Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:47–55
<https://doi.org/10.1007/s43472-021-00042-2>
 Angenommen: 7. Juni 2021
 Online publiziert: 5. Juli 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Joachim Mertens¹ · Henrik Petrowsky² · Markus H. Heim³

¹ Klinik für Gastroenterologie & Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

² Swiss HPB und Transplantationszentrum, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

³ Clarunis – Universitäres Bauchzentrum Basel, Basel, Schweiz

Hepatozelluläres Karzinom

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gewinnt unter den malignen Erkrankungen an Bedeutung, auch in der Schweiz. Dies liegt zum einen an der weiterhin steigenden Inzidenz, die in den Industrienationen vor allem durch die zunehmend häufige nichtalkoholische Fettlebererkrankung verursacht wird. Ferner liegt es auch daran, dass die Therapiemöglichkeiten im Vergleich zu anderen Malignomen immer noch sehr eingeschränkt sind. Erfreulicherweise hat sich die Therapielandschaft für das HCC durch die Zulassung der Immuntherapie als systemische Therapieoption grundlegend verändert. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll einen aktuellen Einblick in die Epidemiologie, Abklärung und Behandlung des HCC bieten.

Epidemiologie

Über 90 % der primären malignen Tumoren der Leber sind HCC. In der weltweiten Krebsstatistik stellt das HCC den 5-häufigsten malignen Tumor dar, wobei es erhebliche geographische Unterschiede gibt. Die mit Abstand höchsten HCC-Inzidenzraten finden sich in Ostasien und Subsahara-Afrika [1]. In der Schweiz steht das HCC bei den Männern an Platz 11, bei den Frauen an Platz 20 der Tumorzinzidenz. Gleichzeitig ist der Einfluss des HCC auf die Krebsmortalität überproportional höher und steht bei den Männern an Platz 5, bei den Frauen an Platz 8 der tumorbedingten Todesfälle [2].

Die überragende Mehrheit der HCC (> 90 %) entstehen auf der Grundlage einer vorbestehenden Lebererkrankung.

Die Wichtigsten sind die chronische Hepatitis-C- (HCV) oder chronische Hepatitis-B-Infektion (HBV), die alkoholische Lebererkrankung und die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In den westlichen Industrienationen stellen HCV und alkoholische Leberschädigungen bislang noch die häufigste Ursache für die HCC-Entstehung dar. Die NAFLD hat in den letzten Jahren aber dramatisch an Bedeutung gewonnen und wird wohl in absehbarer Zeit die häufigste Ursache für die HCC-Entstehung sein [3].

Die Leberzirrhose per se ist der bedeutsamste Risikofaktor, insbesondere wenn es sich um eine Zirrhose auf dem Boden einer viralen Hepatitis handelt. Rund ein Drittel aller Patienten mit bestehender Leberzirrhose entwickelt in seinem Leben ein HCC [4]. Die Inzidenzrate liegt in dieser Patientengruppe bei etwa 1–8 % in Abhängigkeit von Ätiologie, Alter, Geschlecht, Stadium der Lebererkrankung, Vorliegen von metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus sowie weiteren Faktoren [5]. Bedeutsam sind auch die Ergebnisse zahlreicher neuerer Studien, die zeigen, dass insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder NAFLD das Risiko für eine HCC-Entstehung auch ohne Zirrhose deutlich erhöht ist. Die Etablierung und kontinuierliche Anpassung einer Surveillance-Strategie für die unterschiedlichen Lebererkrankungen ist damit von grosser Bedeutung in der Früherkennung des HCC.

Surveillance

Entsprechend den Empfehlungen der European Association for the Study of the

Liver (EASL) und der Schweizerischen Fachgesellschaft (SASL) besteht bei allen Patienten mit Leberzirrhose eine Indikation zur Surveillance. Darüber hinaus ist bei bestimmten Patientengruppen ohne Leberzirrhose eine regelmässige Surveillance indiziert und kosteneffektiv, da diese Populationen ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko tragen. Dies sind insbesondere kaukasische Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion und einem PAGE-B-Score („platelets, age, gender“) von 10 oder grösser [6]. Bei nichtkaukasischen Patienten gibt es bislang keine klaren Leitlinien und hier sollte eine individuelle Risikoabschätzung unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Ethnie (asiatisch, afrikanisch) die Entscheidung zur HCC-Surveillance leiten. Bei Patienten mit gesicherter höhergradiger Fibrosierung wird ebenfalls eine detaillierte Abwägung der Surveillance empfohlen.

