

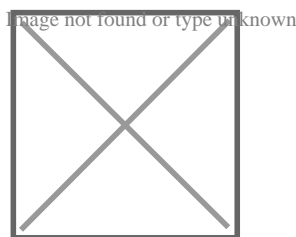
Interview mit Prof. Dr. Jörg Trojan, Universitäres Tumorzentrum Frankfurt.

02. August 2013

---

## S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung, und in Deutschland hat sich in den letzten 20 Jahren die Inzidenz mehr als verdoppelt. Seit Mai ist die deutsche HCC-S3-Leitlinie online über das Internetportal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ([www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html)) abrufbar. Diese HCC-Leitlinie fasst die aktuelle Evidenz für die Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit HCC zusammen. Für die Praxis wichtig sind insbesondere die Empfehlungen zur Früherkennung und die Empfehlung der Vorstellung von Patienten mit HCC in einer interdisziplinären Tumorkonferenz. In der Leitlinie werden differenzierte Empfehlungen zum Einsatz lokoregionärer Therapieverfahren (Ablation und transarterielle Verfahren), operativer Verfahren (Resektion und Transplantation) sowie zur systemischen Therapie mit Sorafenib gegeben. Für das nachfolgende Interview zu den wichtigsten Inhalten der Leitlinie stand uns Prof. Jörg Trojan, Sprecher des Schwerpunkts gastrointestinale Onkologie am Universitären Tumorzentrum Frankfurt, zur Verfügung



Prof. Dr. Jörg Trojan, Frankfurt

**JOURNAL ONKOLOGIE: Es hat lange gedauert, aber jetzt ist die Leitlinie HCC veröffentlicht. Unterscheidet sich diese Leitlinie von denen anderer Fachgesellschaften?**

**Trojan:** Die deutsche S3-Leitlinie ist die erste und nach meiner Kenntnis weltweit einzige HCC-Leitlinie, die dem S3-Standard, also der höchsten Leitlinien-Qualitätsstufe, entspricht. Da wir uns für die Entwicklung einer Leitlinie nach S3-Standard entschieden haben, war klar, dass die Abfassung entsprechend lange dauern wird. Die S3-Qualitätsstufe lässt sich nur erreichen, wenn ein sehr formaler Weg eingehalten wird. Dieser beinhaltet Definition von Suchfragen, Bewertung vorhandener Leitlinien, Literaturrecherchen, Evidenzbewertung und vieles mehr. Ein ganz großes Lob für die hervorragende Koordination der Leitlinie gebührt Prof. Greten (Bethesda, USA), Prof. Malek (Tübingen), Dr. Schmidt und Frau Huber (beide Hannover).

## **JOURNAL ONKOLOGIE: Wie häufig ist denn ein HCC in Deutschland?**

**Trojan:** In Deutschland erkranken aktuell jährlich etwa 4.300-5.700 Menschen an einem HCC. Bei den allermeisten Patienten besteht als Risikofaktor eine Leberzirrhose, auf deren Boden sich als Komplikation ein HCC entwickeln kann. Verglichen zu Lungen-, Darm-, Brust- und Prostatakrebs ist das HCC natürlich selten, die Inzidenz hat sich jedoch in den letzten 20 Jahren in westlichen Ländern mehr als verdoppelt. Hauptgrund hierfür ist die chronische Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) gewesen, die derzeit bei jedem dritten bis vierten Patienten mit HCC der Auslöser der Leberzirrhose war. Wir haben jedoch in den letzten Jahren feststellen müssen, dass Patienten mit Diabetes oder einer Fettleberhepatitis ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC aufweisen. Ich schätze, dass aktuell bei mehr als 10% der Patienten dies Ursache für das HCC ist, Tendenz steigend. Häufig liegt hierbei zwar eine fortgeschrittene Leberfibrose, jedoch keine Leberzirrhose vor. Die Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) ist in Deutschland eine eher seltene Ursache eines HCC, in anderen Regionen wie z.B. Zentralafrika und Südostasien, ist diese jedoch die Ursache eines HCC schlechthin.

## **JOURNAL ONKOLOGIE: Wie sollte denn eine HCC-Früherkennung durchgeführt werden?**

**Trojan:** Vor der Früherkennung kommt die Prävention und hier haben wir klar Stellung bezogen, dass Patienten mit HCV und HBV antiviral behandelt werden sollen. Gerade bei der Therapie der HCV erleben wir derzeit einen Quantensprung mit Heilungsraten von über 90% durch Einsatz direkt antiviraler Medikamente, wie Protease- und Polymerase-Inhibitoren. Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gibt es Daten, die zeigen, dass Metformin einen HCC-protectiven Effekt aufweist. Entscheidend ist jedoch, dass Patienten, die eine bekannte chronische Lebererkrankung aufweisen, auf jeglichen Alkoholgenuß verzichten. Bei einer bekannten Leberzirrhose empfehlen wir als Früherkennung die halbjährliche sonographische Kontrolle. Die zusätzliche Alfafetoprotein-Bestimmung - häufig im Alltag durchgeführt - ist aufgrund der geringen Sensitivität entbehrlich. Wichtig ist, dass die Sonographie von einem erfahrenen Untersucher mit einem adäquaten Gerät durchgeführt wird.

