

Leberkrebs/Leberzellkarzinom (HCC): Fortschritte bei Diagnostik und Therapie



Marcus-Alexander Wörns

I. Medizinische Klinik und Poliklinik / Cirrhose Centrum Mainz (CCM)
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-University Mainz

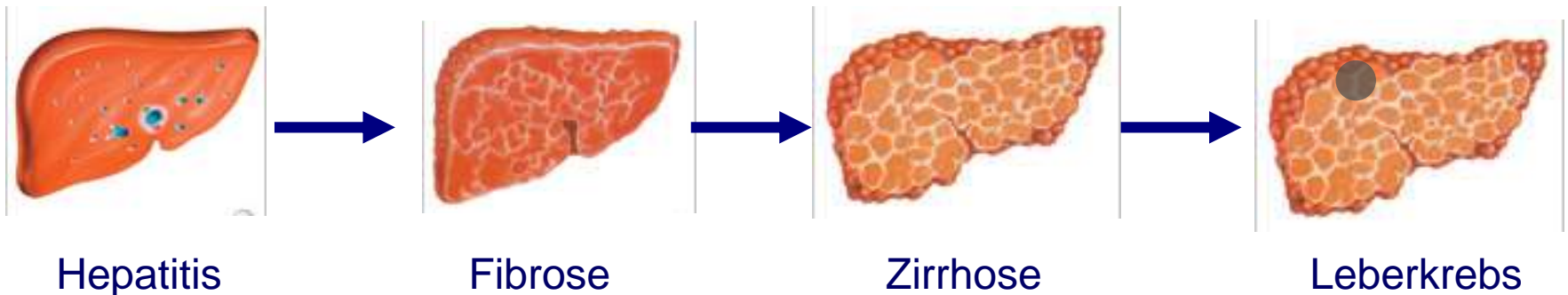
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

- 5. häufigster bösartiger Tumor (>750.000 Fälle/Jahr), 2. häufigste tumorbedingte Todesursache
- >80% auf Grundlage einer Leberzirrhose, korreliert mit Ursache, Dauer und Aktivität der Leberzirrhose
- häufigste Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose (30% Lebenszeitrisiko)
- Steigende Fallzahlen (vor allem aufgrund von Hepatitis C und nicht-alkoholischer Steatohepatitis [NAFLD/NASH])
- Verhältnis Männer:Frauen 4-7:1; Altersgipfel: 65. Lebensjahr

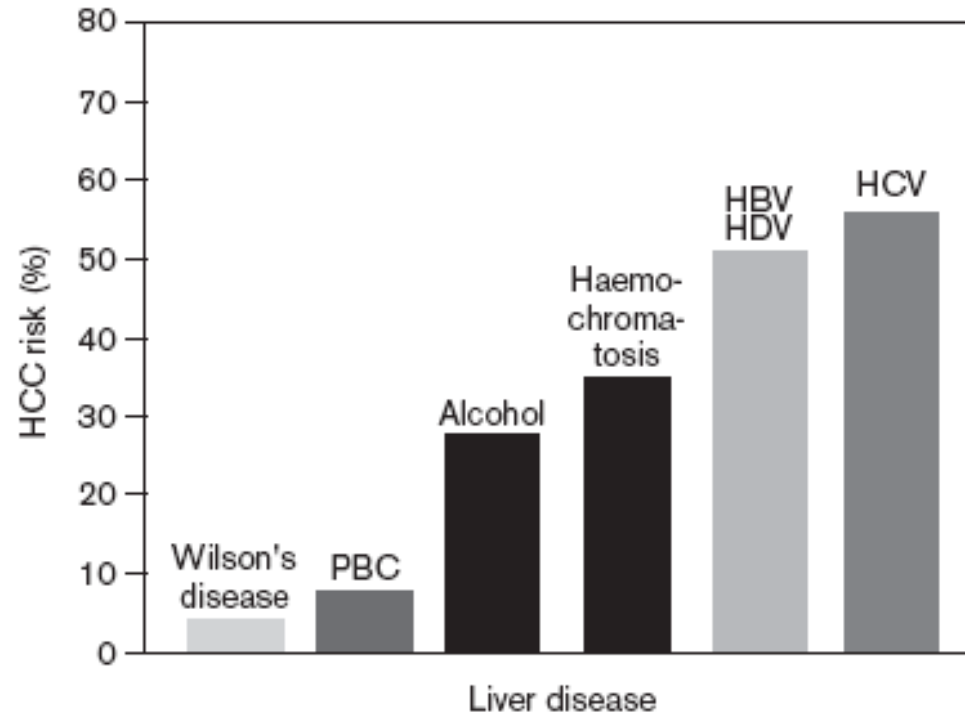
Entstehung der Leberzirrhose

- Chronische Entzündung (Hepatitis) → Absterben von Leberzellen
- Lebervergrößerung
 - Regeneration von Leberzellen
 - Einbau von Kollagen (**Fibrose**)
 - Ausbildung bindegewebiger **Septen**
 - **Zerstörung** der Läppchen- und Gefäßstruktur
 - Leberzirrhose → Leberkrebs [HCC]

Leberzirrhose = ein jahrzehntelanger Prozess



HCC Risiko in Abhängigkeit von der Ursache der LCI



Aetiologies and risk of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis.

