

Management des hepatozellulären Karzinoms

Diagnose, Staging und Behandlungsstrategien

Das hepatozelluläre Karzinom (engl. hepatocellular carcinoma, HCC) ist weltweit gesehen der fünfthäufigste Krebs und die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache. Patienten mit HCC im Frühstadium können heute inzwischen mittels chirurgischer Resektion, Lebertransplantation oder ablativer Verfahren geheilt werden. Von der Europäischen und Amerikanischen Fachgesellschaft für Hepatologie sind kürzlich Leitlinien zum Management des HCC erschienen, welche in dieser Übersicht mit Schwerpunkt auf Behandlungsstrategien des HCC besprochen werden (1, 2).

DAVID SEMELA, MARKUS HEIM

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das HCC mittlerweile die häufigste Todesursache. In den letzten zwei Jahrzehnten sind grosse Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des HCC erzielt worden. Screening und Surveillance von Patienten mit chronischer Lebererkrankung ermöglichen die Früherkennung eines HCC.

Inzidenz und Epidemiologie

Die Inzidenz des HCC ist in den letzten Jahrzehnten weltweit steigend (3 bis 5). In Europa und den USA werden etwa 2 neue Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr entdeckt. In der Schweiz geht man von etwa 100 bis 150 Neuerkrankungen pro Jahr aus, weltweit schätzt man die Inzidenz auf eine halbe Million. Global gesehen ist das HCC für 6% aller malignen Tumorerkrankungen verantwortlich (bei Männern fünfthäufigster Tumor, bei Frauen neunthäufigster Tumor) und mit 500 000 Todesfällen jährlich die dritthäufigste tumorassoziierte Todesursache (6). Dabei existieren regional grosse Unterschiede: Etwa 80% der HCC-Fälle treten bei Patienten in Entwicklungsländern auf (v.a. Südostasien, Afrika).

Der beobachtete Anstieg der HCC-Inzidenz ist unter anderem auf die Hepatitis-C-Epidemie – mit konsekutiver Leberzirrhose und erhöhtem HCC-Risiko – zurückzuführen. Dies ist unter anderem mit dem Aufkommen von Bluttransfusionen nach dem 2. Weltkrieg und dem Nadeltausch bei Konsumenten intravenöser Drogen zu erklären. Im Jahre 2020 wird im Rahmen der Hepatitis-C-Epidemie ein Peak in der HCC-Inzidenz erwartet. Da auch die nicht alkoholi-

sche Steatohepatitis (NASH) im Rahmen von Übergewicht und Diabetes mellitus zunimmt und einen Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC darstellt, ist anzunehmen, dass das HCC noch weiter ansteigen wird.

Pathologie

Das HCC ist ein Malignom, welches von entarteten Hepatozyten ausgeht und sich fast immer auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung mit Zirrhose entwickelt. Ausnahmen bilden das seltene fibrolamelläre HCC und HCC bei Trägern des Hepatitis-B-Virus, welche auch ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose auftreten können. Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind Infektionen mit Hepatitis-B- und/oder -C-Viren, Alkoholismus, Hämochromatose und die Einnahme von Aflatoxin (welche bei uns eine untergeordnete Rolle spielt). Weltweit ist Hepatitis B die häufigste Ursache für HCC und betrifft vor allem endemische Regionen (China, Taiwan und Afrika), wo die meisten Hepatitis-B-Infektionen vertikal von der Mutter auf das Neugeborene übertragen werden und in über 90% chronisch werden. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Einführung der Hepatitis-B-Impfung auf die Inzidenz des HCC auswirken wird.

Ausgiebiger (> 50 bis 70 Gramm Alkohol pro Tag) und langjähriger Alkoholkonsum erhöht bekanntlich das Risiko einer Zirrhose. Das HCC-Risiko liegt bei Personen mit ausgiebigem Alkoholkonsum und gleichzeitiger Infektion mit Hepatitis B oder C oder auch Diabetes noch höher. Andere chronische Leber-

erkrankungen, wie die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), der alpha1-Antitrypsin-Mangel, die Autoimmunhepatitis und die primär biliäre Zirrhose, gehen ebenfalls mit erhöhtem HCC-Risiko einher, welches jedoch tiefer liegt. Das HCC-Risiko dieser Erkrankungen wurde weniger gut untersucht als das der viralen Hepatitiden und das des Alkoholabusus.

