

Das hepatozelluläre Karzinom

Epidemiologie, Diagnostik, Standard- und neue Therapieansätze

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) nimmt seit 20 Jahren kontinuierlich zu, Hepatitisinfektionen, Übergewicht und Zirrhose sind wesentliche Faktoren für die Tumorentwicklung. Verbesserte Früherkennungsmöglichkeiten und ein interdisziplinäres Therapiekonzept mit verschiedenen Pfeilern führen dazu, dass heute bei zirka zwei Drittel eine potenziell kurative Behandlung möglich ist.

MICHAEL BÜHLMANN, JEAN-FRANÇOIS DUFOUR



Jean-François Dufour

In Europa werden für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) hohe Mortalitätsraten für Männer beobachtet, welche beispielsweise in Frankreich bei 6,8, in Italien bei 5,7 und in der Schweiz bei 5,9/100 000 Einwohner liegen. Die *Mortalitätsraten für Frauen* liegen deutlich tiefer, in Italien betragen sie 1,9, in der Schweiz 1,8 und in Spanien 1,5/100 000 (1).

Die Inzidenz ist steigend, sie verdoppelte sich in den vergangenen 20 Jahren, eine weitere Verdoppelung wird in den nächsten 15 bis 20 Jahren erwartet. Die Schweiz bildet hier keine Ausnahme (*Abbildung 1*) (1). Die Gründe für diesen Anstieg sind zahlreich:

- ▲ Die *Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus* vor Jahrzehnten führt zu einem hohen Risiko für die Entwicklung eines HCC.
- ▲ Ein neu entdeckter Risikofaktor ist das *metabolische Syndrom*, dessen Häufigkeit in unserer Gesellschaft epidemische Ausmasse erreicht hat. Es stellt eine wichtige Prädisposition für die Entwicklung einer Zirrhose und somit auch eines HCC dar.
- ▲ Das bei *Übergewicht* erhöhte Krebsrisiko betrifft in besonderem Masse Malignome der Leber.
- ▲ Ein gewichtiger Anteil der Patienten mit HCC in der Schweiz leidet an *chronischer Hepatitis B*. Nicht selten sind diese Patienten aus Regionen mit epidemischer Hepatitis B immigriert.

Neben diesen prädisponierenden Erkrankungen sind zwei weitere Faktoren für die steigende HCC-Inzidenz verantwortlich: Der erste Faktor betrifft das *verbesserte Management von Patienten mit Zirrhose*. Die betroffenen Patienten leben länger und haben ein beträchtliches Risiko, ein HCC zu entwickeln. Der zweite Grund liegt im *Fortschritt der radiologischen Diagnostik* mit verbessertem Zugang zu Ultraschall, CT und MRI, das heisst der Möglichkeit der Früherkennung.

Screening

Nur eine einzige kontrollierte, randomisierte Studie hat das HCC-Screening untersucht. Diese Studie

wurde in China durchgeführt und ermittelte eine Mortalitätsrate von 83/100 000 in der gescreenten Gruppe gegenüber 132/100 000 in der Kontrollgruppe, entsprechend einer Odds Ratio von 0,63 (2). Diese Studie, die kaum wiederholt werden wird, hat verschiedene Limitationen: Sie ist zum einen nicht für Zirrhosepatienten stratifiziert und wies zum anderen eine suboptimale Compliance (58%) auf.

Jeder Patient mit einer Zirrhose sollte in ein Surveillance-Programm zur Früherkennung eines HCC eingeschlossen werden. Die Leberonografie ist der empfohlene Screeningtest (3). Eine Leberonografie sollte bei Zirrhosepatienten alle 6 Monate durchgeführt werden. In einer randomisierten Studie konnte ein besseres Überleben bei 6- versus 12-monatlichen Untersuchungsintervallen gezeigt werden (4). Die Rolle des Alpha-Fetoproteins (AFP) als Screeningbiomarker ist umstritten, weil es in zirka 20% der HCC-Fälle nicht erhöht ist und eine moderate Erhöhung des AFP bei Hepatitispatienten häufig beobachtet wird. Die Surveillance-Strategie verbessert das Management von Patienten, die ein HCC erleiden. Durch das Screening-Programm werden die Tumoren in einem früheren Stadium diagnostiziert. Dies führt dazu, dass bei zwei Drittel dieser Patienten ein potenziell kuratives Behandlungskonzept infrage kommt (5, 6), was zu