Leberzirrhose: jährliches HCC Risiko 1-8%

Volkskrankheit NAFLD/NASH



Häufigkeit NAFLD: 25.3%

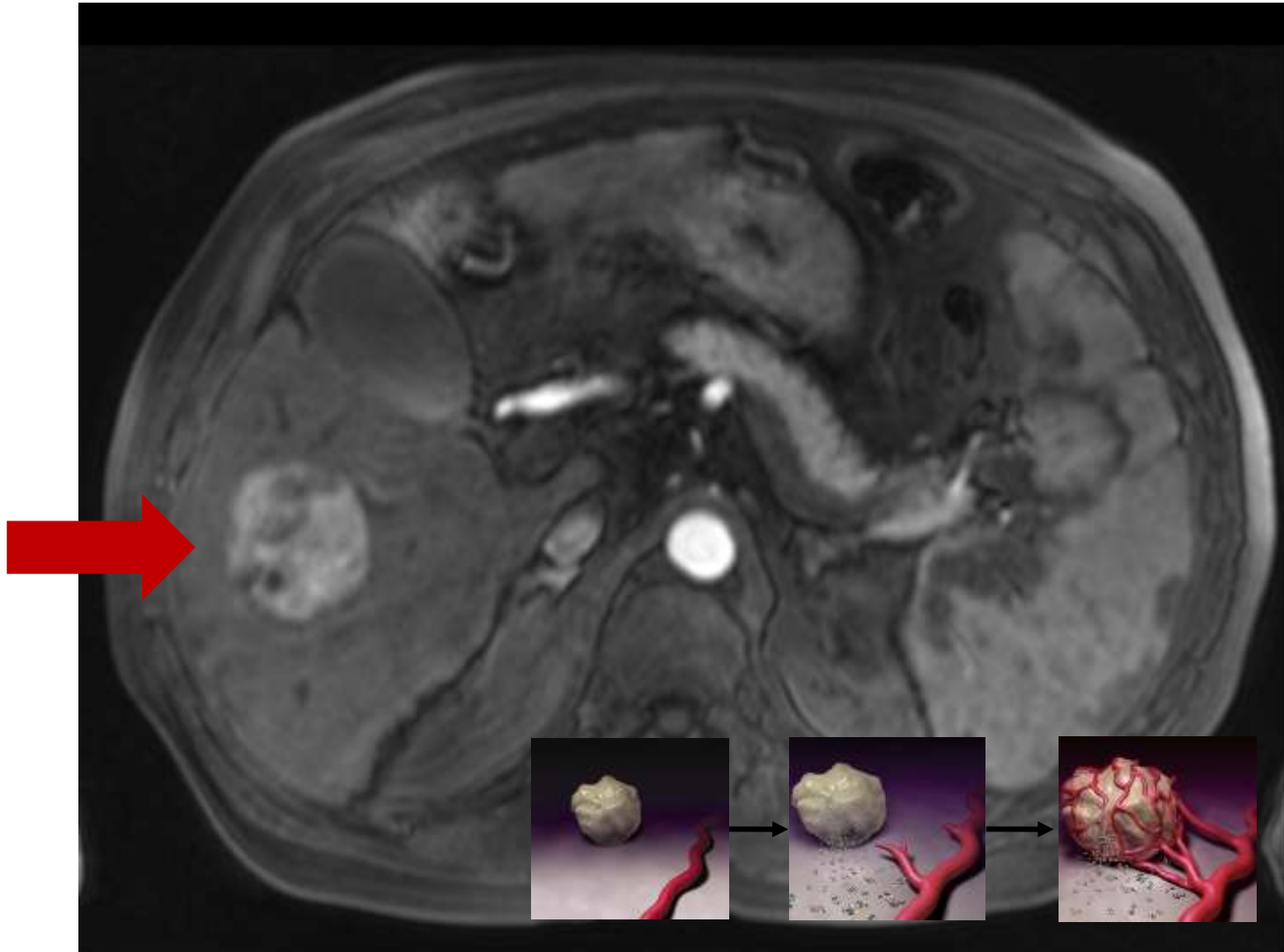
Risikopatienten klar definiert, aber keine Frühsymptome