Die HCC-Surveillance erfolgt mittels 6-monatlicher Sonographie der Leber. Surveillance mittels Bestimmung des Tumormarkers α -Fetoprotein (AFP) ohne Sonographie wird nicht empfohlen [1]. Es gibt jedoch Daten, die eine Kombination aus AFP und regelmässigem Ultraschall besonders im längeren zeitlichen Verlauf favorisieren [7]. Patienten mit schwierigen Ultraschallbedingungen sollten regelmässige Computertomographie- (CT) oder Magnetresonanztomographie- (MR) Untersuchungen erhalten.

Diagnose

Die HCC-Diagnose wird bei Patienten mit Leberzirrhose und fokalen Leberläsionen > 1 cm entsprechend den Leitlinien bereits ohne Biopsie aufgrund der

Abb. 1 ▲ Modifiziertes Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Staging-System. Erhaltene Leberfunktion = Patienten mit Child-Pugh-Stadium B bis zu 7 Punkten und keine Aszites. Eingeschränkte Leberfunktion = Patienten mit > 7 Child-Pugh-Punkten. Optimale chirurgische Kandidaten sind Patienten ohne klinisch signifikante portale Hypertension. HCC hepatocellular carcinoma, RFA Radiofrequenzablation, MW Mikrowellenablation, SBRT stereotaktische Radiotherapie, SIRT selektive interne Radiotherapie. Weitere Details zu den Behandlungen im Text

Bildgebung gestellt. Das charakteristische Perfusionsmuster in multiphasischen, kontrastverstärkten Bildgebungen (CT, MRT oder kontrastverstärkter Ultraschall [CEUS]) ermöglicht die Diagnose [8]. Die höchste Sensitivität weist von den genannten Techniken das MRT mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel auf [9]. In den letzten Jahren findet sich in radiologischen Befundberichten vermehrt die Klassifikation von Leberläsionen entsprechend des Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS; [10]). Diese Klassifikation ist durch die EASL noch nicht uneingeschränkt implementiert worden [11].

Wenngleich die HCC-Diagnose bei zirrhotischen Patienten ausschliesslich aufgrund der Bildgebung gestellt werden kann, bleibt die Biopsie von Leberläsionen der diagnostische Goldstandard. Bei Patienten mit vorbestehender Zirrhose ermöglicht dies insbesondere die Diagnose von gemischt hepatozellulären-cholangiozellulären und Nicht-HCC-Malignomen sowie prä malignen Läsionen. Bei nichtzirrhotischen Patienten ist die Biopsie und histopathologische Bestätigung für die Diagnose unbedingt gefordert. Die gezielte Biopsie von HCC-verdächtigen Leberläsionen trägt ein geringes Risiko für Blutung sowie Verschleppung von Tumorzellen, das aber im Bereich unter 5 % liegt, insbesondere

wenn diese Eingriffe in spezialisierten Zentren durchgeführt werden [12].

Staging und Therapieallokation

Die meisten HCC entwickeln sich vor dem Hintergrund chronischer nekro-inflammatorischer Lebererkrankungen und bis zu 80 % entstehen in zirrhotischen Lebern. Die Prognose hängt daher nicht nur vom Grad und dem Stadium des HCC ab, sondern auch vom Stadium der zugrunde liegenden Lebererkrankung. Wenn immer möglich sollte die zugrunde liegende Lebererkrankung behandelt werden. Die Leberresektion ist die Behandlung der Wahl für das HCC bei nichtzirrhotischen Patienten, unabhängig von der Tumorgross. Das Management von HCC-Patienten mit gleichzeitiger Leberzirrhose ist grundlegend anders. Die Behandlungszuordnung basiert auf Staging-Systemen, die nicht nur das Tumorstadium, sondern auch die Leberfunktion und das Ausmass der portalen Hypertension beinhalten. Die Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) empfiehlt ein leicht modifiziertes Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Staging-System (Abb. 1). Grundsätzlich sollten alle HCC-Patienten an ein Zentrum mit einem spezialisierten Tumorboard verwiesen werden. Alle relevanten Manage-

