse events in our cohort of unselected patients. Based on our retrospective study, Atez/Bev confirms to be the best therapy of choice for patients with good liver function and a CRAFTY Score of 0, regardless of etiology. Lenvatinib appears to be a viable alternative for patients unsuitable for Atez/Bev treatment. For patients with impaired liver function, sorafenib remains a possible treatment as it was non-inferior to the other groups, albeit with a higher frequency of severe adverse events. Therefore, other therapies should be preferred when feasible. The observed effects warrant further prospective investigations. Given the inherent limitations of a retrospective study in comparison to other study designs, more evidence-based therapy decisions for the individual and the potential of further immunotherapies, such as tremelimumab and durvalumab, are required for the evolving landscape of HCC treatment.³¹

Abbreviations

AE, adverse events; Atez/Bev, atezolizumab plus bevacizumab; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; DCR, disease control rate; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GIT-Bleeding, gastrointestinal bleeding; HIFU, high-intensity focused ultrasound; IrAE, immune related adverse events; MWA, microwave ablation; ORR, objective response rate; OS,

overall survival; PFS, progression free survival; RFA, Radiofrequency Ablation; SIRT, selective internal radiation therapy; TACE, transarterial chemoembolization; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TKI, tyrosine-kinase-inhibitor.

Lay Summary

This study compares three first-line treatments for advanced liver cancer, revealing atezolizumab/bevacizumab as most effective, especially in patients with stable liver function or prior local treatment. Lenvatinib achieved similar objective response, while sorafenib seemed to work best for patients with deteriorated liver function.

Acknowledgments

We thank Mr. Guido Lüchters for his excellent assistance with the statistical analysis of our work.

Author Contributions

RM and OAG: acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and writing of the article, study concept and design. FS, CM, TZ, TA, MBM, AK, TRG, GF, PB, JCK, ISW and CPS: acquisition of data, critical revision of the article; MG: generation of the hypothesis and supervision of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the article, study concept and design. All authors contributed to data analysis, drafting or revising the article, have agreed on the journal to which the article will be submitted, gave final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Disclosure

Author MG has contributed to advisory boards for Roche, Eisai, MSD, BMS, AZ and Servier. However, these activities have no potential conflicts of interest with the article. None of the other authors have any potential conflicts (financial, professional, or personal) that are relevant to the article.

References

- Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335–349.e15. PMID: 32247694; PMCID: PMC8630546. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.068
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med*. 2008;359(4):378–390.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised Phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163–1173.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol*. 2022;40(4_suppl):379.
- Journal Onkologie. Available from: <https://www.journalonko.de/news/lesen/hcc-nscle-zulassung-durvalumab-tremelimumab>. Accessed May 9, 2023.
- Niizeki T, Tokunaga T, Takami Y, et al. Comparison of efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab and lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis. *Target Oncol*. 2022;17(6):643–653. PMID: 36272060; PMCID: PMC9684293. doi:10.1007/s11523-022-00921-x
- Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Systemic adjuvant treatment in hepatocellular carcinoma: tempted to do something rather than nothing. *Future Oncol*. 2020;16(32):2587–2589. PMID: 32772560. doi:10.2217/fon-2020-0669
- Di Federico A, Rizzo A, Carloni R, et al. Atezolizumab-bevacizumab plus Y-90 TARE for the treatment of hepatocellular carcinoma: preclinical rationale and ongoing clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022;31(4):361–369. PMID: 34798793. doi:10.1080/13543784.2022.2009455
- Santoni M, Rizzo A, Kucharz J, et al. Complete remissions following immunotherapy or immuno-oncology combinations in cancer patients: the MOUSEION-03 meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(6):1365–1379. PMID: 36633661. doi:10.1007/s00262-022-03349-4
- Santoni M, Rizzo A, Mollica V, et al. The impact of gender on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: the MOUSEION-01 study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;170:103596. PMID: 35031442. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103596
- Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al.; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4):iv238–iv255. PMID: 30285213. doi:10.1093/annonc/mdy308
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. PMID: 29628281. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction – Rothman*. Oxford university press; 2012:226.
- Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90.

16. 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(4):862–873. PMID: 34902530. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030
17. Fulgenzi CAM, Scheiner B, Korolewicz J, et al. Efficacy and safety of frontline systemic therapy for advanced HCC: a network meta-analysis of landmark phase III trials. *JHEP Rep.* 2023;5(5):100702. PMID: 37025943; PMCID: PMC10070142. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100702
18. Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [Abstract LBA34]. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S808–S869.
19. Du S, Cao K, Wang Z, Lin D. Clinical efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2023;102(23):e33852. PMID: 37335628; PMCID: PMC10256357. doi:10.1097/MD.00000000000033852
20. Jost-Brinkmann F, Demir M, Wree A, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma: results from a German real-world cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(11):1313–1325. PMID: 36883351. doi:10.1111/apt.17441
21. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;105:1–9.
22. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. *J Hepatol.* 2016;65(6):1140–1147. PMID: 27469901. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.020
23. Espinoza M, Muquith M, Lim M, et al. Disease etiology and outcomes after atezolizumab plus bevacizumab in hepatocellular carcinoma: post-hoc analysis of imbrave150. *Gastroenterology.* 2023;165(1):286–288.e4. PMID: 36894034. doi:10.1053/j.gastro.2023.02.042
24. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature.* 2021;592:450–456.
25. Haber PK, Puigvehí M, Castet F, et al. Evidence-based management of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002–2020). *Gastroenterology.* 2021;161(3):879–898.
26. Inada Y, Mizukoshi E, Seike T, et al. Characteristics of immune response to tumor-associated antigens and immune cell profile in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2019;69(2):653–665.
27. Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2019;68(2):335–346. PMID: 29440463; PMCID: PMC6352403. doi:10.1136/gutjnl-2017-315485
28. de la Torre-Aláez M, Matilla A, Varela M, et al. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a Phase 2, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(11):e005457. PMID: 36450386; PMCID: PMC9716796. doi:10.1136/jitc-2022-005457
29. Number 1 IMMUTACE: a phase 2 single-arm, open-label study of transarterial chemoembolization in combination with nivolumab performed for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;17(11 Suppl 6):16–17. PMID: 35611263; PMCID: PMC9122047.
30. Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy - development and validation of the CRAFTY score. *J Hepatol.* 2022;76(2):353–363. PMID: 34648895. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.035
31. Edeline J, Meyer T, Blanc JF, Raoul JL. New challenges facing systemic therapies of advanced HCC in the Era of different first-line immunotherapy-based combinations. *Cancers.* 2022;14(23):5868. PMID: 36497349; PMCID: PMC9739025. doi:10.3390/cancers14235868

3. Danksagung

Zuallererst gilt mein besonderer Dank Frau PD Dr. med. Maria Gonzalez-Carmona für das Überlassen dieser Arbeit sowie ihr stets offenes Ohr. Ich werde ihr für die Einblicke in die medizinische Forschung und die Unterstützung bei dieser Arbeit für immer dankbar sein. Ebenfalls gilt mein Dank Herrn Guido Lüchters aus dem Zentrum für Entwicklungsforschung der Universität Bonn für die Unterweisung in der statistischen Auswertung von Daten.

Außerdem möchte ich mich bei Luisa und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für die wertvolle Unterstützung bedanken.