

Übersicht

Therapie des hepatozellulären Karzinoms

J. Eick, J. Steinberg, C. Schwertner, W. Ring, H.-J. Wagner, H. Scherübl

Das HCC ist weltweit der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache. Auch in Deutschland weisen die primären Leberkarzinome steigende Inzidenzen auf [1]. Die wichtigsten Ursachen in den westlichen Ländern sind die hohen bzw. zunehmenden Prävalenzen der Hepatitis C-Infektion, der Adipositas und des Diabetes mellitus.

Das HCC entsteht in 80–90% auf dem Boden einer Leberzirrhose und hat sich zur häufigsten Todesursache bei Leberzirrhose entwickelt. Die Überwachung (Surveillance) von Leberzirrhosepatienten führt zunehmend zu einer frühzeitigeren Diagnose kleiner asymptomatischer HCCs, die potenziell kurativ therapiert werden können. So haben sich in den letzten 20 Jahren die 5-Jahresüberlebensraten der HCC-Patienten mehr als verdoppelt [2]. Das ist neben der zunehmenden Früherkennung v. a. neuen multimodalen Therapiemöglichkeiten geschuldet. Dennoch werden auch heutzutage mehr als 70% der Patienten in intermediären und fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert.

Prognoseabschätzung und Therapiealgorithmus

Für die Therapieplanung ist neben der bildgebenden Staging-Diagnostik und dem klinischen Allgemeinzustand des Patienten insbesondere die Evaluation der Leberfunktion von entscheidender Bedeutung. Daher tritt beim HCC-Patienten im klinischen Alltag die bei anderen Tumorerkrankungen zur Therapieplanung

übliche TNM-Klassifikation in den Hintergrund, da sie die Leberfunktion nicht abbildet. Aus der Vielzahl von Staging-Systemen (u. a. Okuda-Klassifikation, CLIP, CUPI, TNM, JIS, GETECH) hat sich die BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer)-Staging-Klassifikation weitgehend durchgesetzt und wird von den führenden europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (EASL, AASLD) empfohlen.

Neben der Bewertung der Leberfunktion unter Einbeziehung des Child-Pugh-Score (q Abb. 1) werden die Anzahl und Größe der diagnostizierten HCC-Herde, eine portalvenöse Hypertension und der klinische Allgemeinzustand (ECOG performance status: PST) des Patienten berücksichtigt. Das BCLC-Staging-System (q Abb. 1) erlaubt damit eine Klassifikation des Tumorstadiums, eine Prognoseabschätzung und gibt für jedes Stadium Therapieempfehlungen vor. Dabei kann die individuell für jeden Patienten zu treffende Therapieentscheidung gelegentlich vom Schema [3] abweichen. Wegen der Komplexität der multimodalen Behandlung sollen HCC-Patienten in entsprechenden Behandlungszentren und interdisziplinären Tumorboards mit hepatologischer Expertise vorgestellt oder mitbetreut werden. Aufgrund der meist fortgeschrittenen Erkrankung bei Diagnosestellung ist ein kurativer Therapieansatz bei weniger als 30% der HCC-Patienten möglich.

Für die Therapie des HCC stehen chirurgische, lokal ablativ, transarterielle und systemisch-medikamentöse Therapieformen zur Verfügung, auf die im Folgenden

eingegangen werden soll. In zunehmendem Maße werden die einzelnen Therapieformen sequenziell durchlaufen und kombiniert („multimodale Therapie“).

Lebertransplantation

Beim Vorliegen einer Leberzirrhose hat sich bei frühen HCCs die orthotope Lebertransplantation als die Therapie der Wahl bewährt, da sie neben der Tumorerkrankung zudem die zugrunde liegende Lebererkrankung beseitigt. Limitiert wird die Transplantation allerdings durch die lange Wartezeit und die Notwendigkeit der lebenslangen Immunsuppression nach der Operation. Zudem gibt es aufgrund der Knappheit an Spenderorganen eine strenge Indikationsstellung, die sich zumeist nach den Milan-Kriterien (bildmorphologischer Nachweis eines einzelnen Tumorknotens ≤ 5 cm oder von maximal 3 Tumorknoten ≤ 3 cm, keine Gefäßinvasion, keine extrahepatische Tumormanifestation) richtet. Patienten, die innerhalb dieser Kriterien lebertransplantiert werden, weisen 5-Jahres-Überlebensraten von >50 – 60% auf [4]. Im Hinblick auf die lange Wartezeit vor einer Transplantation werden häufig lokal ablativ Therapien und die transarterielle Chemoembolisation (TACE), als sogenannte „Bridging-Therapieverfahren“ eingesetzt. Die Leberlebenspende ist in Japan das Transplantationsverfahren der Wahl, in Deutschland wird es derzeit nur selten angewandt.