ment- und Behandlungsentscheidungen müssen in multidisziplinären Tumorgremien diskutiert werden, die sich aus Leberchirurgen, Gastroenterologen/Hepatologen, medizinischen Onkologen, interventionellen Radiologen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen zusammensetzen.

Aktuelle Therapieoptionen

Sehr frühes Stadium (0)

Patienten mit erhaltener Leberfunktion und einem einzigen HCC ≤ 2cm (sehr frühes Stadium) sollten mittels perkutaner Ablation (Hochfrequenz- oder Mikrowellenablation) oder chirurgischer Resektion behandelt werden. Beide Strategien bieten ähnliche Ergebnisse mit erwartetem 80–90 % 5-Jahres-Überleben [13]. Die Lage der Läsion ist ein Schlüsselement bei der Entscheidung zwischen den beiden Strategien. Ein HCC, das sich tief in der Leber befindet, sollte in erster Linie ablatiert werden, während oberflächlichere Läsionen mit einem minimal-invasiven Ansatz (laparoskopische oder robotergestützte Chirurgie) reseziert werden sollten. Die Resektion hat den Vorteil, dass eine pathologische Analyse des HCC vorgenommen werden kann. Bei Patienten mit höherem Rückfallrisiko (mikrovaskulä-

Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:47–55 <https://doi.org/10.1007/s43472-021-00042-2>
© Der/die Autor(en) 2021

J. Mertens · H. Petrowsky · M. H. Heim

Hepatozelluläres Karzinom

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entsteht in der Regel im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium. Meist liegt schon eine Zirrhose vor. Patienten mit einer Zirrhose haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein HCC und sollten mittels 6-monatlichen Ultraschalluntersuchungen überwacht werden. Patienten mit neu entdecktem HCC sollten in einem spezialisierten Zentrum abgeklärt und behandelt werden. Die Wahl der Therapie hängt dabei vom Stadium

der Erkrankung ab. Dieses wiederum wird nicht nur von der Tumorgröße, sondern auch von der Leberfunktion bestimmt. Bei Frühstadien des HCC kommen Therapien mit kurativer Intention zum Einsatz: chirurgische Resektion, Transplantation und perkutane Ablationstherapien. Das intermediäre Stadium wird primär mit transarterieller Chemoembolisation behandelt. Im fortgeschrittenen Stadium kommen die systemischen Therapien und in ausgewählten

Patienten die transarterielle Radiotherapie zum Einsatz. Bei den systemischen Therapien hat mit der Zulassung der Kombination eines Immuncheckpointinhibitors mit einem Angiogenesehemmer ein Paradigmenwechsel stattgefunden.

Schlüsselwörter

Leberkrebs · Lebertransplantation · Transarterielle Chemoembolisation · Immuntherapie · HCC-Surveillance

Le carcinome hépatocellulaire

Résumé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe en général sur le terrain d'une affection hépatique chronique de stade avancé. Le plus souvent la cirrhose est déjà présente. Les patients atteints de cirrhose ont un risque nettement accru de CHC et doivent être surveillés par des échographies semestrielles. Les patients avec un CHC récemment détecté doivent être évalués et traités dans un centre spécialisé. Le choix du traitement dépend du stade de la maladie.

Celui-ci est défini non seulement par la taille de la tumeur, mais aussi par la fonction hépatique. Les traitements suivants à visée curative sont utilisés aux stades précoces du CHC: résection chirurgicale, transplantation et traitements par ablation percutanée. Le stade intermédiaire est essentiellement traité par chimio-embolisation transartérielle. Au stade avancé, des traitements systémiques et, chez des patients sélectionnés, la radiothérapie transartérielle sont utilisées. Dans le domaine

des traitements systémiques, l'approbation de la combinaison d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire et d'un inhibiteur de l'angiogenèse a apporté un changement de paradigme.

