

FORTBILDUNG

Update zur Diagnostik und zur systemischen Therapie

Das Leberzellkarzinom (HCC)

In Europa, Nordamerika und Australien hat sich die HCC-Inzidenz als Folge der Hepatitis-C-Epidemie seit 1983 verdoppelt. Weltweit betrachtet ist das HCC die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Die absolute Mehrheit der Patienten mit HCC haben eine zugrunde liegende Leberzirrhose, meist in Folge eines jahrelangen Äthylismus oder/und einer chronischen Infektion mit Hepatitis- C- oder B-Virus.



PD Dr. med. Dieter Köberle
St. Gallen

En Europe, l'Amérique du Nord et en Australie, l'incidence du carcinome hépatocellulaire (HCC) à la suite de l'épidémie d'hépatite C a doublé depuis 1983. Dans le monde, le HCC est considéré comme la troisième plus fréquente cause de mort liée à une tumeur. La grande majorité des patients atteints de HCC ont une cirrhose du foie sous-jacente, le plus souvent comme un résultat d'années d'alcoolisme et/ou une infection chronique par l'hépatite C ou le virus B.

Dieser Artikel nimmt unter anderem Bezug auf eine jüngst publizierte gemeinsame Empfehlung der EASL (European Association for the Study of the Liver) und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), welche kostenfrei unter dem Weblink: www.easl.eu/clinical-practice-guideline abrufbar ist. Auf dieser Webseite befinden sich weitere Empfehlungen (sogenannte „Clinical Practice Guidelines“) der EASL zu praxisrelevanten Themen der Hepatologie wie z.B. der Behandlung der Hepatitis B und C, sowie der alkoholischen, wie auch der cholestatischen Lebererkrankungen. Ebenfalls empfehlenswert ist der Artikel zur Behandlung von Aszites, spontan bakterieller Peritonitis und des hepatorenalen Syndroms bei Patienten mit Leberzirrhose.

Neuerungen in der Diagnostik

2001 wurden erstmals Kriterien für die nicht-invasive Diagnose von HCC bei Patienten mit Leberzirrhose publiziert. Zuvor war,

wie bei allen anderen Tumorerkrankungen, eine biopsische Sicherung zwingend notwendig. Bei Knoten > 2 cm konnte damals neu die HCC-Diagnose durch zwei unabhängige bildgebende Techniken, oder mit einer Bildgebung und einem AFP-Spiegel > 400 ng/ml gestellt werden. 2005 wurden die Kriterien durch die beiden krankheitsdefinierenden radiologischen Kennzeichen ergänzt: arterielle Hypervaskularität und „Washout“ in der venösen Kontrastmittel-Spätphase.

Eine wichtige Änderung der aktuellen Version der EASL/EORTC-Empfehlungen (Abbildung 1) betrifft den diagnostischen Algorithmus von 1–2 cm grossen Tumoren. Bei Nachweis der beiden radiologischen Kennzeichen kann, in erfahrenen Radiologiezentren mit modernen Geräten, auch bei kleinen Tumoren eine nicht-invasive Diagnose gestellt werden. Einschränkend ist in diesem Zusammenhang anzufügen, dass nur bei einem geringen Teil der 1–2 cm Tumoren die radiologischen Kennzeichen nachweisbar sind, sodass in den meisten Fällen weiterhin eine pathologische Diagnosestellung unverzichtbar bleibt. Ferner ist es wissenswert, dass eine frühe Diagnosestellung bei noch kleinen HCC-Herden grundsätzlich von Vorteil ist, da ab 2 cm Grösse sowohl die Zahl an Satellitenknoten, als auch die prognostisch ungünstige Gefässinvasion markant zunimmt.

