

Diagnose und therapeutische Optionen

Leberzellkarzinom

Das Leberzellkarzinom oder hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre maligne Lebertumor. Das HCC entsteht in den allermeisten Fällen auf der Grundlage einer schweren Lebererkrankung, insbesondere einer Leberzirrhose. Selten kommt es zur HCC-Entstehung auch in der nicht-zirrhotischen Leber. Weltweit zeigt das HCC eine steigende Inzidenz. Zugleich ist ein Wandel bei den zugrundeliegenden Lebererkrankungen zu beobachten.



Dr. med. Joachim Mertens
Zürich

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est la tumeur hépatique primaire maligne la plus fréquente. Le HCC se produit dans la grande majorité des cas sur la base d'une maladie hépatique grave, en particulier d'une cirrhose du foie. Rarement, le HCC se produit également dans le foie non cirrhotique. Dans le monde entier, le HCC montre une incidence croissante. En même temps, un changement dans les maladies hépatiques sous-jacentes peut être observé.

deutliche Zunahme der HCC-Fälle wird prognostiziert. Männer sind etwa zweieinhalb mal häufiger betroffen als Frauen (4). Der Altersgipfel für die HCC Diagnose liegt zwischen 30 und 50 Jahren, wobei in Asien und Sub-Sahara Afrika aufgrund der Prävalenz der chronischen Hepatitis B besonders hohe Inzidenzen zu verzeichnen sind. Erst kürzlich wurde eine US-amerikanische Studie vorgestellt die zeigt, dass in der US-Bevölkerung der «baby boomer» Jahrgänge (1945–1965) das HCC zum häufigsten Malignom überhaupt geworden ist.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des HCC sind leider weiterhin sehr limitiert, insbesondere bei den Tumoren, die nicht in frühen Stadien diagnostiziert werden. Neben chirurgischen Eingriffen stehen nur wenige Therapien zur Verfügung. Das 5-Jahres-Überleben liegt in Abhängigkeit vom Stadium bei 70% für kurativ lebertransplantierte Patienten und 3% für Patienten mit fortgeschrittenem Stadium. Es gibt aber in den letzten Jahren neue Entwicklungen und therapeutische Konzepte, die auf eine Verbesserung der Prognose hoffen lassen.

Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom ist das häufigste primäre Lebermalignom (1) und weist weltweit altersangepasst die 7.-höchste Inzidenz aller Malignome auf (2). Die Inzidenz ist steigend und zeigt in den USA zwischen 1976 und 2011 eine mehr als Vervielfachung der neu diagnostizierten HCC (3). Eine weitere

Ätiologie und Risikofaktoren

Man kennt heute eine Vielzahl von unterschiedlich stark assoziierten Risikofaktoren für die HCC Entstehung. Insbesondere die Viren der Hepatitis B (HBV), C (HCV) und D (HDV) zeigen einen