3.3. Früherkennung

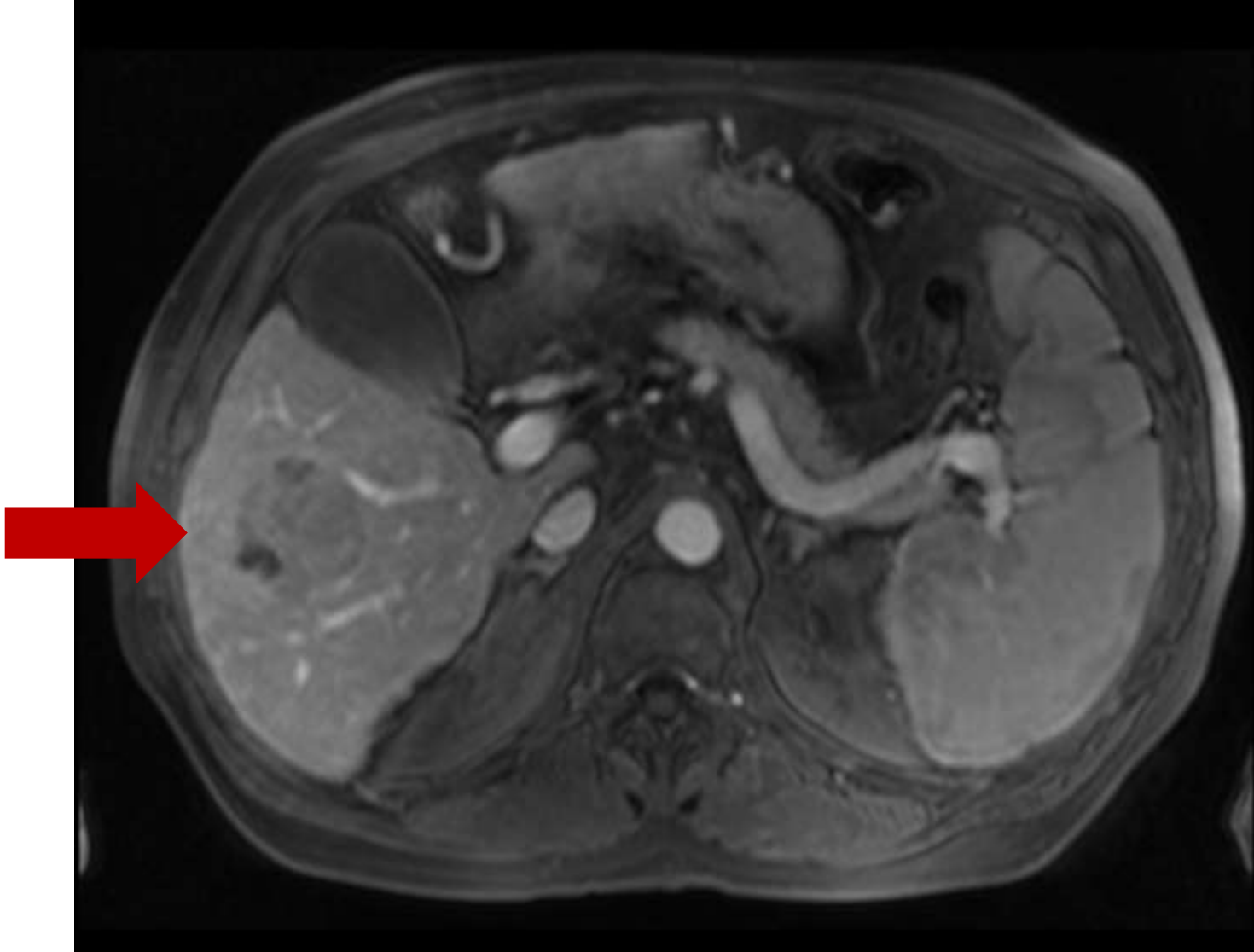
3.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Allen Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. Chronische HCV mit \geq F3 Fibrose
3.15.	Konsensbasierte Empfehlung
GCP	Bei diesen Patienten soll alle 6 Monate eine Sonographie der Leber durchgeführt werden. Diese kann durch eine zusätzliche AFP-Bestimmung erweitert werden.

- **Überwachung** führt zu frühzeitiger Diagnose und damit zu potentiell kurativen Therapieansätzen (u.a. Resektion, Transplantation)
- **Überwachung** ist im klinischen Alltag häufig unzureichend umgesetzt, insbesondere bei NASH und Alkohol-bedingter Leberzirrhose

Diagnose in Zirrhose ohne Probe - arterielles Wash-in



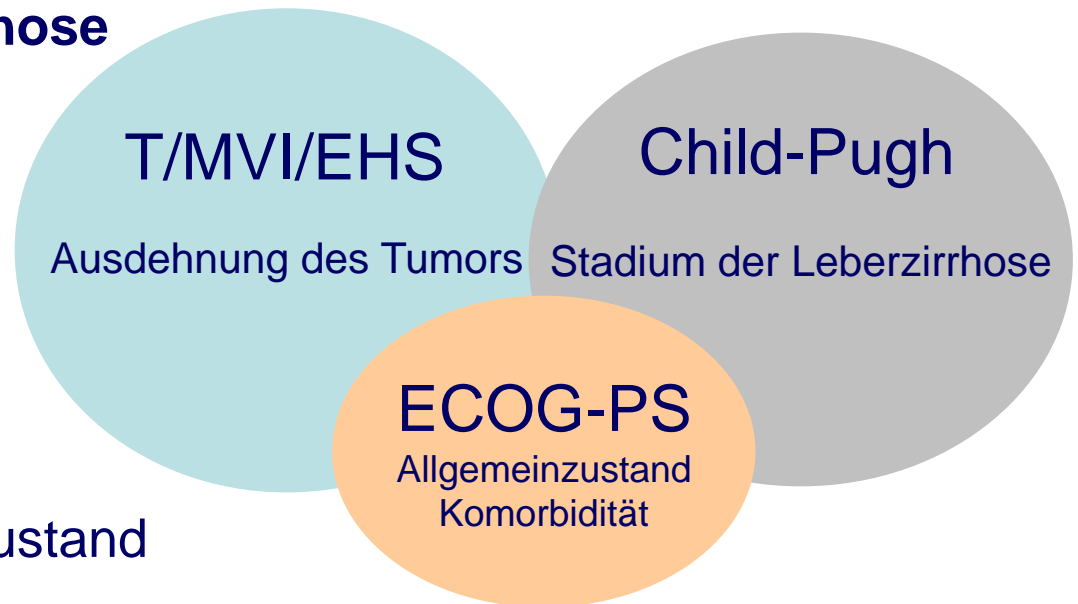
Diagnose in Zirrhose ohne Probe - venöses Wash-out