## **JOURNAL ONKOLOGIE: Und wie sieht das weitere Vorgehen bei HCC-Verdacht aus?**

**Trojan:** Zeigt sich bei der Sonographie ein suspekter Knoten, erfolgt eine weitere Abklärung mittels Kontrastverstärktem CT oder besser MRT. Hierbei reicht jedoch nicht die venöse Phase, sondern wir benötigen zusätzlich eine Bildgebung in der arteriellen und der späten Phase. Der HCC-typische Befund einer Hypervaskularisation lässt sich nämlich nur in der arteriellen Phase sicher darstellen, hinzu kommt das klassische Auswaschphänomen in der Folge. Triphasisches CT und MRT sind beides geeignete Verfahren, aus meiner Erfahrung bietet jedoch die MRT Vorteile. Liegt eine HCC-typische Hypervaskularisation mit Auswaschen des Kontrastmittels vor, ist bei Vorhandensein einer Leberzirrhose die HCC-Diagnose gestellt. Die Bildgebung sollte weiterhin Stellung nehmen bzgl. einer Infiltration der Pfortader und einer Multifokalität. Liegt das ein oder andere vor, so ist eine weitere Ausbreitungsdiagnostik mittels CT-Thorax erforderlich.

## **JOURNAL ONKOLOGIE: Wann ist eine histologische Sicherung erforderlich?**

**Trojan:** Eine bioptische Sicherung ist nicht immer erforderlich. Aus meiner Sicht ist eine Biopsie jedoch immer dann durchzuführen, wenn keine Zirrhose vorliegt und bei Tumoren mit atypischem Kontrastmittelverhalten. Damit ist das HCC die einzige Tumorerkrankung, deren Diagnose allein durch charakteristische, bildgebende Befunde gestellt werden kann. Die Pathologie kann aber sehr viel mehr als nur die Diagnose eines HCC zu stellen. Nur bei verfügbarem Tumormaterial ist eine Untersuchung von neuen Gewebemarkern möglich, die zu einer

besseren Patientenselektion insbesondere für den Einsatz von neuen molekular-gezielten Medikamenten führen könnte. Neue klinische Studienkonzepte beim HCC, z.B. zu Met-Inhibitoren, erfordern eine Gewebsdiagnose. Aus meiner Sicht eröffnet nur die (molekular-)pathologische Untersuchung von Tumormaterial die Möglichkeit, Patientengruppen zu definieren, die auf neue molekular-gezielte Medikamente ansprechen.

### **JOURNAL ONKOLOGIE: Was empfiehlt die S3-Leitlinie als kurative Therapie?**

**Trojan:** Eine Heilung ist bei einem HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose nur bei lokalisierten Tumoren kleinerer Größe, typischerweise < 3-5 cm, ein realistisches Ziel. Bei Patienten ohne Zirrhose ist eine Heilung auch bei größeren Tumoren möglich. Als kurative Verfahren stehen heute die Resektion, die Ablation und die Transplantation zur Verfügung. Um das beste Verfahren festzulegen, ist eine Diskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Beteiligung eines Leberchirurgen erforderlich. Für Patienten ohne Zirrhose mit potentiell resektablem Tumor stellt die Resektion die Therapie der Wahl dar. Für Patienten mit einem HCC innerhalb der sogenannten Mailand-Kriterien (ein Herd mit max. 5 cm Größe oder bis zu 3 Herde mit max. 3 cm Größe) wird empfohlen, zu prüfen, ob eine Lebertransplantation möglich ist. Liegt der Tumor außerhalb der Mailand-Kriterien ist eine Transplantation in der Regel nicht sinnvoll.

### **JOURNAL ONKOLOGIE: Sind Ablation und Resektion kleiner Herde als gleichwertig zu beurteilen?**

Trojan: Aus onkologischer Sicht ist die minimal-invasive thermische Ablation, meist als Radiofrequenzablation, seit kurzem auch zunehmend als Mikrowellenablation durchgeführt, der operativen Sanierung als gleichwertig einzustufen. Die Ablation ist weniger invasiv und deshalb aus meiner Sicht das bevorzugte Verfahren. Eine Ablation ist jedoch nur bis zu einer Tumorgöße von 5 cm technisch möglich. Bei Tumoren, die zwischen 3 und 5 cm groß sind, soll vor der Ablation eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) erfolgen, dies senkt die Lokalrezidivrate. Als Alternativtherapie ist aber auch eine Resektion möglich. Entscheidend ist die Leberfunktion. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose ist daher die Ablation die weniger komplikationsträchtige Therapie. Größere Tumoren in einer zirrhotischen Leber können zwar reseziert werden, hierbei ist jedoch das Ausmaß der Leberfunktionsstörung oftmals limitierend.