Diagnostik

Die Tests zur Diagnose von HCC beinhalten bildgebende Verfahren (dynamische Computertomografie, Magnetresonanz, Sonografie), Biopsie und alpha-Fetoprotein-Messung im Serum (vgl. *Tabelle 1*). Welche Tests eingesetzt werden, hängt von den Umständen und der Verfügbarkeit ab. Bildgebende Verfahren werden jedoch immer gebraucht, da diese über das Ausmass der Tumorerkrankung Auskunft geben. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Diagnose eines HCC durch Bildgebung und dem Nachweis der typischen Hypervaskularität des Tumors auch nicht invasiv gestellt werden (*Tabelle 1*).

Da Patienten mit chronischer Lebererkrankung ein signifikant erhöhtes HCC-Risiko haben, sollten diese (neben präventiven Massnahmen und der Behandlung ihrer Grundkrankheit) überwacht und regelmässig auf HCC gescreent werden. Gemäss den aktuellen Richtlinien (1) sollen alle zirrhotischen Patienten infolge chronischer Hepatitis B oder C, Alkoholabusus, vererbter Hämochromatose und primär biliärer Zirrhose in einem Surveillance-Programm (Surveillance = wiederholte Anwendung von Screeningtests) eingeschlossen werden (vgl. *Tabelle 2*). Dies ergibt allerdings nur einen Sinn für Patienten, welche im Fall eines HCC auch mit einer der kurativen Therapien oder Chemoembolisation behandelt werden. Zirrhotische Patienten mit anderen Grunderkrankungen haben ebenfalls ein erhöhtes HCC-Risiko; Studien bezüglich Benefit einer HCC-Surveillance und Empfehlungen für diese Patientengruppen fehlen allerdings. Hepatitis-B-Träger ohne Leberzirrhose müssen unter gewissen Umständen ebenfalls überwacht werden (*Tabelle 2*), da gezeigt werden konnte, dass erhöhte Hepatitis-B-Virus-DNA im Serum und/oder Entzündungsaktivität in der Leber mit

einem erhöhten HCC-Risiko einhergehen (1).

Im Rahmen dieser Überwachung sollten Patienten alle sechs bis zwölf Monate einer Leberultraschalluntersuchung unterzogen werden (1). Alpha-Fetoprotein als alleiniger Screeningtest sollte nicht mehr verwendet werden, da der positive Voraussagewert von alpha-Fetoprotein zu tief ist und viele falschpositive Resultate liefert. Hingegen hat die Sonografie als Screeningtest eine Sensitivität zwischen 65 und 80% und eine Spezifität > 90% (7). In einigen Zentren wird die Sonografie in Kombination mit alpha-Fetoprotein eingesetzt, was möglicherweise die Sensitivität erhöht. Unbestritten ist jedoch der Wert des alpha-Fetoproteins in der Diagnose des HCC, da ein Serum-alpha-Fetoprotein von > 200 ng/ml bei Patienten mit einer Zirrhose und einer hepatischen Raumforderung einen sehr hohen positiven Voraussagewert hat. Wird beim Screening eine Raumforderung entdeckt, muss diese weiter abgeklärt werden. *Abbildung 1* zeigt den empfohlenen diagnostischen Algorithmus im Falle einer hepatischen Raumforderung bei einem Patienten mit Leberzirrhose (1).

Staging

Zur Behandlung von Patienten mit diagnostiziertem HCC wurden Staging-Systeme entwickelt. Für das HCC existieren verschiedene Systeme (TNM-Klassifikation, Okuda-Kriterien, CLIP-Kriterien, BCLC-Score), welche Tumorgrosse, Tumorausbreitung, Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten unterschiedlich berücksichtigen (1). Keines dieser Staging-Systeme hat sich weltweit durchgesetzt. Die TNM-Klassifikation hat beim HCC wenig prognostische Aussagekraft und ist nicht hilfreich für die Therapiewahl. Diesem Bedürfnis kommt die Einteilung nach dem Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-System entgegen. Dieses beinhaltet neben Tumorstadium (TNM-Klassifikation) auch Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation), Körperstatus (WHO-Performance-Status) und tumorassoziierte Symptome (8). Das BCLC-System verbindet Staging mit Therapieoptionen und unterscheidet eine potenziell kurative Gruppe, eine Gruppe mit fortgeschrittenem HCC und eine terminale Gruppe.