Prognose und Therapieentscheidung

- **70% fortgeschrittene Tumorerkrankung bei Erstdiagnose**
 - 2/3 der Patienten weisen mehrere Leberherde auf
 - frühzeitiger **Gefäßeinbruch** (MVI) und/oder Befall **außerhalb der Leber** (EHS)

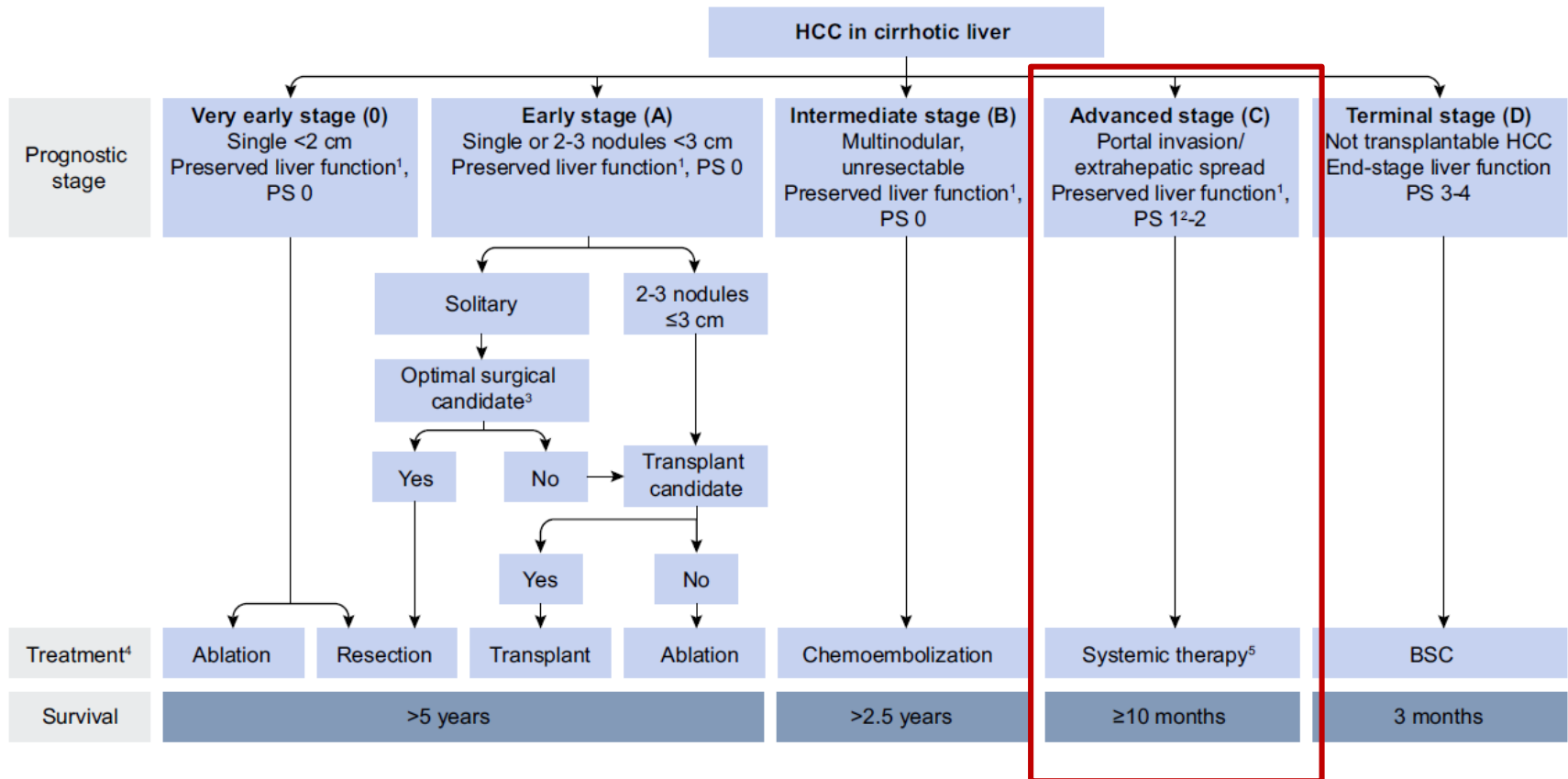
- **fortgeschrittene Leberzirrhose**



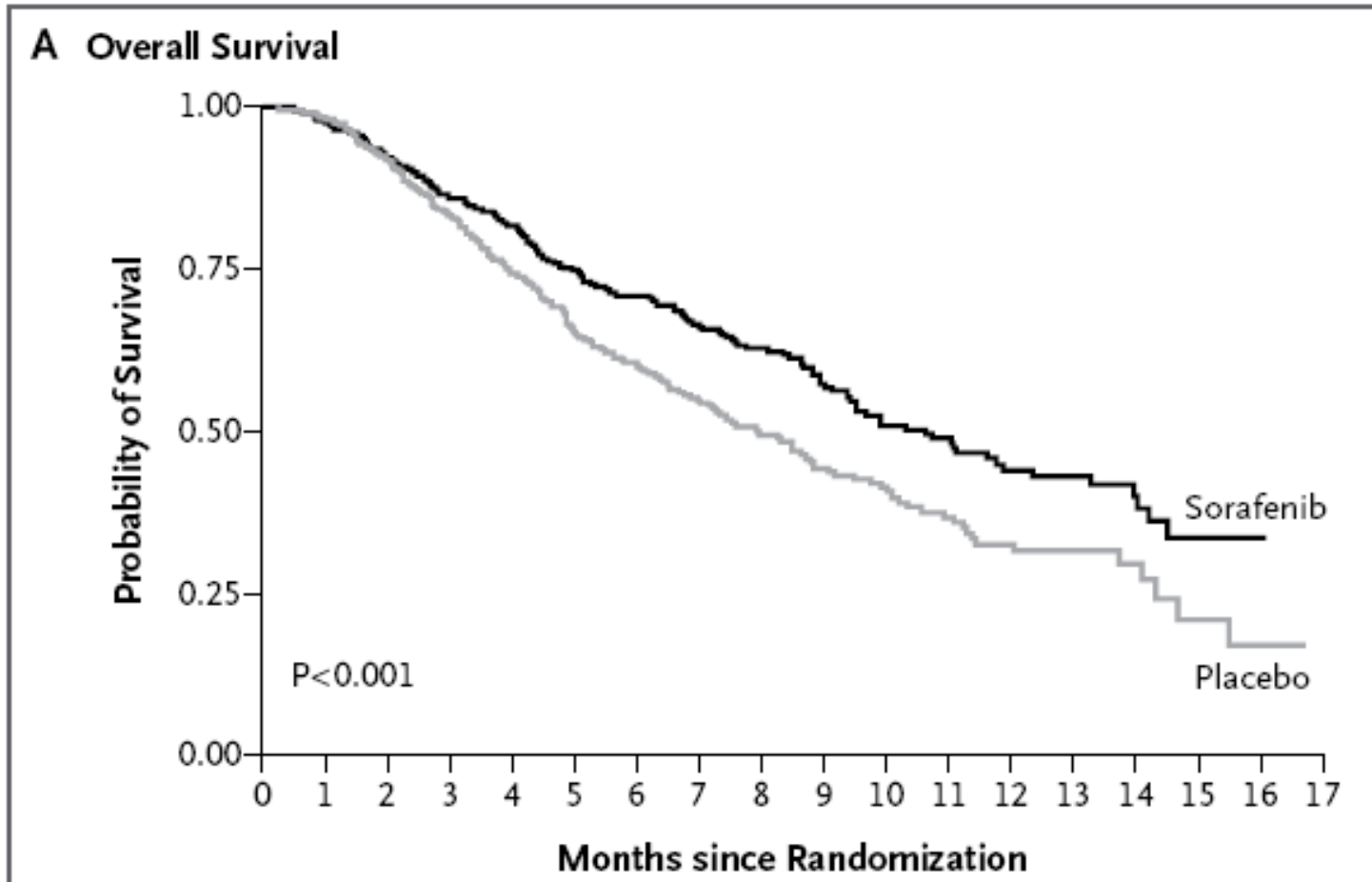
- eingeschränkter Allgemeinzustand

➔ Nur max. 15-30% mit kurativem Ansatz in der westlichen Welt