Mots clés

Cancer du foie · Transplantation du foie · Chimio-embolisation transartérielle · Immunothérapie · Surveillance du CHC

Carcinoma epatocellulare

Riassunto

Il carcinoma epatocellulare (HCC) si sviluppa di solito come parte di una malattia epatica cronica in uno stadio avanzato. Nella maggior parte dei casi, la cirrosi è già presente. I pazienti con cirrosi hanno un rischio di HCC significativamente elevato e dovrebbero essere monitorati con esami ecografici semestrali. I pazienti con HCC appena scoperto dovrebbero essere valutati e trattati in un centro specializzato. La scelta della terapia dipende dallo stadio della malattia.

Questo comunque è determinato non solo dalle dimensioni del tumore ma anche dalla funzione epatica. Nelle fasi iniziali dell'HCC, vengono impiegate terapie con intento curativo: resezione chirurgica, trapianto e terapie di ablazione percutanea. Lo stadio intermedio è trattato principalmente con la chemioembolizzazione transarteriosa. Nello stadio avanzato vengono impiegate terapie sistemiche e, in determinati pazienti, si fa ricorso alla radioterapia transarteriosa.

Nelle terapie sistemiche l'approvazione della combinazione di un inibitore del checkpoint immunitario con un inibitore dell'angiogenesi ha determinato un cambiamento di paradigma.

Parole chiave

Carcinoma del fegato · Trapianto di fegato · Chemioembolizzazione transarteriosa · Immunoterapia · Sorveglianza HCC

re Invasion, schlechte Differenzierung oder Vorhandensein von Satellitenknollen, die auf der Resektionsprobe zu sehen sind) sollte eine Transplantation diskutiert werden [14]. Wenn sowohl Ablation als auch Resektion technisch unmöglich sind (z. B. für HCC, die sich an der Basis der Lebervenen befinden), sollte eine stereotaktische Radiotherapie (SBRT) erwogen werden [15].

Frühstadium (A)

Das Frühstadium umfasst Patienten mit einem einzigen HCC >2 cm oder mit 2–3 HCC, die jeweils ≤3 cm betragen. Sie haben ein erwartetes 50–70%iges 5-Jahres-Überleben. Bei Patienten mit einem singulären HCC (unabhängig von der Größe), erhaltener Leberfunktion und keiner klinisch relevanten

portalen Hypertension (der hepatisch-portalvenöser Druckgradient [HVPG] sollte bei <10 mm Hg liegen) sollte eine Leberresektion durchgeführt werden. Bei zirrhotischen Patienten ist zu beachten, dass ein ausreichendes Leberrestvolumen von mindestens 50% nach der Resektion zurückbleibt [16]. Sollte dies nicht der Fall sein, kann der zukünftige Restleberanteil („future liver

Abb. 2 ◀ Metroticket 2.0 zur Prädiktion der 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HCC. Präoperative Durchmesser der grössten HCC-Läsion, Anzahl der HCC-Tumoren und das AFP bilden die Komponenten des Prädiktionsmodells. Der Kreis präsentiert das 95 %-Konfidenzintervall des 5-Jahres-Überlebens eines HCC-Patienten mit dem Durchmesser der grössten Läsion von 3,6 cm, einem Tumor und einem AFP-Blutspiegel von 400 ng/ml. Die Berechnungen können mit dem Onlinekalkulator durchgeführt werden (<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>)

remnant“) mittels Pfortaderembolisation augmentiert werden. Häufig kann eine Pfortaderembolisation mit einer vorherigen TACE kombiniert werden, um eine zusätzliche Tumorkontrolle während der Wartezeit der Parenchymaugmentation zu erreichen [17]. Klinische Daten zeigen, dass eine sequentielle TACE und Pfortaderembolisation zur einer besseren Hypertrophie der Restleber führen als die alleinige Pfortaderembolisation [18]. Viele Zentren, wie auch in Zürich, verwenden dynamische Leberfunktions-test wie den Indocyanine-green-clearance(ICG)- oder den Maximum-liver-function-capacity(LiMax)-Test bei der Entscheidungsfindung zur Leberresektion. Bei limitierten Resektionen von kleineren und gut anatomisch gelegenen singulären Läsionen (Grösse 2–5 cm) bieten sich minimal-invasive Resektionsverfahren, entweder laparoskopisch oder roboterassistiert, an.