Tabelle 1:

Diagnosekriterien für HCC (12)

▲ Zytohistologischer Nachweis

(Biopsie)
oder

▲ Nicht invasive Kriterien

(bei zirrhotischen Patienten):

- Fokale Läsion ≤ 2 cm: zwei bildgebende Verfahren* mit arterieller Hypervaskularisation und «Washout» in der venösen Phase.
- Fokale Läsion > 2 cm: ein bildgebendes Verfahren* mit arterieller Hypervaskularisation und «Washout» in der venösen Phase.

* Empfohlene bildgebende Verfahren sind Kontrastmittel-Sonografie, dynamische Computertomografie und Magnetresonanz (MR).

Tabelle 2:

Risikopatienten, bei denen HCC-Surveillance empfohlen wird (1):

▲ Patienten mit Leberzirrhose infolge

- Hepatitis C
- Alkohol
- Genetische Hämochromatose
- Primär biliäre Zirrhose
- Alpha1-Antitrypsin-Defizienz*
- Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)*
- Autoimmune Hepatitis*

▲ Hepatitis-B-Träger **

- Asiatische Frauen ≥ 50 Jahre
- Asiatische Männer ≥ 40 Jahre
- Afrikaner ≥ 20 Jahre
- Hepatitis-B-Träger mit positiver HCC-Familienanamnese
- Alle zirrhotischen Hepatitis-B-Träger

* Diese Patienten haben ein erhöhtes HCC-Risiko; Studien bezüglich Benefit einer HCC-Surveillance fehlen allerdings.

** Alle nicht zirrhotischen Hepatitis-B-Träger mit erhöhter Hepatitis-B-Virus-DNA und/oder Entzündungsaktivität in der Leber haben ein erhöhtes HCC-Risiko, wobei die aktuellen Surveillance-Empfehlungen vorläufig nur die genannten Risikogruppen einschliessen (1).

Therapieoptionen und Prognose

HCC-Patienten sollten an ein hepatologisches Zentrum überwiesen werden, wo sie multidisziplinär von Hepatologen, hepatobiliären Chirurgen, interventionellen Radiologen, Onkologen und Transplantationschirurgen behandelt werden können. Die Therapie des HCC hängt vom Stadium der Krankheit und der Le-

berfunktion ab (Abbildung 2). Die kurativen und palliativen Behandlungsoptionen werden nachfolgend besprochen.

Frühstadium

Patienten im Frühstadium haben eine erhaltene Leberfunktion (Child-Pugh A oder B) und eine einzelne Tumorkläsion, welche kleiner als 5 cm ist, oder bis zu drei Läsionen, die kleiner als 3 cm im Durchmesser sind (sogenannte Milan-Kriterien nach Mazzaferro et al., [9]). Dieses Frühstadium wird auch «small HCC» (oder kleines HCC) genannt. Patienten mit kleinem HCC können vollständig geheilt werden; sie sollen daher einer der kurativen Therapien zugeführt werden: chirurgische Tumorresektion, Lebertransplantation oder ablativ Therapien. Studien haben für Patienten im Frühstadium eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 bis 75% gezeigt (1). Es gibt allerdings