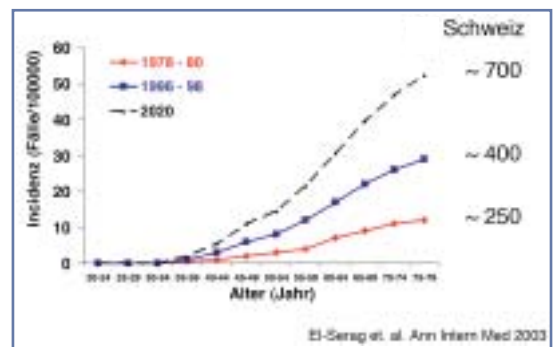


Abbildung 1: Inzidenz des HCC

einem verbesserten Überleben führt (7, 8). In einer prospektiven Studie mit 447 Patienten mit kompensierter Zirrhose, die in ein Surveillance-Programm aufgenommen worden sind, konnte ein signifikanter Rückgang der Mortalität infolge der verbesserten Selektionskriterien für eine Therapie beobachtet werden (9).

Diagnostik

Die Diagnose des HCC basiert auf Kontrastbildgebungen. Das HCC ist typischerweise während der arteriellen Phase der Leber hypervaskularisiert und zeigt einen Wash-out-Effekt während der portalen Perfusionsphase (Abbildung 2). Dieses Verhalten einer Läsion von mehr als 2 cm Grösse in einer zirrhotischen Leber ist zur Diagnose eines HCC ausreichend und eine Biopsie ist nicht indiziert. Der Entscheid zur Biopsie einer auf ein hepatozelluläres Karzinom verdächtigen Läsion sollte in einem Zentrum gefällt werden, das über die verschiedenen Methoden der HCC-Diagnostik verfügt. Dies ist wichtig, weil bei Patienten, die für eine Lebertransplantation infrage kommen, ein postbiopisches Tumor-Seeding den kurativen Ansatz der Transplantation gefährden kann.

Überdies ist zu beachten, dass bei kleinen Läsionen die Biopsie inkonklusiv sein kann, weil die Nadel den Tumor möglicherweise verfehlt hat. Weiter ist das Blutungsrisiko im Falle eines Tumor-Seedings nach Biopsie einer fokalen Läsion erhöht. Schliesslich erlaubt eine erneute Bildgebung nach 6 bis 8 Wochen eine bessere Beurteilung der Natur einer unklaren Läsion, ohne dass damit die therapeutischen Optionen eingeschränkt werden.

Staging

Das Staging von HCC-Patienten berücksichtigt den Tumor, die zugrunde liegende Lebererkrankung und den Allgemeinzustand des Patienten insgesamt. Das Tumor-Staging basiert auf der Anzahl Tumorknoten, deren Grösse, dem Nachweis einer radiologisch sichtbaren vaskulären Invasion und der Präsenz von extrahepatischen Metastasen. Das Staging der Lebererkrankung erfolgt durch die Child-Pugh-Klassifikation. Zur Einschätzung des Allgemeinzustands dient der Karnofsky-Score. Diese drei Aspekte werden zur Beurteilung der Prognose



Abbildung 2: Das HCC ist typischerweise während der arteriellen Phase der Leber hypervaskularisiert und zeigt einen Wash-out-Effekt während der portalen Perfusionsphase (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. B. Saar.)