Wenn eine Operation nicht möglich ist und bei Patienten mit mehreren HCC, sollte eine Transplantation in Betracht gezogen werden. In der Schweiz werden Lebertransplantationen an den Universitätszentren Bern, Genf und Zürich durchgeführt. Bei der Indikationsstellung zur Transplantation werden häufig

die sog. Mailänder Kriterien (ein HCC ≤ 5 cm, 2–3 HCC je ≤ 3 cm) berücksichtigt [19]. Diese können im Einzelfall auch leicht überschritten werden. Es ist auch möglich, Patienten, die bei Diagnosestellung wegen fortgeschrittener Grösse nicht für eine Transplantation qualifizieren, durch erfolgreiche lokoregionäre Therapien zurück in die Mailänder Kriterien zu bringen [20]. Wichtiger als die Tumorgösse und -anzahl bei der Selektion zur Lebertransplantation ist das Nichtvorhandensein einer makrovaskulären Invasion oder extrahepatischen Tumormanifestation [21]. Obwohl die Mailänder Kriterien an vielen Transplantationszentren den Goldstandard darstellen, wurden neuere Prädiktionsmodelle entwickelt, die morphologische Kriterien mit Biomarkern kombinieren. Das wohl bekannteste Modell ist das Metroticket Project [22], das in **Abb. 2** dargestellt ist. Insgesamt ist mit einem 5-Jahres-Überleben von 70–80 % nach der Transplantation zu rechnen [21]. Die durchschnittliche Wartezeit für ein Lebertransplantat in der Schweiz beträgt > 1 Jahr. Während dieser Zeit ist es wichtig, das Tumorwachstum mit lokoregionären Therapien zu kontrollieren [23]. Patienten, bei denen weder eine

Resektion noch eine Transplantation möglich ist, sollten mittels perkutanen Ablationstherapien behandelt werden. Falls auch dies wegen ungünstiger Lage des Tumors nicht möglich ist, sollte eine stereotaktische Radiotherapie (SBRT) erwogen werden [15].

Intermediäres Stadium (B)

Patienten mit nichtresezierbaren und nichttransplantierbaren multinodulären und/oder großen HCC ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausbreitung und mit erhaltener Leberfunktion werden in das intermediäre Stadium (BCLC-Stadium B) eingestuft. Für diese Patienten ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) die etablierte Erstlinientherapie [1]. Bei unvollständigem Tumorsprechen oder falls im Verlauf eine intrahepatische Tumorprogression auftritt, kann die TACE wiederholt werden. Wenn nach 2 Versuchen keine deutliche Tumorregredienz („partial or complete response“) erreicht wird, sollte die Therapiemodalität gewechselt werden. Für Patienten im BCLC-Stadium B, die keine guten Kandidaten für TACE sind, sind mögliche alternative Behand-

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 3 ◀ Systemtherapie des HCC. In der Schweiz zugelassene Erst- und Zweitlinientherapien

lungen SIRT, externe Strahlentherapie und systemische Therapien.

Fortgeschrittenes Stadium (C)

Das fortgeschrittene Stadium (BCLC Stadium C) ist definiert durch eine Tumorinvasion in die Portalvene und/oder ihre intrahepatischen Hauptäste oder eine extrahepatische Metastasierung. Diese Patienten brauchen eine systemische Behandlung. Herkömmliche Chemotherapien sind unwirksam und sollten nicht zur Behandlung von HCC verwendet werden. Es gibt 3 Erstlinien- und mehrere Zweitlinientherapien, die in der Schweiz verfügbar sind oder bald verfügbar sein werden (**Abb. 3**). Die SIRT kann die bevorzugte Behandlung für ausgewählte Phase-C-Patienten mit Portalveneninvasion und ohne extrahepatische Metastasierung sein (siehe unten).