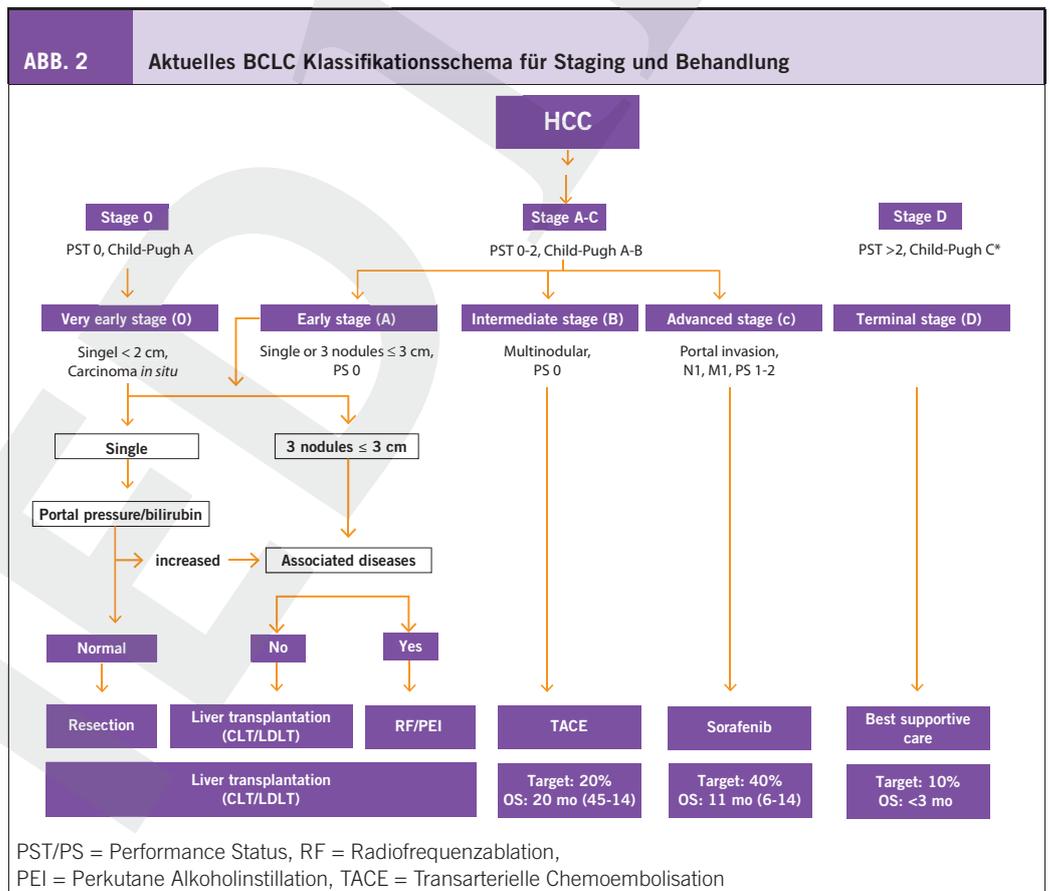
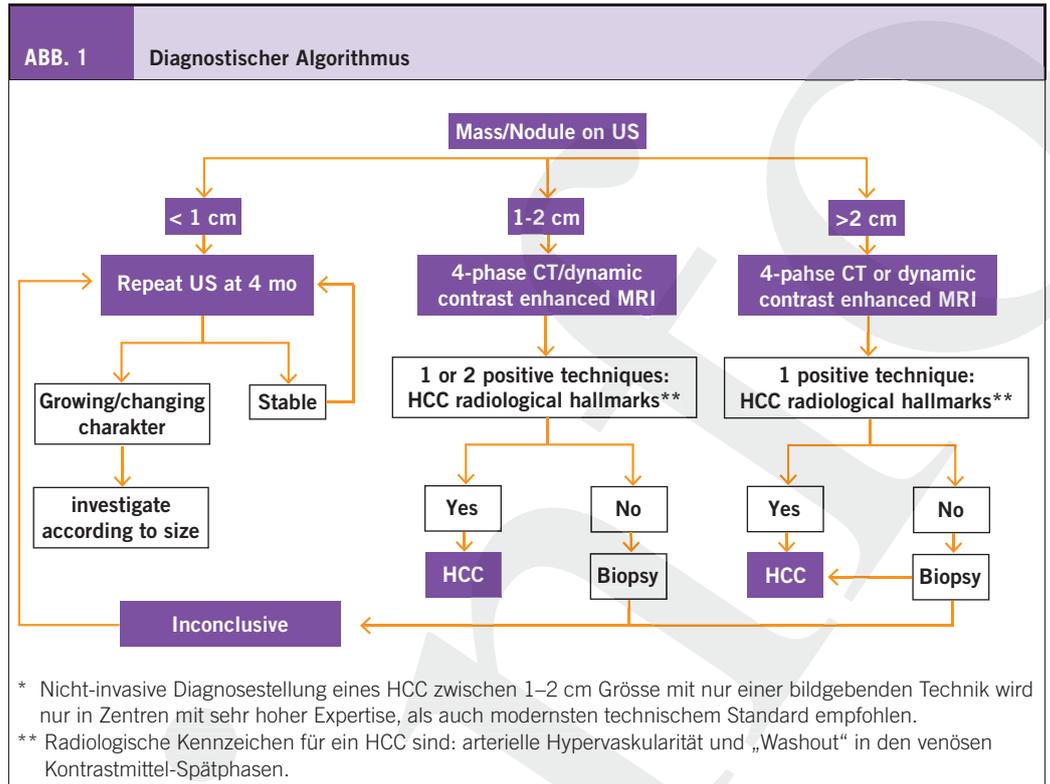
Bei der Diagnosestellung von grossen Tumoren, oder bei Standortbestimmungen nach dem Versagen einer lokalen Therapie wird dringend zu einer bildgebenden Umgebungsuntersuchung geraten, da bei der Hälfte aller Fälle im fortgeschrittenen Stadium der HCC-