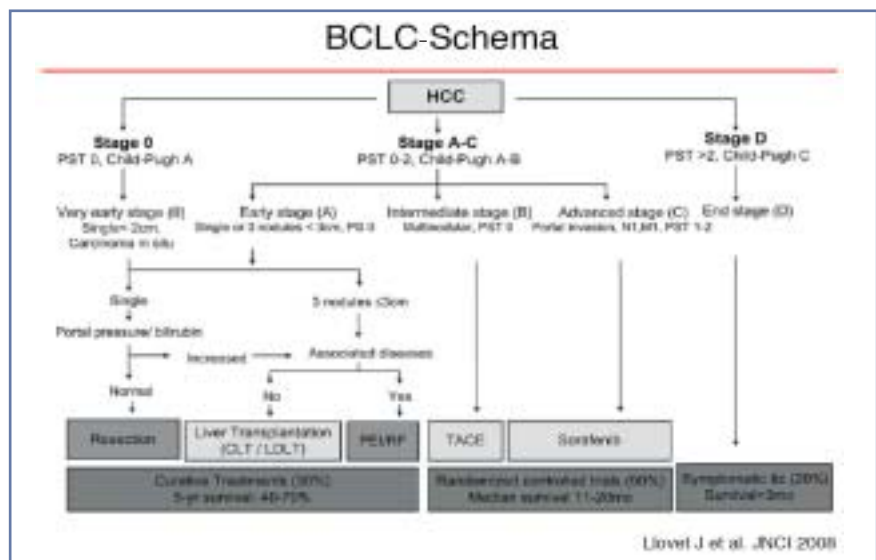


Abbildung 3: BCLC-Klassifikation

und der therapeutischen Optionen in einem Schema berücksichtigt, das unter dem Namen «Barcelona Center for Liver Cancer»-(BCLC)-Klassifikation bekannt geworden und in *Abbildung 3* dargestellt ist.

Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen schliessen verschiedene medizinische Spezialitäten ein (viszerale Chirurgie, interventionelle Radiologie, medizinische Onkologie) und sollten in enger Zusammenarbeit mit einem Hepatologen eingesetzt werden.

Systemische zielgerichtete Therapie

Die Rationale für systemische zielgerichtete Therapien basiert auf folgenden drei Voraussetzungen:

1. Es besteht eine relative Ineffektivität konventioneller Chemotherapien beim HCC.
2. Der Angiogenese kommt eine zentrale Rolle in der Entwicklung des HCC zu (10).
3. Es wurden pharmakologische Inhibitoren von Schlüssel-Pathways, die in

der Regulation der Zellproliferation und des Zellüberlebens eine wichtige Rolle spielen, entwickelt.

Systemische zielgerichtete Therapien sind im Begriff die Therapie des HCC zu revolutionieren. 2 randomisierte kontrollierte Studien konnten bei Patienten mit zu fortgeschrittener Erkrankung für lokale Therapieansätze und erhaltener Leberfunktion (Child A) ein verlängertes Überleben und eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression unter Behandlung mit Sorafenib (Nexavar®) zeigen. Sorafenib ist ein Multikinaseinhibitor, der die VEGF-Signal- und RAS-Kaskade in Tumor- und Endothelzellen blockiert. Die RAS-Kaskade ist beim fortgeschrittenen HCC aktiviert. Das Ausmass des Effekts stimmte in beiden Studien mit Hazard Ratios von 0,69 beziehungsweise 0,68 bemerkenswert überein. In der Studie von Llovet et al. mit einer prädominant europäischen Population betrug das Gesamtüberleben (OS) 10,7 Monate für Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden, gegenüber 7,8 Monaten im Placeboarm. Die Zeit bis zur radiologisch dokumentierten Progression (TTP) betrug 5,5 Monate versus 2,8 Monate (11). In der Asien-Pazifik-Studie betrug die entsprechenden Resultate 6,5 Monate versus 4,2 Monate für das Überleben und 2,8 Monate versus 1,4 Monate für TTP (12). Die Differenz von einigen Monaten in den Resultaten der beiden Studien ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der asiatischen Studie Patienten mit extensiverer Vorbehandlung und demnach fortgeschrittenerem Stadium ihrer Erkrankung eingeschlossen worden sind. Der Effekt auf das Überleben in diesen Studien ist bestenfalls moderat. Dies ist auf Umgehungs-Pathways und alternative angiogenetische Mechanismen zurückzuführen. Nach erfolgter Bestätigung der grundsätzlichen Wirksamkeit von Sorafenib sind mehrere Protokolle zur Prüfung der Wirksamkeit anderer Signal-Pathway-Inhibitoren allein oder in Kombination gestartet worden.

Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die Leber ist wegen ihrer doppelten Blutversorgung ein ideales Organ für die Chemoembolisation, da bei Lebertumoren, die praktisch ausschliesslich über die