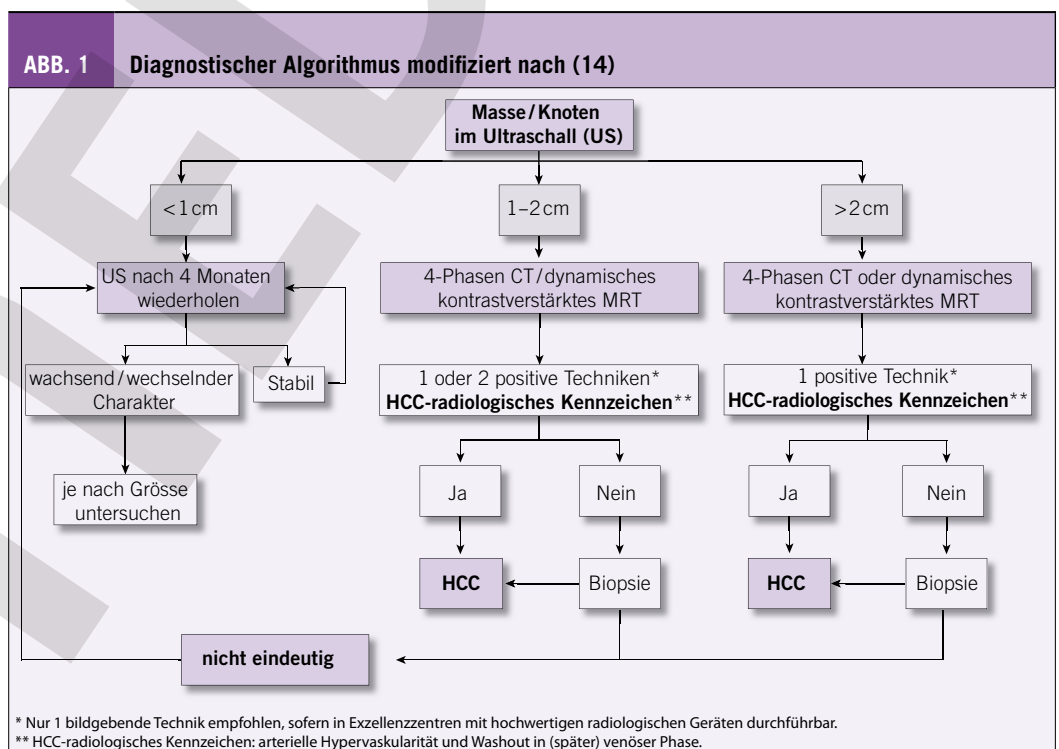
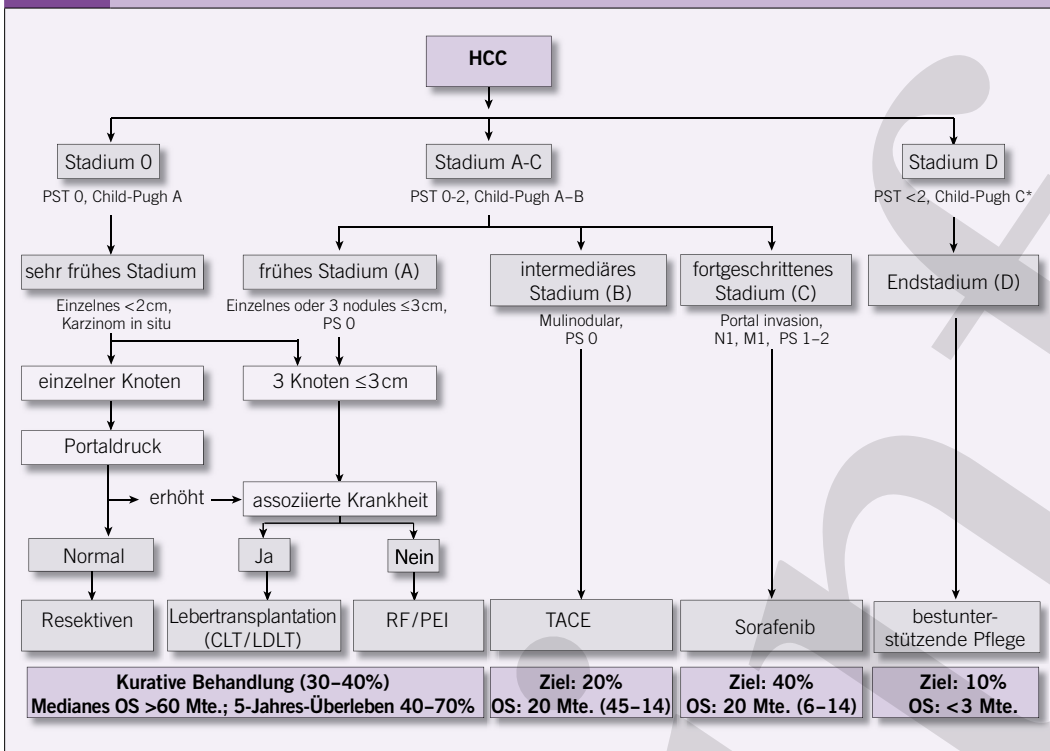


ABB. 2 Aktualisiertes BCLG-Staging-System und Behandlungsstrategie 2011, modifiziert nach (14)



Diagnostik

Patienten mit bekannter Leberzirrhose sollten gemäss den internationalen Guidelines in Surveillance-Programmen überwacht werden und regelmässige Sonographie der Leber erhalten (12). Eine frühzeitige Erkennung und kurative Therapie ist so in 30–60% der HCC möglich, wie Studien aus Ländern mit gut etablierter Surveillance, wie z.B. Japan, zeigen (13). Daneben gibt es für spezielle Populationen, insbesondere Hepatitis B positive Patienten aus Afrika und Asien besondere Empfehlungen hinsichtlich der Überwachung und regelmässigen Sonographie auch ohne dass eine Zirrhose vorliegt (12). Seltener werden HCC als Zufallsbefunde im Rahmen von Abdomenbildgebungen entdeckt. Entsprechend

wichtigen Zusammenhang mit dem HCC (5). Daneben sind Alkohol und Fettlebererkrankung, Aflatoxine und erbliche Erkrankungen wie die Hämochromatose bekannte, wichtige Risikofaktoren. Deutlich über 80% der HCC entstehen auf dem Boden einer bestehenden Leberzirrhose (6). Daher sollten zirrhotische Patienten unabhängig von der Ätiologie in Surveillance-Programme eingeschlossen werden.