Erkrankung mit dem Auftreten von Metastasen ausserhalb der Leber gerechnet werden muss.

Weitere Neuerungen betreffen die radiologischen Kriterien des Tumoransprechens. Traditionell wird die RECIST-Klassifikation angewendet, welche primär für die Remissionsbeurteilung von Chemotherapeutika entwickelt wurde. Zur Beurteilung der Nekrosebildung nach interventionellen Therapieverfahren und zur Wirksamkeitsbeurteilung von zielgerichteten Medikamenten scheint diese Methode jedoch nur bedingt geeignet. Der Nachweis von vitalem Tumorgewebe gelingt besser, wenn man die intratumorale Kontrastmittelaufnahme (KM-Aufnahme) berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden modifizierte RECIST-Kriterien für das HCC publiziert. Diese werden zunehmend in Studien, aber auch in der klinischen Routine angewendet, wenngleich eine formale Validierung aussteht. Eine komplette Remission liegt vor, wenn keine KM-Aufnahme vorliegt, auch wenn das HCC weiterhin sichtbar ist. Von einer Partialremission (PR) spricht man, wenn der vitale Anteil um <30% abgenommen hat. Eine Tumorprogression (PD) liegt vor, wenn die KM-Aufnahme um mindestens 20% zunimmt. Alle Fälle, welche weder für eine PR, noch für eine PD qualifizieren, werden als stabile Erkrankung bezeichnet.

Stadienadaptiertes Vorgehen

Ausgangspunkt jeder rationalen Therapieentscheidung ist eine Einteilung in definierte Erkrankungsstadien. Am weitesten verbreitet und von den meisten Fachgesellschaften empfohlen ist die Klassifikation der Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC; Abbildung 2). Die wichtigsten Tumor-, als auch Patientenfaktoren dienen als Kriterien für eine Aufteilung in 5 Stadien (0, A, B, C und D). Diese erlauben eine prognostische, als auch therapeutische Konzeptualisierung. Zu letzterer ist anzumerken, dass die Therapiezuordnung einer Primärempfehlung gleichkommt, welche im Einzelfall auf ihre Eignung geprüft werden muss. Beispielsweise kann bei Patienten mit unzählbar vielen Lebertumoren (Intermediäres Stadium B) der Einsatz einer