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 2018

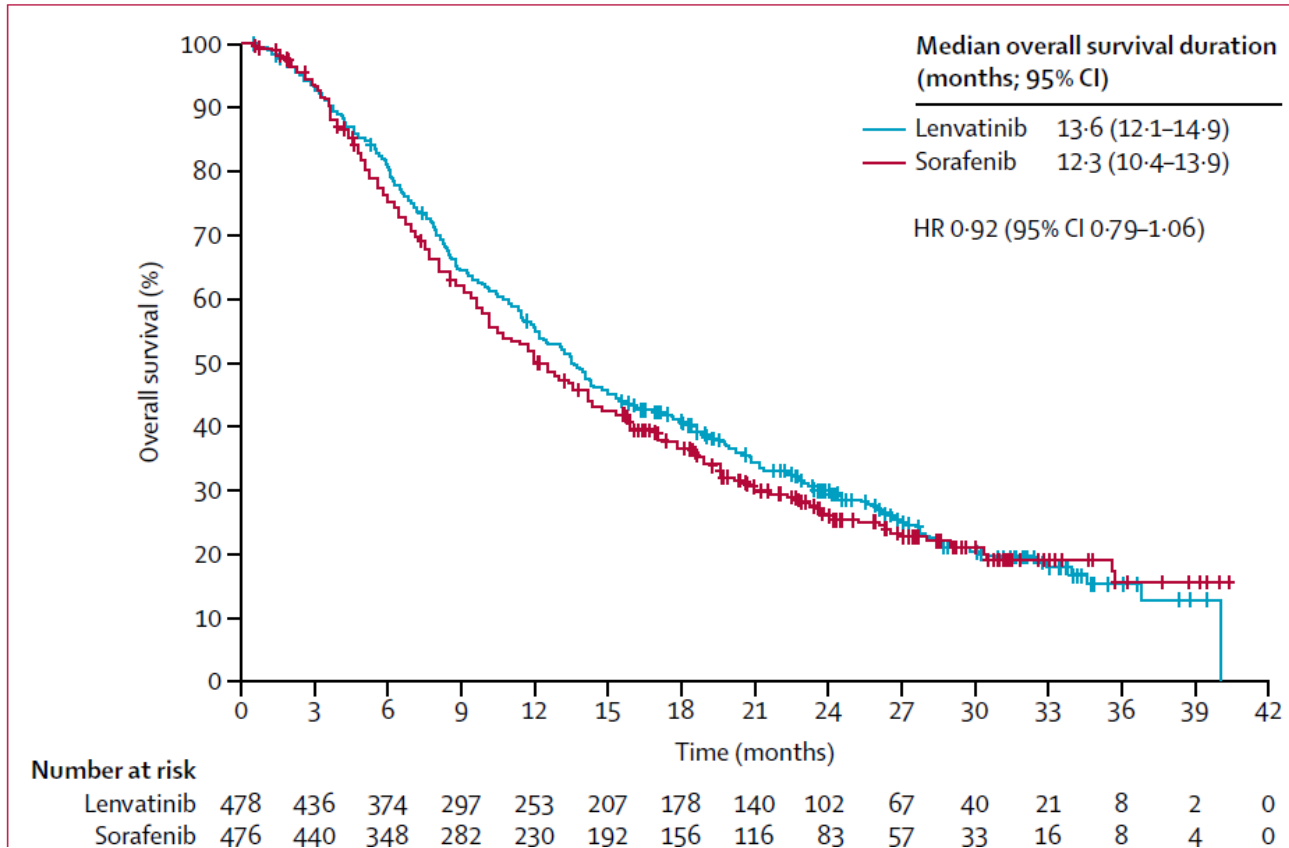


Sorafenib (Tbl.) - Erstlinientherapie



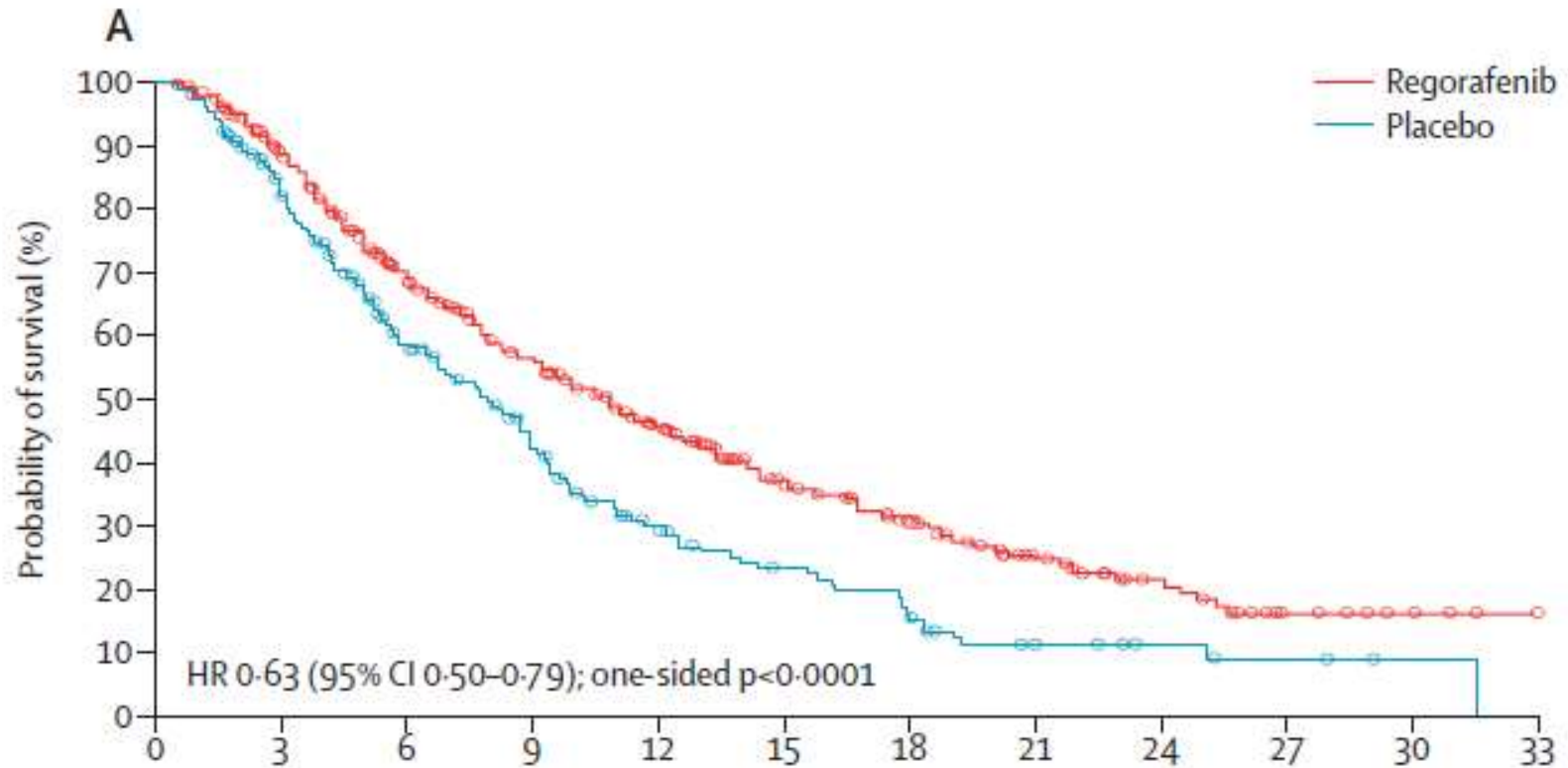
Sorafenib ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (EMA 11/2007)