Von den zuvor genannten stellt die chronische Hepatitis B den global wichtigsten Risikofaktor dar. Chronische HBV-Infektionen sind Auslöser für etwas mehr als die Hälfte aller HCC weltweit. Die chronische Hepatitis B geht mit einem rund 20fach erhöhten HCC Risiko einher (7). Hinzu kommt eine weitere Zunahme des Risikos bei Co-Infektion mit anderen Hepatitisviren oder HIV (8). Die weltweite Verteilung des HCC spiegelt daher diejenige dieser Infektionen wider.

Neben HBV ist HCV der bislang zweitwichtigste Risikofaktor für das HCC. Dies betrifft insbesondere auch die Industrienationen (9). Hier ist mittelfristig durch die Einführung der direkten antiviralen Therapeutika (DAA) und die effektive Elimination der meisten HCV Infektionen eine Verschiebung hin zu anderen Ätiologien zu erwarten.

Dies sind auf der einen Seite Alkohol, der in der Form der Alkohol-induzierten Leberzirrhose als dritthäufigster Auslöser des HCC erscheint (10). Daneben ist in den letzten Jahren die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) als Risikofaktor für die HCC-Entstehung in den Fokus des Interesses gerückt. Zum einen führt die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) zur Zirrhose, verbunden mit dem entsprechend erhöhten Karzinomrisiko. Zum andern scheint aber nach neueren Untersuchungen auch die Fettlebererkrankung in der nicht-zirrhotischen Leber ein eigenständiges Risiko für die HCC-Entstehung darzustellen (11).

chend der Guidelines der EASL sind für die Diagnosestellung des HCC je nach Grösse der Raumforderung HCC-typische Merkmale in ein bis zwei Schichtbildgebungen (CT oder MRI) gefordert (14). Somit sollte bei Verdacht auf ein HCC die Sonographie durch eine CT- oder MRI-Bildgebung ergänzt werden.

Eine histologische Befundsicherung ist nicht zwingend notwendig, aber wünschenswert. Der häufig bestimmte Serummarker Alfa-Fetoprotein leidet unter einer unbefriedigenden Sensitivität und Spezifität und wurde daher aus den Guidelines für die Diagnostik des HCC gestrichen. Als Verlaufparameter findet er dennoch oft Einsatz und scheint hier auch einen gewissen Wert zur Beurteilung des Tumorverlaufs zu haben (15).

Auf der Grundlage der erhobenen Befunde wird das HCC klassifiziert. Die gängigste Klassifikation ist die des Barcelona Center for Liver Cancer (BCLC) (16). Die BCLC-Klassifikation unterscheidet fünf Tumorstadien: Stadium 0 und die Stadien A bis D. In die Klassifikation gehen neben dem Child-Pugh-Score und dem Performance Status (PST) des Patienten die Grösse und Zahl der Tumorknoten ein. Hierbei gelten bei Patienten mit niedrigem Child Score und gutem PST solitäre Tumoren unter 2 cm Durchmesser als «Very early stage» und «carcinoma in situ». Die BCLC-Klassifikation unterscheidet dann weiter nach Stadium A («early stage») mit einem singulären Tumor oder bis zu drei Tumoren von einem Durchmesser kleiner drei Zentimeter. Stadium B («intermediate stage») bezeichnet das multifokale HCC bei aber gutem PST und niedrigem Pugh-Child-Score. Stadium C («advanced stage») zeigt bereits in der Bildgebung eine Gefässinvasion, extrahepatische Metastasen oder auch einen reduzierten PST. Stadium D («terminal stage») ist dann gänzlich unabhängig von der Tumormanifestation durch PST oder Child Score definiert. Die BCLC-Klassifikation ist heute die gängige Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen und sollte daher immer zum Einsatz kommen. (Vgl. auch ESMO-Guidelines (22))