### **JOURNAL ONKOLOGIE: Können Sie uns kurz die Nachsorgeempfehlung erläutern?**

**Trojan:** Kurz gefasst sollte eine Nachsorge nach potentiell kurativer Therapie alle 3-6 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren erfolgen. Als bildgebendes Verfahren ist die MRT am besten geeignet, ein Rezidiv zu erfassen. Nach Abschluss der Tumornachsorge soll wieder eine Früherkennung alle 6 Monate durchgeführt werden.

### **JOURNAL ONKOLOGIE: Und wie sehen die Therapieempfehlungen in der palliativen Situation aus?**

**Trojan:** Hier unterscheiden wir zwischen dem intermediären und dem fortgeschrittenen Stadium. Im intermediären Stadium sind Patienten mit großen und multilokulären Tumoren (> 3 Tumoren, > 5 cm Größe). Liegen eine Pfortaderinfiltration oder extrahepatische Metastasen vor, so sprechen wir von einem fortgeschrittenen Stadium. Im intermediären Stadium ist die TACE die empfohlene Therapie. Darüber hinaus kann eine TACE ebenfalls in bestimmten Situationen bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium erwogen werden, nämlich bei nicht-führender extrahepatischer Metastasierung sowie bei segmentaler Pfortaderthrombose. Hierzu gibt es derzeit zwar noch keine publizierte randomisierte Evidenz, mehrere aktuelle Kohortenstudien haben jedoch gezeigt, dass dieses Vorgehen durchaus für die Patienten von Nutzen sein kann. In diesem Punkt grenzen

wir uns klar von anderen HCC-Leitlinien ab. Die alleinige Chemoperfusion sollte nicht durchgeführt werden, im Gegensatz kann jedoch eine alleinige Embolisation bei Kontraindikationen für eine Chemoembolisation durchgeführt werden. Zum Einsatz einer selektiven intraarteriellen Radioembolisation oder einer stereotaktischen Radiotherapie kann derzeit aufgrund fehlender vergleichender Studien noch keine Stellung bezogen werden.

#### **JOURNAL ONKOLOGIE: Wie bezieht die Leitlinie Stellung zur Therapie mit Sorafenib?**

**Trojan:** Für Sorafenib liegt die höchste Evidenzstufe vor. Der Einsatz ist jedoch nicht wie im Zulassungstext für HCC-Patienten unabhängig vom Tumorstadium sinnvoll. In der Leitlinie wird die Population eingeschränkt auf die Patienten mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A), die entweder Fernmetastasen aufweisen, oder eine hepatische Tumormanifestation, die mittels TACE nicht kontrolliert werden kann. Der Performancestatus sollte nicht schlechter als 2 sein. Für Patienten mit schlechter Leberfunktion (Child-Pugh B und C) ergab sich kein überzeugender Überlebensvorteil, sodass die Leitlinie hier auch den Einsatz von Sorafenib ablehnt. Ich sehe trotzdem für Patienten mit 7 Child-Pugh-Punkten, also die Patienten, die knapp das Stadium A verfehlt haben, Möglichkeiten eines Einsatzes von Sorafenib. Es sollte hierbei jedoch eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Für den Einsatz anderer Substanzen außer Sorafenib existieren weder eine Zulassung noch Daten. De facto sind verschiedene Substanzen, wie z.B. Sunitinib, Linifanib und auch Brivanib, an der Indikation HCC gescheitert. Nach Versagen einer Sorafenib-Therapie soll eine beste mögliche supportive Behandlung erfolgen. Sonderfall sind Patienten ohne Zirrhose. Für diese Patienten kann der Einsatz einer systemischen Therapie mit z.B. Doxorubicin sinnvoll sein.

#### **JOURNAL ONKOLOGIE: Was ändert sich durch die Leitlinie?**

**Trojan:** Ich erhoffe mir, dass durch die neue Leitlinie das Bewusstsein für Risikogruppen und die Einleitung einer entsprechenden Früherkennung verbessert wird. Hierdurch wird sich hoffentlich der Anteil der Patienten in früheren, potentiell kurativen Stadien erhöhen und somit die Prognose des HCC verbessert. Weiterhin wünsche ich mir, dass mehr Patienten in interdisziplinären Tumorkonferenzen und Zentren vorgestellt werden, um so auch wirklich die beste, verfügbare Therapieoption individuellen Patienten anbieten zu können.

**Vielen Dank für das Gespräch!**