Lenvatinib (Tbl.) - Erstlinientherapie



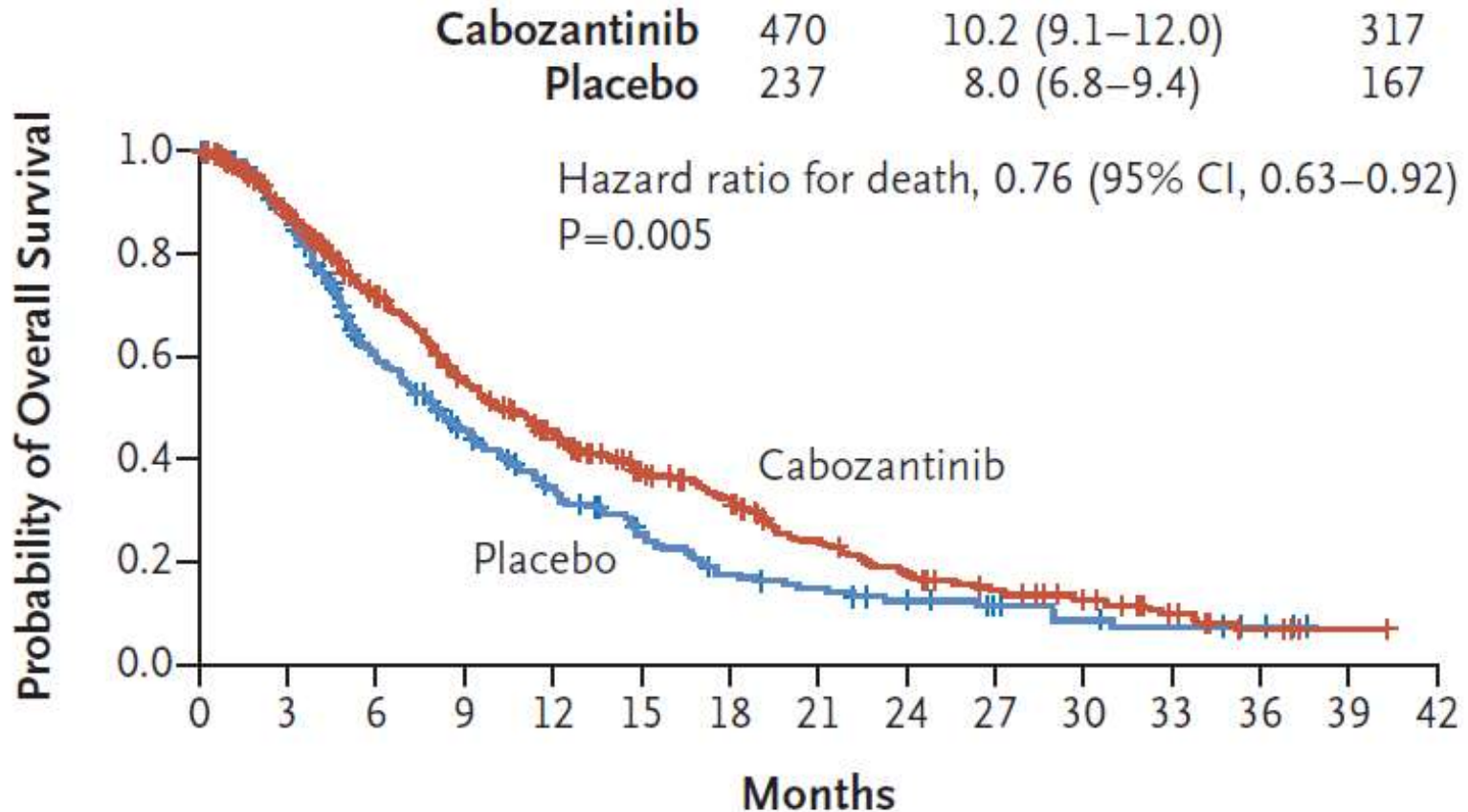
Lenvatinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem HCC, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (EMA 08/2018)

Regorafenib (Tbl.) - Zweitlinientherapie



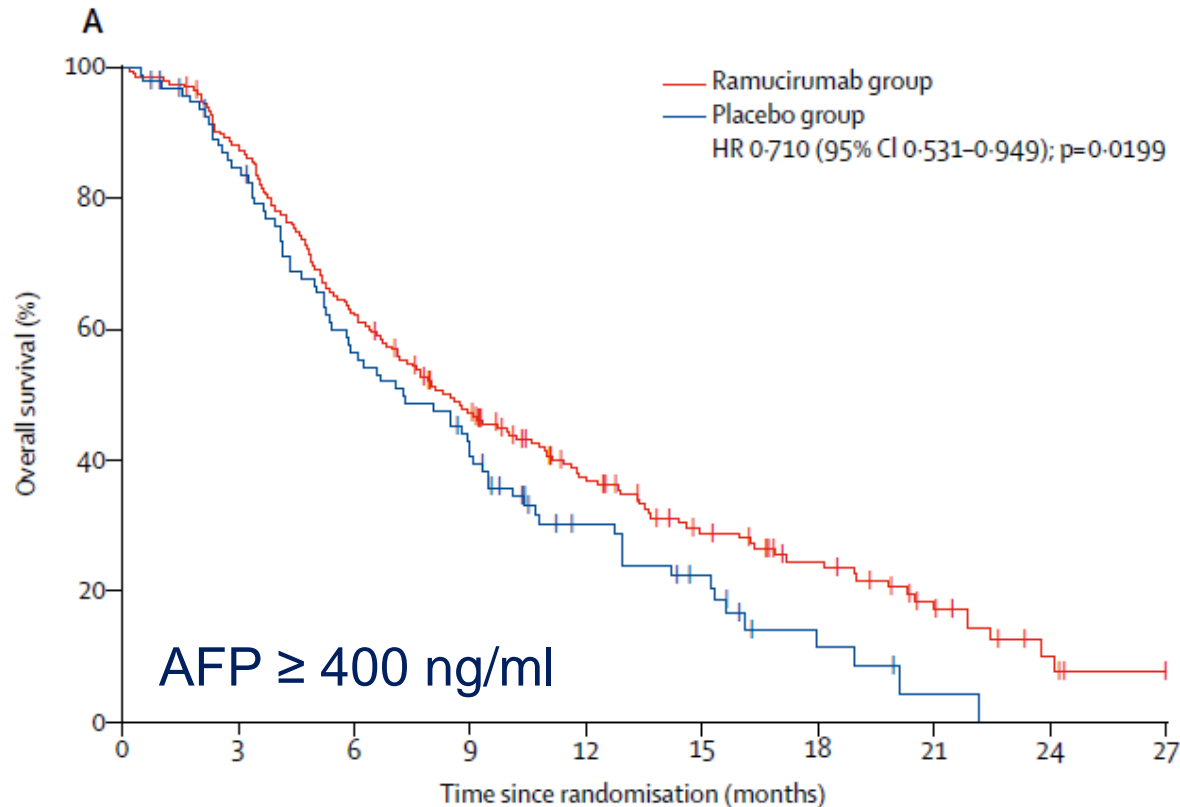
Regorafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (EMA 08/2017)