Therapie und Prognose

Die therapeutischen Optionen beim HCC sind beschränkt. Es gibt weiterhin keine guten systemischen Therapien. Nach der Diagnosestellung richtete sich das Vorgehen in der Regel nach der BCLC-Klassifikation des Tumors. Grundsätzlich müssen wie immer bei Tumorerkrankungen kurative und palliative Ansätze unterschieden werden. Kurative Therapien kommen normalerweise für die BCLC-Stadien 0 und A in Frage, während die Stadien B bis D als palliativ betrachtet und entsprechend behandelt werden (16). Zu den kurativen Verfahren zählt zunächst die chirurgische Resektion. Bei entsprechend ausgewählten Patienten und zugänglichen Tumoren ist dies eine gute kurative Vorgehensweise. Oft wird hier vor der Resektion eine Messung des Pfortaderdrucks durchgeführt, um die Schwere der zirrhotischen Veränderung und das Operationsrisiko besser abschätzen zu können. Zu bedenken bleibt, dass bei Vorliegen einer Zirrhose das Risiko für ein HCC Rezidiv beziehungsweise ein De-novo-HCC in der vorgeschädigten Leber bei etwa 70% innerhalb von 5 Jahren liegt (17). Der Patient benötigt also nach der kurativen Resektion unbedingt weiter eine engmaschige Surveillance. Neben der Resektion ist als chirurgisches Verfahren die Lebertransplantation beim HCC zu nennen. Bei Patienten mit Zirrhose stellt dies eine gute therapeutische Option mit sehr guten Langzeitergebnissen dar. Das 5-Jahres-Überleben liegt nach Resektion um die 60% (17). Patienten, die wegen eines HCC für die Transplantation gelistet werden erhalten sogenannte Zusatzpunkte auf der Warteliste und erreichen damit in der Schweiz normalerweise innerhalb von 10–12 Monaten ein Organangebot. Neben den chirurgischen kurativen Verfahren gibt es weitere lokoregionale Therapien, die in kurativer Intention eingesetzt werden (18). Dies sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die perkutane Ethanolinjektion (PEI). Beide Verfahren zielen darauf ab, das Gewebe kleiner HCC Knoten lokal vollständig zu zerstören. Beide Techniken sind durch die Grösse des Tumors limitiert, wobei ein Durchmesser von 3–5 cm als Obergrenze gilt.

Als Alternative zur chirurgischen Therapie ist ferner die Radiotherapie als lokoregionäre Therapieoption (in Übereinstimmung mit den NCCN Guidelines) zu erwähnen.

Bei den palliativen Therapien sind ebenfalls mehrere lokoregionale Techniken verfügbar. Dies sind die transarterielle Embolisa-

tion (TAE) und Chemoembolisation (TACE) sowie die selektive interne Radiotherapie (SIRT) (19). In beiden Fällen werden über das versorgende arterielle Gefäss Mikropartikel in das Gefässbett des Tumorknotens injiziert die dort die Kapillaren embolisieren und die Blutversorgung stören. Zugleich setzen diese Partikel im Falle der TACE ein Chemotherapeutikum (meist Doxorubicin) frei, mit dem sie zuvor «beladen» wurden. Bei der SIRT geben die Partikel über längere Zeit lokal radioaktive Strahlung ab und wirken so zusätzlich auf das Tumorgewebe.

Bei Progression nach Anwendung dieser Verfahren oder bei primärer technischer Unmöglichkeit steht als bislang einzige zugelassene systemische Therapie der Multikinase-Inhibitor Sorafenib zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine orale Chemotherapie in Tablettenform. Diese zeigt in Studien einen Überlebensvorteil von etwa 3 Monaten im Vergleich zu «best supportive care» (20). Bei etwa einem Viertel der Patienten spricht der Tumor auf Sorafenib an, wobei dies oft mit Hautnebenwirkungen an Händen und Füßen, dem sogenannten «Hand-Fuss-Syndrom» einhergeht. In Einzelfällen lässt sich aber hervorragendes Ansprechen bis hin zum vollständigen Verschwinden des Tumors über viele Jahre beobachten. Als Zweitlinientherapie für das HCC nach Sorafenib ist derzeit Regorafenib verfügbar, ebenfalls ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor der bei Versagen von Sorafenib in manchen Fällen wirksam ist. Daneben haben sich die Multikinase-Inhibitoren Lenvatinib und Cabozantinib in aktuellen klinischen Studien bewährt (21). Als neueste Entwicklung sind die «programmed cell death ligand 1» (PD-L1) Inhibitoren zu nennen. So zeigt in der noch nicht veröffentlichten Checkmate-40 Studie der PD-L1 Inhibitor Nivolumab Wirksamkeit gegen HCC nach Versagen von Sorafenib. Eine direkte Vergleichsstudie als Erstlinientherapie läuft derzeit.