Erstlinientherapien

Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) ist gegenwärtig die wirksamste Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen HCC [24]. Die Therapie ist in der Schweiz seit Ende 2020 zugelassen. Im Vergleich zum ehemaligen Therapiestandard Sorafenib zeigte sich ein signifikant längeres Überleben und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [24]. Falls keine Kontraindikation gegen eine Immuncheckpoint- oder eine Angiogenesehemmertherapie vorliegt, ist diese Kombination die Therapie der Wahl. Allerdings führt auch

diese Behandlung bei <30 % der Patienten zu einer Langzeitremission. Die unspezifische Blockade von hemmenden Mechanismen der Immunantwort durch Atezolizumab kann zu autoimmunen Entzündungen verschiedener Organe führen. Die meisten dieser immuntherapieassoziierten Nebenwirkungen (IRAE) sind leicht bis mittelschwer und können gut behandelt werden, aber einige sind lebensbedrohlich. Früherkennung und schnelles Eingreifen mit Immunsuppression sind entscheidend beim Management von IRAE [25, 26]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Bevacizumab sind Hypertonie, Müdigkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen; die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Magen-Darm-Perforation, Blutungen und arterielle Thromboembolien.

Bis zur Zulassung von Atezolizumab/Bevacizumab war Sorafenib (Nexavar®) für über 10 Jahre der Therapiestandard beim fortgeschrittenen HCC. In den 2 Registrierungsstudien verbesserte Sorafenib das Gesamtüberleben gegenüber Placebo um 2–3 Monate [27, 28]. Sorafenib wird in einer Dosis von 800 mg pro Tag eingenommen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Durchfall, Hautreaktionen, Müdigkeit und Bluthochdruck. Die Patienten sollten in 2-Wochen-Intervallen für die ersten 2 Monate gesehen werden, um die Nebenwirkungen proaktiv zu managen [29]. Etwa 15 % der Patienten sind intolerant gegenüber Sorafenib und weitere 35 % der Patienten benötigen Dosisreduktionen. Derzeit gibt es keine Biomarker, um

das Ansprechen oder Nichtansprechen bei einzelnen Patienten vorherzusagen.

Lenvatinib (Lenvima®) wurde vor 2 Jahren als 2. Erstlinientherapie neben Sorafenib zugelassen. In einer Non-inferiority-Phase-III-Studie zeigte sich, dass Lenvatinib nicht schlechter als Sorafenib wirkt [30]. Seine Verwendung ist auf Patienten mit fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren HCC mit Tumorbelastung <50 % der Leber, keiner Tumorinvasion im Gallengang oder Portalvene und erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A) beschränkt. Lenvatinib wird einmal täglich in einer Dosis von 8 mg oder 12 mg für Patienten mit <60 kg bzw. ≥60 kg Körpergewicht verabreicht. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung mit Lenvatinib ist gleich wie bei Sorafenib.

Zweitlinientherapien

Die aktuell zugelassenen Zweitlinientherapien wurden alle in Studien untersucht, bei denen die Patienten mit Sorafenib als Erstlinientherapie behandelt wurden. Strenggenommen sind diese also eigentlich nur für Patienten mit Sorafenibversagen oder -unverträglichkeit anzuwenden. In der Praxis werden aber verschiedene Therapien nach Kostengutsprache durch die Krankenkassen auch für Patienten mit Therapieversagen nach Atezolizumab/Bevacizumab oder Lenvatinib eingesetzt.

Patienten mit fortschreitender Erkrankung unter/nach Sorafenib, die Sorafenib gut vertragen, können auf eine Zweitlinientherapie mit Regorafenib (Stivarga®) umgestellt werden.