Kommt es durch die ablativ Therapie oder TACE zu einem Downsizing bzw. Downstaging innerhalb der Milan-Kriterien, so können diese Patienten, obgleich sie initial nicht den Milan-Kriterien entsprechen haben, für eine Lebertransplantation gelistet werden. Das gute präoperative Therapieansprechen ist als ein positiv prädiktiver Marker für das Gesamtüberleben nach der Transplantation zu werten.

Chirurgische Resektion

Die Leber(teil-)resektion erfordert eine funktionelle Restreserve der Leber, die bei

Tab. 1 Child-Pugh-Score der Leberzirrhose.

Albumin (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubin (mg/dl)	<2	2–3	>3
INR	<1,7	1,71–2,20	>2,20
Aszites	nein	medikamentös kontrolliert	refraktär
Enzephalopathie (Grad)	nein	I–II (oder medikamentös kontrolliert)	III–IV (oder refraktär)

Child-Pugh-Score: A 5–6 Punkte, B 7–9 Punkte, C 10–15 Punkte

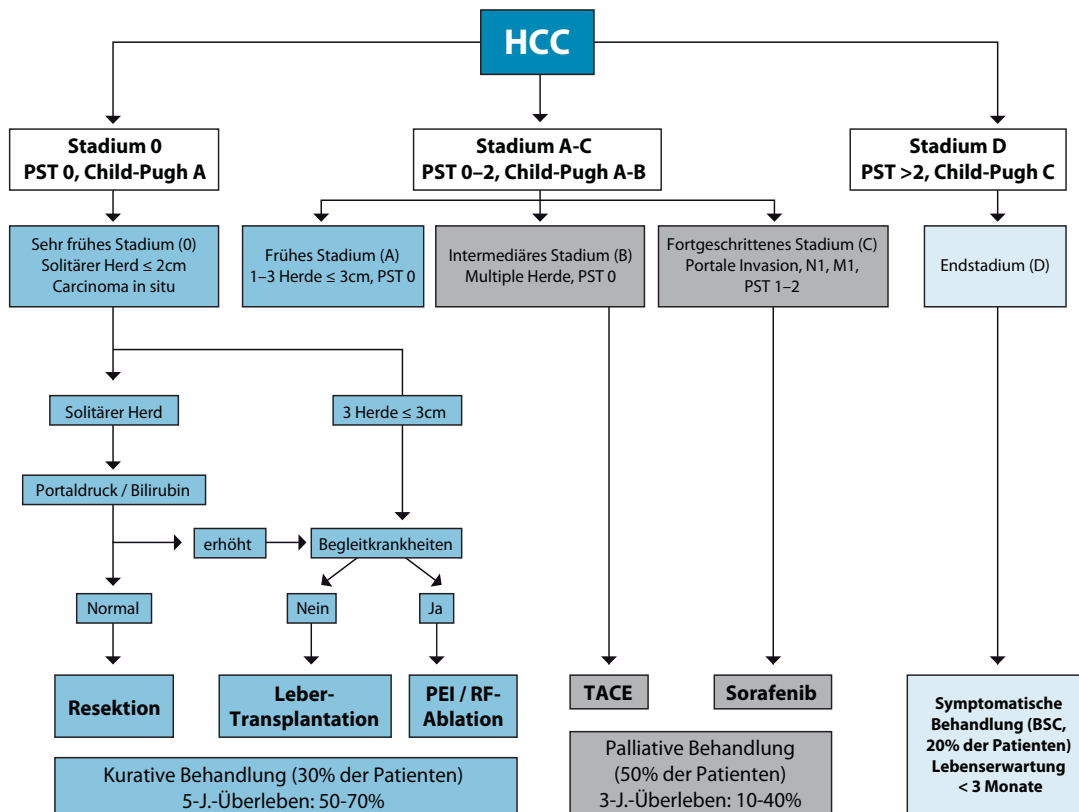


Abb. 1 Therapie des hepatozellulären Karzinoms entsprechend der BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Klassifikation. PST: ECOG-Performance-Status; PEI: perkutane Ethanolinjektionen; RF: Radiofrequenz; TACE: transarterielle Chemoembolisation; BSC: „best supportive care“.