Lokaltherapie aussichtslos sein und deshalb einer Systemtherapie Vorrang gewährt werden. Neuere Lokaltherapien wie z.B. der SIRT (Selektive Interne Radiotherapie) sind in der BCLC-Klassifikation nicht erwähnt, da deren Stellenwert in der Primärtherapie noch nicht gesichert ist. Dennoch nimmt diese Methode eine zunehmend wichtige Stellung in der Behandlung des lokalisierten HCC ein.

Update systemische Therapie

Sorafenib (Nexavar®) hat sich als Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem HCC und leichter Leberdysfunktion etabliert, basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studie (SHARP-Studie). In dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil (HR=0,69, p=0,0006) zugunsten der Sorafenibtherapie. Die mediane Überlebenszeit wurde durch Sorafenib von 7,9 auf 10,7 Monate verlängert. Der Therapieeffekt zeigte sich in allen Subgruppenanalysen. Die Bestätigung eines Überlebensvorteils durch Sorafenib gelang durch eine in Asien und im pazifischen Raum durchgeführte Studie mit vergleichbarem Studiendesign. In diesen beiden Studien konnte zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit einem Multispektrum-Tyrosinkinasehemmer bei dem sonst therapierefraktären Tumor wirksam ist. Die Wirksamkeit von Sorafenib äussert sich in Form einer Tumorstabilisierung; Tumorremissionen sind sehr selten.

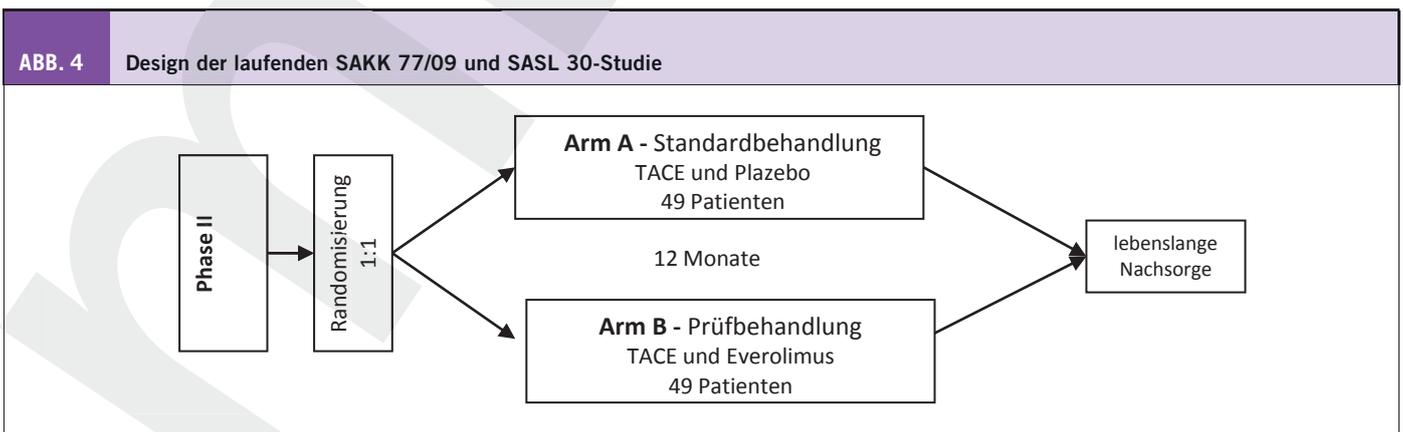
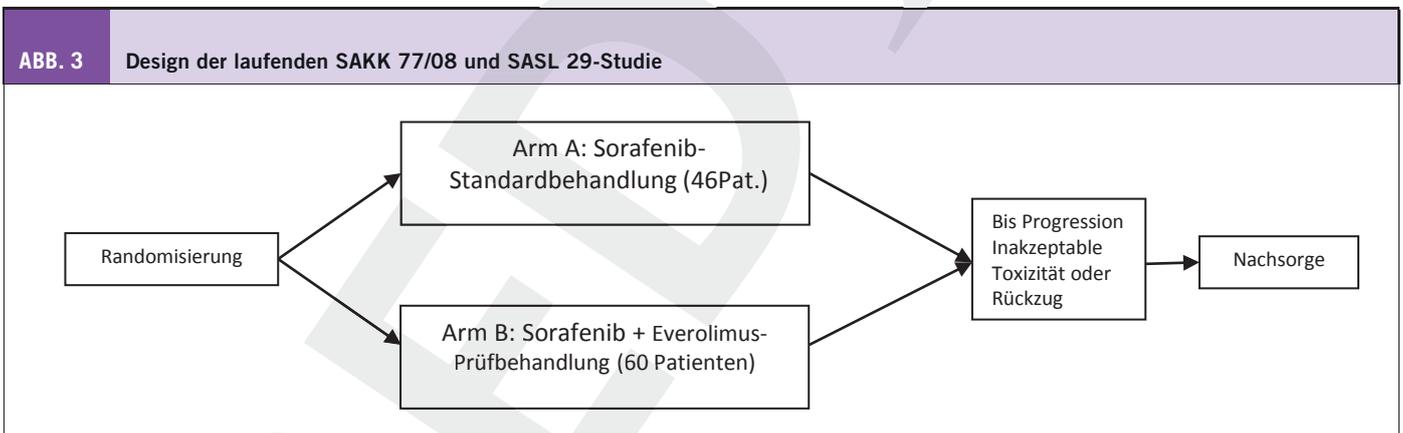
Mehrere, meist einarmige Phase-II-Studien haben in den letzten Jahren die Wirksamkeit weiterer zielgerichteter Medikamente wie Sunitinib, Bevacizumab, Erlotinib, Everolimus, Brivanib und Linifanib untersucht. In den meisten Studien zeigten sich mehr