Regorafenib wurde auf der Grundlage einer randomisierten Phase-III-Studie zugelassen, die ein verbessertes Gesamtüberleben (10,6 Monate medianes Überleben) im Vergleich zu Placebo (7,8 Monate medianes Überleben) bei Sorafenibnichtrespondern zeigte [31]. Cabozantinib (Cabometyx®) ist seit 2020 als Zweitlinientherapie zugelassen. In der Phase-III-Studie zeigte sich ein erhöhtes Gesamtüberleben (10,2 Monate medianes Überleben) im Vergleich zu Placebo (8,0 Monate; [32]). Im Gegensatz zu Regorafenib kann Cabozantinib auch bei Patienten eingesetzt werden, die gegenüber Sorafenib intolerant waren. Cabozantinib wird einmal täglich in einer Dosis von 60 mg verabreicht. Ramucirumab (Cyramza®) ist ein monoklonaler Immunglobulinantikörper, der VEGFR2 hemmt. Es wird intravenös alle 2 Wochen in einer Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht gegeben. In einer kürzlich durchgeführten Phase-III-Studie, die Patienten umfasste, die zuvor Erstliniensorafenib erhalten hatten und ein AFP ≥ 400 ng/ml hatten, wurde gezeigt, dass Ramucirumab das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo (8,5 Monate vs. 7,3 Monate) verbessert hat [33]. Cyramza® ist seit 2020 als Zweitlinientherapie für HCC in der Schweiz zugelassen.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT mit Yttrium-90-beladenen Mikrosphären ist eine alternative Behandlung für Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit makrovaskulärer Tumoreninvasion im Portalvenensystem und ohne extrahepatische Metastasierung. Die ^{90}Y -Mikrosphären haben nur eine schwache embolische Wirkung und deshalb kann SIRT (im Gegensatz zur TACE) auch bei Patienten mit Portalvenenthrombose durchgeführt werden [34]. SIRT ist ein anspruchsvolles Verfahren, das eine enge Zusammenarbeit zwischen interventionellen Radiologen, Nuklearmedizinern, Radiopharmazeuten und Physikern erfordert. Aufgrund der aktuellen Erstattungssysteme erfolgt dies in einem ambulanten Umfeld in der Schweiz. Im Vergleich zu Sorafenib bietet SIRT eine bessere lokale Tumor-

kontrolle und ist besser verträglich. Das Gesamtüberleben wird jedoch nicht verbessert [35, 36]. Daher wird die SIRT nicht generell als Erstlinientherapie für fortgeschrittene HCC empfohlen. Sie kann aber durchaus bei ausgewählten Patienten eine sehr gute Therapieoption sein.

Endstadium (D)

Patienten mit HCC im Endstadium haben eine schlechte Prognose mit einer Lebenserwartung von 3–4 Monaten. Diese Patienten profitieren nicht von den oben genannten Therapien. Stattdessen sollten sie palliative Unterstützung erhalten.

Evaluation des Therapieansprechens

Die Evaluation des Ansprechens auf die Therapie erfolgt mittels dynamischen CT- oder MRT-Untersuchungen. Nach einer Resektion oder einer ablativen Behandlung in kurativer Intention sollte in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate und danach alle 6 Monate eine dynamische Schnittbildgebung durchgeführt werden. Patienten mit mittleren oder fortgeschrittenen Tumorstadien, die mit TACE oder systemischen Therapien behandelt werden, werden alle 3 Monate nachkontrolliert. Falls das AFP vor der Therapie erhöht ist, kann es auch während der Nachbeobachtung informativ sein.

Ausblick

Nach jahrelanger Stagnation unterliegt die Therapie des HCC seit einigen Jahren einem starken Wandel, vor allem bei der Behandlung des intermediären und fortgeschrittenen HCC. Seit letztem Jahr ist die Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab als Erstlinientherapie zugelassen. Dies ist wohl erst der Anfang einer Entwicklung, die ganz klar in Richtung Kombinationstherapien führt. Unterschiedlichste Kombinationstherapien werden gegenwärtig in dutzenden klinischen Studien erprobt. Es besteht berechtigte Hoffnung auf weitere Verbesserung in der Therapie dieser zumeist leider noch tödlich verlaufenden Krebsform.