einer sonst gesunden Leber minimal 20–30% Restvolumen ausmachen kann. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose ist jedoch ein deutlich höheres Restvolumen (40%) erforderlich. Die Möglichkeiten der Pfortaderembolisation zur Hypertrophie des gesunden Leberanteils ist beim Leberzirrhotiker eingeschränkt, so dass diese Methode eher für die wenigen HCC-Patienten ohne Leberzirrhose in Frage kommt. Zur Abschätzung der Leberrestfunktion hat sich ein normaler Bilirubinwert sowie ein Portalvenendruck <10 mmHg als prognostisch günstig erwiesen und ist in das BCLC-Staging-System eingeflossen (q Abb. 1). Vor der Entscheidung zur Leberresektion soll der Patient einem interdisziplinären Tumorboard mit hepatologischer Expertise vorgestellt werden.

Selbst die histologisch bestätigte R0-Resektion des HCCs schützt leider nicht vor Rezidiven. Diese entstehen entweder aus Satellitenherden oder de novo; HCC-Rezidive treten innerhalb von 5 Jahren bei bis zu 70% der Patienten auf.

Lokoregionäre Therapieverfahren

Zu den lokoregionären Verfahren zählen die:

- ▶ perkutane Ethanol- oder Essigsäureinjektion (PEI/PAI);

- ▶ lokal-ablativen Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Kryotherapie, Mikrowellenablation (MWA) und Laserablation (LITT);
- ▶ transarterielle (Chemo-) Embolisation (TACE, TAE);
- ▶ transarterielle Radioembolisation (TARE) / selektiv interne Radiotherapie (SIRT);
- ▶ externe Strahlentherapie oder Brachytherapie.

Perkutane Ethanol- (PEI) oder Essigsäureinjektion (PAI)

Bei diesem Therapieverfahren werden 96%-iges Ethanol oder 50%-ige Essigsäure direkt in das HCC injiziert. Das Verfahren ist kostengünstig und ohne großen apparativen Aufwand auch in nicht hochtechnisierten Ländern durchführbar. Es ist insbesondere für Patienten mit kleinen HCC <2–3 cm und guter Leberfunktion geeignet. Bei größeren Tumoren besteht ein deutlich erhöhtes Risiko des Lokalrezidivs. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Child-Pugh-Stadium C sollte die Therapie allerdings nicht mehr durchgeführt werden.

Radiofrequenzablation (RFA)

Bei der Radiofrequenzablation wird das HCC perkutan oder intraoperativ punk-

tiert und per lokaler Hyperthermie eine Koagulation herbeigeführt. In mehreren Studien hat sich die RFA gegenüber der PEI bei kleinen HCC als überlegen erwiesen [2], sowohl in Bezug auf die Ansprechrate als auch auf die Überlebenszeit, wenngleich die Komplikationsrate geringfügig höher war (ca. 5%). Hinsichtlich der Überlebenszeiten unterscheidet sich die RFA bei kleinen HCC (<3 cm) nicht von der chirurgischen Resektion, die RFA hat die Vorteile der geringeren Komplikationsrate und kürzeren Krankenhausverweildauer [5]. Die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten nach RFA von HCCs <3 cm sind mit bis zu 100% bzw. 98% sehr gut [2, 5]. Ähnlich der chirurgischen Tumorresektion beträgt aber die HCC-Rezidivrate nach 5 Jahren bis zu 70%. Bei HCC >3 cm ist der Effekt der RFA deutlich schlechter und frühe Rezidive nicht selten.

Transarterielle (Chemo-) Embolisation (TACE, TAE)

Bei diesem Therapieverfahren werden über einen arteriellen Zugang selektiv die tumorversorgenden Äste der A. hepatica sondiert und bei der TACE eine Kombination aus Embolisationsmittel (PVA-Partikel, Gelatinepartikel) und einem Chemotherapeutikum (meist Doxorubicin), in der Regel mit einer Trägersubstanz (z. B. Lipiodol), verabreicht. Bei der TAE wird

nur das Embolisationsmaterial injiziert. Beide Verfahren scheinen zur Zeit gleichwertig und werden sowohl im palliativen Therapieansatz als auch als „Bridging-Verfahren“ vor Lebertransplantation eingesetzt. Limitiert wird die TACE/TAE beim Vorliegen einer schweren Leberfunktionsseinschränkung (Child-Pugh C und schlechtes B) oder einer Pfortaderthrombose.

Postinterventionell kommt es gehäuft zu Fieber, Bauchschmerzen und einem Anstieg der Transaminasen im Sinne eines passageren Postembolisationsyndroms. Schwere Komplikationen sind dank der heute angewandten, selektiven Embolisations-technik selten geworden. Unter diesen Voraussetzungen hat die TACE in der Palliativsituation eine lebensverlängernde Wirkung [6].