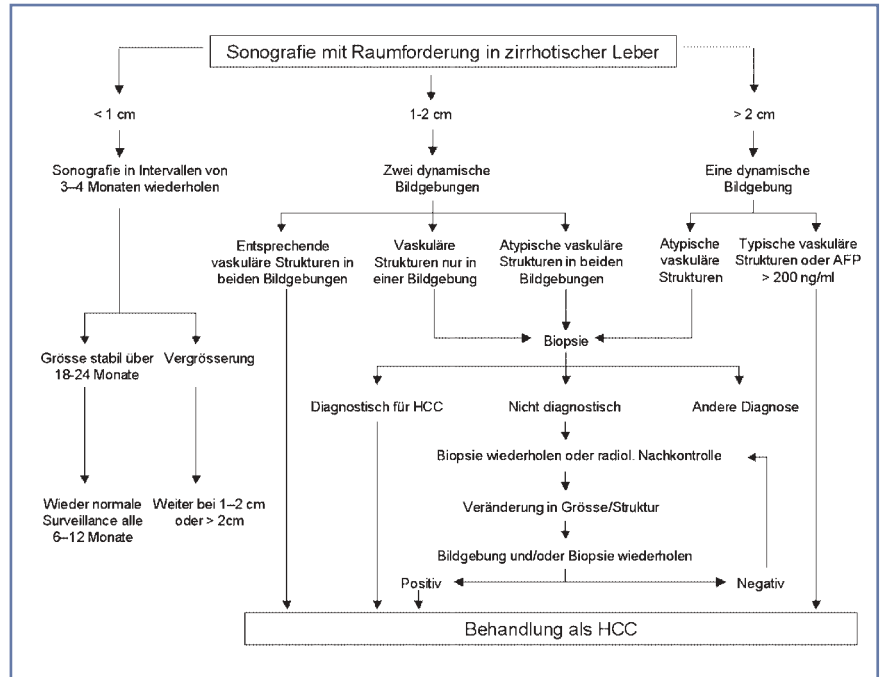


Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung einer hepatischen Raumforderung bei Patienten mit Leberzirrhose

Abkürzung: AFP: alpha-Fetoprotein

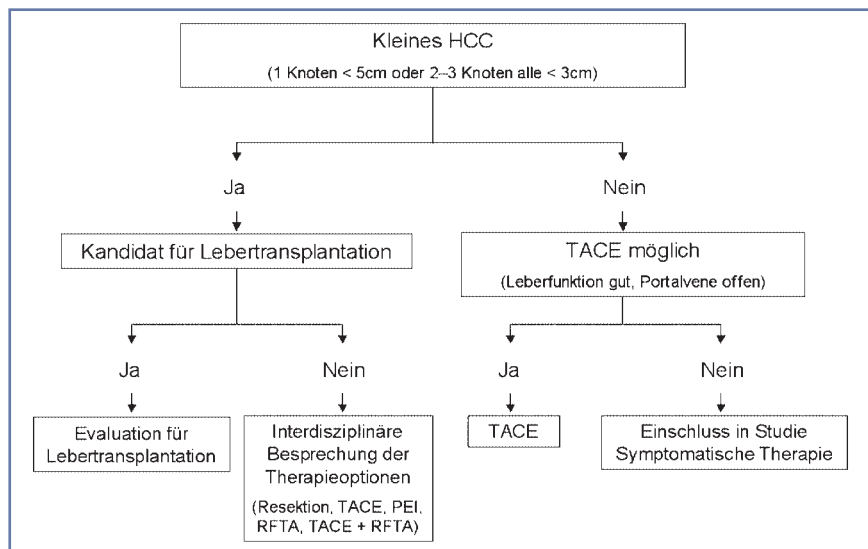


Abbildung 2: Strategie für Staging und Behandlung von Patienten mit HCC gemäss den Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-Kriterien (1).

Abkürzungen: PEI: perkutane Ethanolinjektion; RFTA: Radiofrequenzthermoablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation.

bisher keine randomisierten kontrollierten Studien, welche die einzelnen Verfahren miteinander vergleichen. Deshalb kann keine Therapieform a priori für alle HCC-Patienten im Frühstadium empfohlen werden. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden erlauben jedoch, gewisse Patientengruppen primär einem Verfahren zuzuteilen.

Chirurgische Resektion

Die chirurgische Resektion war lange Zeit die Standardbehandlung. Dieses Verfahren hat allerdings zwei Nachteile. Erstens hat die Resektion eine beträchtliche Mortalität, da es bei unzureichender Leberrestfunktion postoperativ zum Leberversagen kommen kann. Zweitens ist das Risiko eines De-novo-HCC in der zirrhotischen Restleber oder das eines Tumorrezidivs ein weiterer Nachteil der Resektion. Dies ist bei über 50% der Patienten drei Jahre postoperativ der Fall und wird hauptsächlich bestimmt durch das Vorhandensein von Gefässinvasion und zusätzlichen Tumorfokalesionen.