Korrespondenzadresse

Prof. Markus H. Heim

Clarunis – Universitäres Bauchzentrum Basel
Postfach 4002, Basel, Schweiz
markus.heim@clarunis.ch

Funding. Open access funding provided by University of Basel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Mertens, H. Petrowsky und M.H. Heim geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. (2018). J Hepatol 69, 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
2. Cancer data extracted from the Swiss national dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). <http://www.nicer.org/en/statistics-atlas/cancer-incidence/>. Zugriffen: 17. Dez. 2018
3. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, Eguchi Y, Wong VW, Negro F, Yilmaz Y et al (2019) Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. Clin Gastroenterol Hepatol 17:748–755.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>
4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M (2006) The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A

- 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 43:1303–1310. <https://doi.org/10.1002/hep.21176>
5. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP (2007) Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:938–945, 945 e931–934. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039>
 6. Papatheodoridis G, Dalekos G, Syspa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolopoulos S, Mangia G et al (2016) PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 64:800–806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.035>
 7. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG (2018) Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 154:1706–1718e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064>
 8. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J, HCC, E.P.o.E.o (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35:421–430
 9. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, Han JK, Choi BI (2015) Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 275:97–109. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140690>
 10. v2018, C.M.L.-R. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LIRADS-2018-Core.pdf?%20la=en>
 11. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB (2015) LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology* 61:1056–1065. <https://doi.org/10.1002/hep.27304>
 12. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF (2008) Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 57:1592–1596. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.149062>
 13. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, Pinna AD (2013) Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 59:300–307. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.009>
 14. Ferrer-Fabrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Fuster J (2016) Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology* 63:839–849. <https://doi.org/10.1002/hep.28339>
 15. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, Truty MJ, Kurup AN, Go RS (2018) Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the national cancer database. *J Clin Oncol* 36:600–608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3228>
 16. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R (2007) Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 356:1545–1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMra065156>
 17. Muller PC, Linecker M, Kirimker EO, Oberkofler CE, Clavien PA, Balci D, Petrowsky H (2021) Induction of liver hypertrophy for extended liver surgery and partial liver transplantation: state of the art of parenchyma augmentation-assisted liver surgery. *Langenbecks Arch Surg*. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02148-2>
 18. Ogata S, Belgithi J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V (2006) Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 93:1091–1098. <https://doi.org/10.1002/bjs.5341>
 19. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
 20. Kordashian A, Florman SS, Haydel B, Ruiz RM, Klintmalm GB, Lee DD, Taner CB, Aucejo F, Tevar AD, Humar A et al (2020) Liver transplantation outcomes in a U.S. multicenter cohort of 789 patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond Milan criteria. *Hepatology* 72:2014–2028. <https://doi.org/10.1002/hep.31210>
 21. Petrowsky H, Fritsch R, Guckenberger M, De Oliveira ML, Dutkowski P, Clavien PA (2020) Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17:755–772. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0314-8>
 22. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, Cescon M, Di Sandro S, Yi-Feng H, Lauterio A et al (2018) Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 154:128–139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>
 23. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD (2013) Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol* 58:609–618. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021>
 24. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO et al (2020) Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
 25. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, Committee EG (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28:iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
 26. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR et al (2017) Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 5:95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
 27. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS et al (2009) 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* 10:25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7)
 28. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>
 29. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM (2014) Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 41(Suppl 2):S1–S16. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.01.001>
 30. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassam J et al (2018) Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 391:1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
 31. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V et al (2017) Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9)
 32. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW et al (2018) Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 379:54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>
 33. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Assenat E, Brandi G, Pracht M, Lim HY et al (2019) Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:282–296. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
 34. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A 3rd, Nemcek AA Jr., Gates VL et al (2008) Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47:71–81. <https://doi.org/10.1002/hep.21980>
 35. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, Choo SP, Cheow PC, Chotipanich C, Lim K et al (2018) SIRveNIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 36:1913–1921. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0892>
 36. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guib B, Ilonca AD, Pageaux GP, Sibert A, Bouattour M, Lebtahi R, Allam W et al (2017) Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1624–1636. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.