Die TACE eignet sich also insbesondere für Patienten mit multinodalem Befall und ausreichender Leberfunktion (Child-Pugh A und gutes B). Eine Kombination mit der Radiofrequenzablation ist möglich und scheint bei Patienten mit einem HCC > 3 cm das Überleben signifikant zu verbessern [7].

Transarterielle Radioembolisation / Selektive interne Radiotherapie

Bei der transarteriellen Radioembolisation (TARE, synonym selektive interne Radiotherapie SIRT) wird ^{90}Y als β -Strahler über den transarteriellen Zugang selektiv in die HCC-Herde injiziert. Hierfür wird ^{90}Y an Kunstharz- oder Glas-Mikrosphären (40 μm) gekoppelt. Das versorgende Tumorgefäß wird selektiv therapiert. Eine selektive Applikation der Mikrosphären in die tumorversorgenden Aufzweigungen der A. hepatica muss ge-

währleistet sein, da es andernfalls zu Strahlenschäden und Nekrosen in anderen Organen kommen kann. Vorab werden deshalb angiografisch eventuelle aberrante gastrointestinale sowie ein signifikanter hepatopulmonaler Shunt ausgeschlossen. Bei der Indikationsstellung muss auf eine ausreichende Leberfunktion (Child Pugh A und B) geachtet werden. Eine sorgfältige präinterventionelle Dosimetrie ist essenziell für die Therapieplanung und -sicherheit.

Die Therapiewirkung der TARE basiert vor allem auf der lokalen interstitiellen Hochdosis-Strahlentherapie (bis 150 Gy). Die Therapieergebnisse sind viel versprechend, sowohl in der palliativen Therapie-situation als auch zum Downstaging größerer HCCs vor RFA, Resektion oder Transplantation. Erste Studien legen eine Gleichwertigkeit der TARE mit der TACE nahe [8]. Im Gegensatz zur TACE kann die TARE auch bei einer Pfortaderthrombose angewandt werden. Die hohen Therapiekosten und die erforderliche hohe technische Expertise begrenzen aber den allgemeinen Einsatz der TARE. Aktuelle Phase III-Studien vergleichen beim HCC lokal-ablative Techniken mit transarteriellen Embolisationsverfahren.

CT-gesteuerte Brachytherapie des HCCs

Die perkutane Strahlentherapie spielt in Europa und USA eine untergeordnete Rolle, da das HCC zwar strahlensensibel, die Leber als Organ aber äußerst strahlenempfindlich ist (cave: radiogene Hepatitis). Somit werden lokale Radiotherapieverfahren bevorzugt. Neben der bereits etablierten internen Radiotherapie (SIRT, TARE) wird im Rahmen von kleineren Studien die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachy-

chytherapie großer HCCs (> 5 cm) untersucht. Die lokale Tumorkontrollrate ist hierbei hoch, bislang fehlen aber Langzeit-Überlebensdaten größerer Serien und der Vergleich mit anderen Therapieverfahren.

Sorafenib-Therapie bei fortgeschrittenem und metastasiertem HCC

Bereits bei Diagnosestellung sind ca. 40–50% der HCC-Patienten weder kurativ noch interventionell behandelbar. Bei diesen Patienten stehen die systemische Therapie und supportive Maßnahmen im Vordergrund (q Abb. 2). Die Effektivität von systemischen Therapien mit zytoreduktiven, antihormonellen oder immunmodulierenden Substanzen ist beim HCC gering. Kontrollierte prospektive Phase III-Studien zu diesen Therapieansätzen konnten entweder keinen Überlebensvorteil nachweisen oder fehlen.

Das HCC gilt als Chemotherapie-resistenter Tumor. In den 70er und 80er Jahren wurde insbesondere Doxorubicin für die Chemotherapie des HCCs eingesetzt, ohne dass es allerdings Evidenz für einen Überlebensvorteil durch die systemische Doxorubicin-Therapie gab. Bis zur Einführung der medikamentösen Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib Ende 2007 konnte Patienten mit fortgeschrittenem HCC keine gesicherte wirksame systemische Therapie angeboten werden.

In der Phase-III-Studie SHARP [9] konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit fortgeschrittenem HCC durch eine medikamentöse Behandlung (Sorafenib) einen signifikanten Überlebensvorteil erzielten. In der Sorafenib-Gruppe betrug das Überleben 10,9 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten in der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse der SHARP-Studie wurden in einer zweiten Phase-III-Studie, in die nur HCC-Patienten aus dem asiatisch-pazifischen Raum eingeschlossen wurden, bestätigt [2].