oder weniger klare Hinweise auf eine klinische Aktivität, weswegen einige dieser Medikamente in randomisierten Phase-III-Studien untersucht wurden.

Sunitinib (Sutent®) wurde in einer grossen, randomisierten Phase III Studie gegenüber Sorafenib verglichen. Obgleich die Zeit bis zur Progression nicht deutlich unterschiedlich war, fand sich ein markanter Überlebensvorteil zugunsten von Sorafenib (10,2 vs. 7,9 Monate, HR 1.3). Der Unterschied in der Überlebenszeit war besonders gross bei Patienten mit Hepatitis C, weswegen weiter untersucht wird, ob Sorafenib Einfluss auf die HCV-Replikation nimmt. Gemäss einer Pressemitteilung wurde die Phase III (LIGHT-) Studie vorzeitig abgebrochen, welche den Multikinase-Inhibitor Linifanib gegenüber Sorafenib geprüft hat. Die Aussicht, dass Linifanib eine Überlegenheit zeigt, wurde als zu gering eingeschätzt.

In der Zweitlinientherapie liegt bislang nur das Resultat einer plazebokontrollierten Phase III vor, welche die Wirksamkeit von Brivanib untersuchte. Im Vergleich zu Plazebo fand sich sowohl eine deutlich höhere Remissionsrate (12 vs. 2%), als auch eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Progression (4,2 vs 2,7 Monate). Die Überlebenszeit wurde jedoch nicht signifikant verlängert (9,4 vs. 8,2 Monate, p=0.3).

In weiteren randomisierten Studien werden weitere zielgerichtete Substanzen allein, oder auch in Kombination mit Chemotherapie gegeneinander verglichen. Gestützt auf präklinische Hinweise für eine potenzierende Wirksamkeit von zwei zielgerichteten Medikamenten wird derzeit in der Schweiz eine Studie der SAKK 77/08 und SASL 29 (Abbildung 3) durchgeführt, welche im randomisierten Vergleich eine Kombination aus Sorafenib und Everolimus gegenüber einer Standardtherapie mit Sorafenib prüft.