Lebertransplantation

Bei Lebertransplantation bestehen diese beiden Probleme nicht. Das transplantierte Organ ist gesund, und somit entfällt das Risiko von De-novo-HCC und Versagen der Restleber nach Resektion. Die Lebertransplantation ist deshalb die beste Therapieoption bei Patienten mit

Leberzirrhose und mit einem kleinen HCC (kleiner als 5 cm oder mit bis zu 3 Läsionen kleiner als 3 cm im Durchmesser) (9). Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten ist > 70% (9). Der Hauptnachteil dieser Behandlung ist die lebenslange Immunsuppression, welche mit dem Risiko für sekundäre Neoplasien und Infekte einhergeht. Ein weiteres Problem stellt der dramatische Mangel an Spenderorganen dar. Infolge Fortschreitens des HCC bei Patienten, die auf den Wartelisten stehen, kommt es in ungünstigen Fällen vor, dass die Betroffenen nicht mehr für diese Therapieoption qualifizieren (HCC ausserhalb der Milan-Kriterien, Gefässinvasion, Überschreiten der Leberkapsel). Randomisierte Studien darüber, wie Patienten bis zur Transplantation behandelt werden sollen (sogenanntes Bridging, z.B. durch Resektion, Chemoembolisation, Ablation), sind ausstehend.

Tumorablation

Die ablativen Therapieverfahren beinhalten perkutane Ethanolinjektion, Radiofrequenzthermoablation (perkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch) und Kryochirurgie. Den verschiedenen ablativen Methoden ist gemeinsam, dass die Tumorherde Ultraschall-, Computertomografie- oder MRI-gesteuert punktiert, und dann mittels Injektion von Substanzen (Alkohol, Essigsäure, erhitzte Koch-

salzlösung) oder mittels Hitze respektive Kälte (Radiofrequenz, Mikrowellen, Kälte, Laser) zerstört werden. Die perkutane Ablation ist die beste Behandlungsoption bei Patienten im HCC-Frühstadium, welche nicht geeignet sind für eine chirurgische Resektion oder eine Lebertransplantation. Die perkutane Ablation wird auch als «Bridging-Verfahren» vor einer Lebertransplantation eingesetzt. Die am besten untersuchte und günstigste ablativ Methode ist die perkutane Ethanolinjektion, welche bei Tumoren bis 2 cm Durchmesser eine Nekroserate von 90 bis 100% erreicht (üblicherweise nach wiederholten Injektionen an mehreren Tagen). Läsionen über 2 cm werden erfolgreicher mittels Radiofrequenzthermoablation behandelt, bei der über die Spitze des Instruments Elektroden in den Tumor eingeführt werden und durch Hitze eine Nekrose verursachen. Mit der Radiofrequenzthermoablation braucht man in der Regel weniger Sitzungen als mit der perkutanen Ethanolinjektion; die Radiofrequenzthermoablation ist aber teurer und mit einer höheren Komplikationsrate verbunden (Pleuraerguss, Peritonealblutung). Subkapsulär gelegene und schlecht differenzierte HCC haben ein erhöhtes Risiko für Peritonealmetastasierung und sind deshalb weniger geeignet für eine Radiofrequenzthermoablation. Der Vorteil der perkutanen ablativen Methoden ist die geringe Belastung für die Patienten, sodass sie häufig ambulant durchgeführt werden können. Der Nachteil der Methoden ist, dass ein sicherer Nachweis einer kompletten Zerstörung der Tumoren nicht möglich ist und es zu HCC-Rezidiven kommen kann. Eine engmaschige Nachkontrolle ist deshalb bei diesen Patienten notwendig.