Sorafenib ist relativ gut verträglich, am häufigsten kommt es zu Gewichtsverlust, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndromen und Hypertonie. Sorafenib ist aktuell das einzige für die Therapie des fortgeschrittenen HCC zugelassene Medikament. In weiteren Phase-III-Studien wird die Effektivität von Sorafenib in Kombination mit lokoregionären oder chirurgischen Verfahren (adjuvante bzw. neoadjuvante Therapieansätze) untersucht.

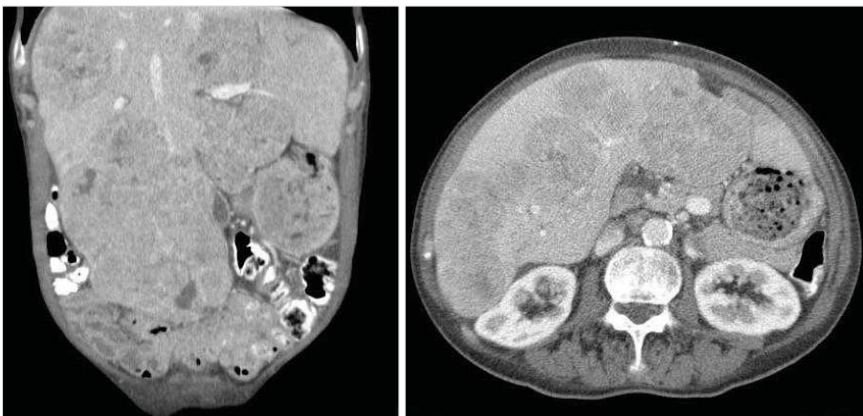


Abb. 2 CT-Bilder eines multifokalen HCC.

In die Sorafenib-Zulassungsstudien wurden nur Patienten mit Child-Pugh-A-Zirrhose eingeschlossen [2, 9]. Deshalb kann derzeit keine Empfehlung für den Einsatz von Sorafenib bei Child-Pugh-B-Patienten gegeben werden. Wird Sorafenib in Einzelfällen bei Patienten mit guter Child-Pugh-B-Zirrhose (Score von 7–8) eingesetzt, ist ein engmaschiges Monitoring zu empfehlen. Sorafenib soll nicht bei HCC-Patienten mit einer Child-Pugh-C-Zirrhose angewandt werden.

Ausblick

Erfreulicherweise haben sich in den letzten 20 Jahren die 5-Jahresüberlebensraten der HCC-Patienten mehr als verdoppelt [2]. Neben einer zunehmenden Früherkennung ist dieser Erfolg den neuen multimodalen Therapiemöglichkeiten zu verdanken.

Mit Sorafenib ist erstmals der Beweis der effektiven medikamentösen Therapie beim HCC geführt worden. Dieser Erfolg war Wegbereiter für eine Vielzahl neuer Studien zu innovativen, molekular gerichteten Therapieansätzen beim HCC. Aktuelle Studien zur Therapie des fortgeschrittenen HCCs untersuchen die Wirksamkeit kleiner Moleküle (small molecules) wie Brivanib und Erlotinib, von mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und von monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab, Bevacizumab und A12 [2, 10].

Literatur

- 1 Schurr R, Stölzel U, Schuppan D et al. Zunahme des hepatozellulären und des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms im Nordosten Deutschlands. Dtsch med Wochenschr 2006; 131: 1649–1655
- 2 El-Serag H. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011; 365:1118–1127.
- 3 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. Lancet 2009; 373: 614–616
- 4 Kolligs F, Hoffmann R, op den Winkel M et al. Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Z Gastroenterol 2010; 48: 274–288
- 5 Tiong L, Maddern G. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Brit. J. Surgery 2011; 98: 1210–1224
- 6 Forner A, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization for intermediate HCC: Is there proof of survival benefit? J. Hepatol 2011, Epub ahead of print
- 7 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. JAMA 2008; 299:1669–1677
- 8 Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011; 140: 497–507
- 9 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–390
- 10 Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as targets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. World J Gastroenterol 2008; 14: 1–14



Prof. Dr. Hans Scherübl

*Prof. Dr. med. Hans Scherübl
Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie, GI Onkologie und Infektiologie
Vivantes-Klinikum Am Urban
Dieffenbachstraße 1, 10967 Berlin
hans.scheruebl@vivantes.de*

Anzeige
1/3 hoch