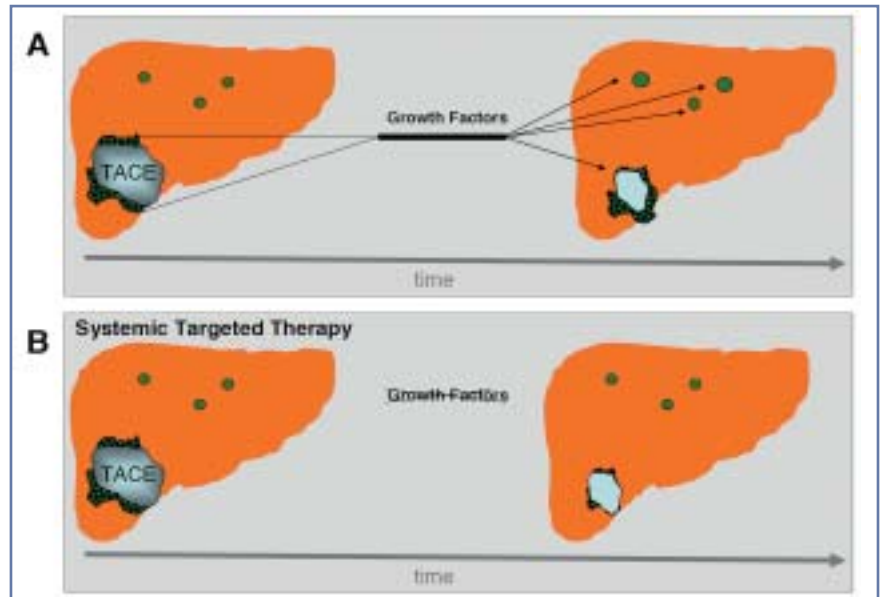


Abbildung 4: Rationale einer lokal-systemisch kombinierten Therapie

Arteria hepatica versorgt werden, eine Embolisation ohne Infarzierung möglich ist. Bei der radiologischen Beurteilung des Effekts der TACE ist es wichtig, die RECIST-Kriterien zu benutzen, um die Lebensfähigkeit des Tumors zu berücksichtigen (13). Eine Metaanalyse von TACE versus transarterieller Embolisation (TAE) allein konnte keine Überlebensdifferenz zwischen beiden Behandlungen zeigen (14), dies in Übereinstimmung mit zwei früher publizierten Metaanalysen (15, 16). Die Aussagekraft solcher Analysen ist jedoch durch die grosse Variabilität der eingesetzten transarteriellen Techniken limitiert. Mit der Einführung von «drug-eluting beads» (DEB) steht ein Verfahren zur Verfügung, bei dem das gleiche Partikel die toxische Wirkung und embolische Nekrose verursacht und das so eine bessere Standardisierung erlaubt. Die DEB absorbieren das chemotherapeutische Agens (Doxorubicin oder Irinotecan) und setzen das Zytostatikum nach der Injektion verzögert frei. Die Konzentration des Wirkstoffs im peripheren Blut ist deutlich geringer als bei der konventionellen TACE (17). Es scheint, dass die objektive Ansprechrate (ORR) und das Überleben (OS) nach DEB-TACE höher sind als nach konventioneller TACE (17, 18), das Auftreten postinterventioneller Abszesse nach DEB-TACE ist jedoch möglicherweise erhöht (17).

Für die Embolisation unter Verwendung von mit ⁹⁰Yttrium radioaktiv markierten

Mikropartikeln wurde ein signifikanter Antitumoreffekt bei hochselektiven Patienten beschrieben (19, 20). Diese Methode muss durch adäquat gestaltete Studien weiter evaluiert werden.

Die Tumorembolisation führt zu einer zentralen Nekrose mit einer massiven Hypoxie an ihren Rändern. Dies stimuliert die Zellen im Randbezirk der Läsion zur Expression von Wachstumsfaktoren wie beispielsweise VEGF. Diese Faktoren könnten lokal und systemisch wirkend das Wachstum angrenzender Satellitentumore und weiter entfernter Tumore anregen. Vor diesem Hintergrund wird klar, dass die Kombination der Embolisation mit einer systemischen zielgerichteten Therapie sinnvoll wäre.

Dabei ist das Timing der Kombination relevant (21). Die zielgerichtete Therapie sollte vor der Embolisation begonnen und ohne Unterbrechung fortgesetzt werden, damit der Vorteil des antiangiogenetischen Effekts ausgenutzt werden kann (Abbildung 4) (22). Ob dieser Therapieansatz zu spezifischen Komplikationen führt, muss in Phase-I/II-Studien geprüft werden. Eine SAKK/SASL-Studie, die lokale und systemische Behandlungen kombiniert, wurde kürzlich für die Rekrutierung von Patienten geöffnet.

Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation, bei der lokale Wärme in den Tumor appliziert wird,

stellt einen bei kleinen Tumoren kurativen Therapieansatz dar. Verglichen mit der chirurgischen Resektion ist die RFA gleich effektiv in der Sicherung der lokalen Tumorkontrolle für HCC-Läsionen, die kleiner als 2 cm sind, und mit vergleichbaren Überlebensraten verbunden (23, 24).