Intermediäres Stadium

Patienten im intermediären Stadium leiden an einem HCC, welches ausserhalb der Milan-Kriterien liegt; sie haben jedoch keine tumorassozierten Symptome, es besteht keine extrahepatische Ausbreitung (M0, N0) oder makrovaskuläre Invasion. Die Betroffenen dieser Gruppe können in der Regel nicht mehr geheilt werden. Patienten mit HCC im Intermediärstadium sollten mit transarte-

rieller Chemoembolisation (TACE) behandelt werden, welche die Tumorprogression verzögern kann. TACE ist das einzige der nicht kurativen Verfahren, für die in einer Metaanalyse eine verbesserte Überlebensrate bei HCC-Patienten gezeigt werden konnte (10). Für andere Therapien wie die alleinige Embolisation, systemische Chemotherapie, Radiotherapie, Interferon, Tamoxifen, Antiandrogene und Octreotid hat man keinen Überlebensvorteil nachweisen können. TACE wird von interventionellen Radiologen durchgeführt. Dabei wird die tumorversorgende Arterie (HCC werden fast ausschliesslich durch Äste der A. hepatica versorgt) zuerst angiografisch identifiziert. Chemotherapeutika (meist Anthrazykline wie Adriamycin und/oder Platinderivate wie Cisplatin, gelöst im lipophilen Kontrastmittel Lipiodol) werden dann über diese Arterie(n) in den Tumor injiziert. Simultan oder im Anschluss wird die tumorversorgende Arterie noch embolisiert (z.B. mit Gelfoam, Polyvinylalkohol, Metallcoils), was zu Thrombose, Tumornekrose und Reduktion des HCC führt. TACE ist kontraindiziert bei Leberdekompensation (Child-Pugh C), kompletter Pfortaderthrombose (Gefahr der Leberinfarzierung) und beim Vorliegen von extrahepatischen Metastasen. Bei kritischer Auswahl der Patienten und sorgfältiger Durchführung ist die TACE sicher und gut verträglich. Normalerweise wird sie im Rahmen einer Kurzhospitalisation durchgeführt.

Fortgeschrittenes Stadium

Patienten mit fortgeschrittenem HCC (tumorassozierte Symptome, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovasculäre Invasion) haben eine 1-Jahres-Überlebensrate unter 50% und sollten an Zentren in klinische Studien mit neuen Therapien eingeschlossen werden. Zurzeit werden verschiedene neue Therapieansätze in klinischen Studien getestet (z.B. Raf-Kinase-Inhibitor Sorafenib).

Endstadium

Patienten im Endstadium haben eine massiv eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C), einen ausgebreiteten Tumor und/oder Verschlechterung des Körperstatus. Die mittlere Lebenserwartung in dieser Patientengruppe ist < 3 Monate. Momentan gibt es keine Therapie, die das Überleben dieser Patienten verlängert.

HCC bei Patienten ohne Leberzirrhose

Ein HCC bei Patienten ohne Leberzirrhose ist selten (< 5%) und stellt einen Sonderfall dar. Bei diesen Patienten wird primär versucht, den Tumor durch chirurgische Resektion zu behandeln. Die enorme Regenerationsfähigkeit der Leber erlaubt ausgiebige Resektionen, weshalb auch hepatozelluläre Karzinome ausserhalb der Milan-Kriterien (9) berücksichtigt werden können. Allerdings müssen Tumormetastasen und eine vaskuläre Invasion präoperativ ausgeschlossen werden.

Fazit

Das HCC ist ein relativ häufiger Tumor mit steigender Inzidenz. Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Leberzirrhose haben ein erhöhtes HCC-Risiko. Diese Patienten sollten überwacht und alle sechs bis zwölf Monate einer Leberultraschalluntersuchung unterzogen werden. Alpha-Fetoprotein als alleiniger Screeningtest sollte nicht mehr verwendet werden. Nur die frühe Diagnose und genaues Staging mit Überweisung an ein hepatologisches Zentrum ermöglicht eine potenziell kurative Behandlung. ▲

Dr. med. David Semela
(Korrespondenzadresse)

Prof. Dr. med. Markus Heim
Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

E-Mail: david.semela@unibas.ch

Quellen:

1. Bruix, J., Sherman, M.: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
2. Bruix, J., et al.: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
3. El-Serag, H.B., Mason, A.C.: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
4. El-Serag, H.B.: Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: 27–34.
5. Bosch, F.X., et al.: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: 5–16.
6. Parkin, D.M., et al.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
7. Bolondi, L., et al.: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251–259.
8. Llovet, J.M., et al.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338.
9. Mazzaferro, V., et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
10. Bruix, J., et al.: Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022.
11. Llovet, J.M., Bruix, J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–442.
12. Bruix, J., et al.: New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3848–3856.