Kombinationen aus lebergerichteter Behandlung und Systemtherapie:

Bislang liegt das Ergebnis einer grossen randomisierten Phase II-Studie (SPACE) vor, bei der zusätzlich zu einer standardisierten transarteriellen Chemoembolisation (TACE) die Wirksamkeit einer gleichzeitigen Zugabe von Sorafenib geprüft wurde. In dieser Studie fand sich kein signifikanter Überlebensunterschied (HR 0.898). Somit wird weiterhin ausserhalb von Studien ein sequenzielles Vorgehen empfohlen. Standardvorgehen ist folglich der Einsatz einer Systemtherapie nach Versagen einer oder mehrerer Lokalbehandlung(en).

Dieses neue Behandlungskonzept wird in der Schweiz in Form eines randomisierten Vergleichs zwischen TACE alleine und TACE

kombiniert mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus im Rahmen der SAKK 77/09- und SASL 30-Studie (Abbildung 4) wissenschaftlich untersucht. Es ist wünschenswert, dass eine HCC-Behandlung – wenn immer möglich – innerhalb einer klinischen Studie erfolgen sollte. Die erwähnten Studienprotokolle sind in vielen Spitälern in der Schweiz aktiviert.

PD Dr. med. Dieter Köberle

Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
dieter.koeberle@kssg.ch

Literatur beim Autor

Take-Home Message

- ◆ Beim HCC kann die Diagnose neu auch bei 1–2 cm grossen Tumoren über krankheitsdefinierende radiologische Kennzeichen klinisch gestellt werden. Bei allen unklaren Fällen sollte jedoch zwingend eine histologische Diagnose angestrebt werden.
- ◆ Vor jeder Therapieentscheidung sollte das Stadium gemäss BCLC-Kriterien definiert werden. Hierzu ist eine aktuelle Bestimmung des Child-Pugh-Status und damit dem Schweregrad der Leberdysfunktion erforderlich.
- ◆ Bei den frühen und intermediären BCLC-Stadien ist eine interdisziplinäre Fallbesprechung zur Auswahl des besten lokalen Therapieverfahrens zwingend notwendig.
- ◆ Sorafenib ist bislang die einzig zugelassene Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen HCC. Weitere Substanzen werden in Form von Kombinations- als auch Sequenztherapien in Studien geprüft.

Message à retenir

- ◆ En HCC, le diagnostic peut nouvellement être posé aussi chez les tumeurs d'une grandeur de 1 à 2cm cliniquement sur les caractéristiques radiologiques déterminant la maladie. Dans tous les cas douteux un diagnostic histologique doit impérativement être recherché
- ◆ Avant toute décision de traitement le stade selon les critères BCLC doit être définis. Cela nécessite une disposition actuelle du stade de Child-Pugh et donc de la sévérité de la dysfonction du foie est nécessaire
- ◆ Dans les phases précoces et intermédiaires des stades BCLC une discussion interdisciplinaire du cas pour choisir la procédure thérapeutique locale la meilleure est impérativement nécessaire.
- ◆ Le sorafenib est la seule thérapie approuvée pour le traitement du HCC avancé. D'autres substances sont testées sous forme de traitement de combinaison et de séquence dans des essais cliniques.



Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie

für Onkologen und Hämatologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- ▶ Endlich eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- ▶ Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- ▶ Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht.
(Die Herausgeber)

Ich möchte keine Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr) zum Preis von CH 80.–

«info@onkologie»

Bitte faxen: 044 915 70 89 oder senden an:

Aerzterverlag **medinfo** AG · Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch · info@medinfo-verlag.ch

Name, Vorname: _____

Fachgebiet: _____

Strasse: _____

PLZ, Ort: _____

Datum: _____