Transplantation

Die Lebertransplantation ist nicht nur eine kurative Behandlung für das HCC, sondern auch für die zugrunde liegende Lebererkrankung. Die Transplantation ist nur für Patienten indiziert, deren Tumor kleiner ist als gut etablierte Kriterien vorsehen. Diese sogenannten Milano-Kriterien (solitärer Tumor ≤ 5 cm oder ≤ 3 Tumoren mit je ≤ 3 cm Durchmesser sowie fehlende vaskuläre Invasion) sind mit exzellenten Resultaten assoziiert und wurden zum Standard für Lebertransplantationen (25). Das Fünf-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation hat über die Jahre stetig zugenommen (26).

Leberteileresektion

Die Leberteileresektion ist kurativ. Die korrekte Selektion der Patienten für eine Leberteileresektion ist entscheidend für den Behandlungserfolg. Voraussetzungen für eine Resektion sind das Vorliegen einer unilateralen Läsion, ein normales Bilirubin und eine fehlende portale Hypertension (27). Bei Missachtung dieser Bedingungen können postoperative Komplikationen wie Leberinsuffizienz oder Verschlimmerung einer portalen Hypertension mit Auftreten von Blutungen oder Aszites eintreten.

Resümee: das Management

Das Management von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom hat sich in den vergangenen Jahren signifikant verbessert. Mehrere Therapieoptionen stehen heute zur Verfügung, die ein verlängertes Überleben ermöglichen. Diese Therapien haben dennoch ihre Nebenwirkungen und sollten von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung im komplexen Management von Patienten mit HCC aufweisen. Idealerweise sollte das

Management in einer multidisziplinären HCC-Sprechstunde, wie im Inselspital neu eingeführt, koordiniert werden (vgl. hierzu Fussnote). Eine solche Einrichtung ermöglicht zudem, dass betroffene Patienten von weiteren Fortschritten in der HCC-Therapie profitieren können. ▲

Prof. Dr. med. Jean-François Dufour
(Korrespondenzadresse)
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: jf.dufour@ikp.unibe.ch

Dr. med. Michael Bühlmann
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital
3010 Bern

Merkmale

- ▲ Die Inzidenz des HCC ist steigend.
- ▲ Das HCC ist potenziell kurativ therapierbar, wenn es in einem frühen Stadium diagnostiziert wird.
- ▲ Neue therapeutische Ansätze verlängern das Überleben von HCC-Patienten.
- ▲ Für ein optimales Management ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten erforderlich.

Quellen:

1. Bosetti C, Levi F, et al.: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–45.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417–22.
3. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–36.
4. Kim DY, Han KH, et al.: Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology* 2007; 46: 403A.
5. Chan AC, Poon RT, et al.: Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg* 2008; 247: 666–73.
6. Toyoda H, Kumada T, et al.: Impact of surveillance on survival of patients with initial hepatocellular carcinoma: a study from Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1170–6.
7. Yuen MF, Cheng CC, et al.: Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330–5.
8. Bolondi L, Sofia S, et al.: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251–9.
9. Sangiovanni A, Del Ninno E, et al.: Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005–14.
10. Semela D, Dufour JF: Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 864–80.
11. Llovet JM, Ricci S, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
12. Cheng AL, Kang YK, et al.: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
13. Llovet JM, Di Bisceglie AM, et al.: Design and end-points of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698–711.
14. Marelli L, Stigliano R, et al.: Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6–25.
15. Camma C, Schepis F, et al.: Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47–54.
16. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–42.
17. Varela M, Real MI, et al.: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46: 474–81.
18. Malagari K, Chatzimichael K, et al.: Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 269–80.
19. Sangro B, Bilbao JI, et al.: Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 792–800.
20. Kulik LM, Carr BI, et al.: Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71–81.
21. Strebels BM, Dufour JF: Combined approach to hepatocellular carcinoma: a new treatment concept for non-resectable disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1743–9.
22. Dufour JF, Johnson P: Liver cancer: From molecular pathogenesis to new therapies. Summary of the EASL single topic conference. *J Hepatol* 2010. (in press)
23. Chen MS, Li JQ, et al.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321–8.
24. Livraghi T, Meloni F, et al.: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82–9.
25. Mazzaferro V, Regalia E, et al.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
26. Yoo HY, Patt CH, et al.: The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4329–35.
27. Llovet JM, Fuster J, Bruix J: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.