Dr. med. Joachim Mertens

Klinik für Gastroenterologie & Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
joachim.mertens@usz.ch

Interessenskonflikt: Der Autor gibt an, in der Vergangenheit Consulting-Honorare von BMS und Bayer erhalten zu haben.

Take-Home Message

- ◆ Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein Tumor von zunehmender Inzidenz und Bedeutung und stellt in manchen Bevölkerungsgruppen auch westlicher Länder den häufigsten malignen Tumor dar.
- ◆ Chronische Lebererkrankungen, vor allem virale Hepatitiden und eine daraus folgende Leberzirrhose, sind die wichtigsten Risikofaktoren.
- ◆ Die Diagnose beruht auf der Leberbildgebung mit typischem Kontrast- und Perfusionsverhalten der Läsion.
- ◆ Die BCLC-Klassifikation ist die gängige Einteilung des HCC und für das therapeutische Vorgehen relevant.
- ◆ Bei frühen Stadien stehen als kurative Verfahren Ablation oder chirurgische Resektion sowie Lebertransplantation zur Verfügung. Palliative Therapien sind lokoregionale Embolisation oder systemische Therapie mit Kinaseinhibitoren. Neue immuntherapeutische Ansätze sind in klinischen Studien.

Messages à retenir

- ◆ Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est une tumeur dont l'incidence et la signification augmentent et qui est également la tumeur maligne la plus courante dans certaines populations et aussi dans les pays occidentaux.
- ◆ Les maladies chroniques du foie, en particulier l'hépatite virale et la cirrhose du foie qui en résulte sont les principaux facteurs de risque.
- ◆ Le diagnostic est basé sur l'imagerie hépatique avec un comportement typique de contraste et de perfusion de la lésion.
- ◆ La classification BCLC est la classification commune du HCC et pertinente pour la procédure thérapeutique.
- ◆ Aux stades précoces, l'ablation ou la résection chirurgicale ainsi que la transplantation hépatique sont disponibles en tant que procédures curatives. Les thérapies palliatives comprennent l'embolisation locorégionale ou la thérapie systémique avec des inhibiteurs de kinases. De nouvelles approches immunothérapeutiques sont en cours d'essais cliniques.

Literatur:

1. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* 2017;16:1.
2. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, Negri E. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol* 2017;67:302-309.
3. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control* 2017;24:1073274817729245.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127.
6. Zhang DY, Friedman SL. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2012;56:769-775.
7. Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lee MH, Su J, Lu SN, Iloeje UH, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2011;29:3643-3650.
8. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593-601.
9. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-2576.
10. Ramadori P, Cubero FJ, Liedtke C, Trautwein C, Nevzorova YA. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: Adding Fuel to the Flame. *Cancers (Basel)* 2017;9.
11. Said A, Ghufuran A. Epidemic of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *World J Clin Oncol* 2017;8:429-436.
12. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012;48:599-641.
13. Hirata A, Hirata T, Takahashi Y, Nakayama T. Surveillance rates for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis, chronic hepatitis B, and chronic hepatitis C based on Japanese claims database. *Hepatol Res* 2017;47:283-292.
14. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
15. Sauzay C, Petit A, Bourgeois AM, Barbare JC, Chauffert B, Galmiche A, Houesson A. Alpha-fetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2016;463:39-44.
16. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525-535.
17. Kang KJ, Ahn KS. Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. *World J Gastroenterol* 2017;23:1139-1146.
18. Crocetti L, Bargellini I, Cioni R. Loco-regional treatment of HCC: current status. *Clin Radiol* 2017;72:626-635.
19. Lee EW, Khan S. Recent advances in transarterial embolotherapies in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2017;23:265-272.
20. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* 2017;12:243-253.
21. Woo HY, Yoo SY, Heo J. New chemical treatment options in second-line hepatocellular carcinoma: what to do when sorafenib fails? *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:35-44.
22. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii41-8. doi:10.1093/annonc/mds225.