Cabozantinib (Tbl.) - Zweitlinientherapie



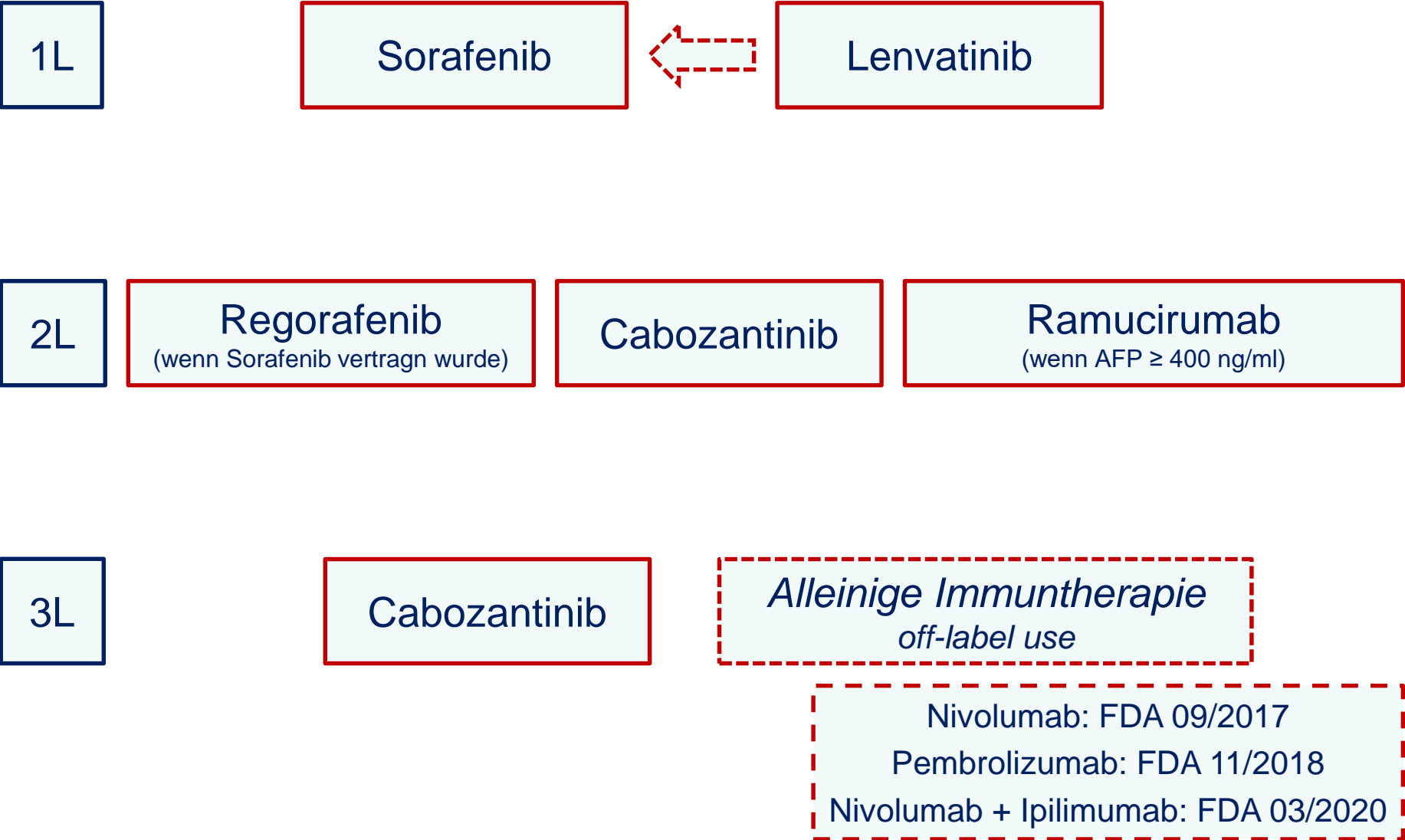
Cabozantinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des HCC bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (EMA 11/2018)

Ramucirumab (Infusion) - Zweitlinientherapie

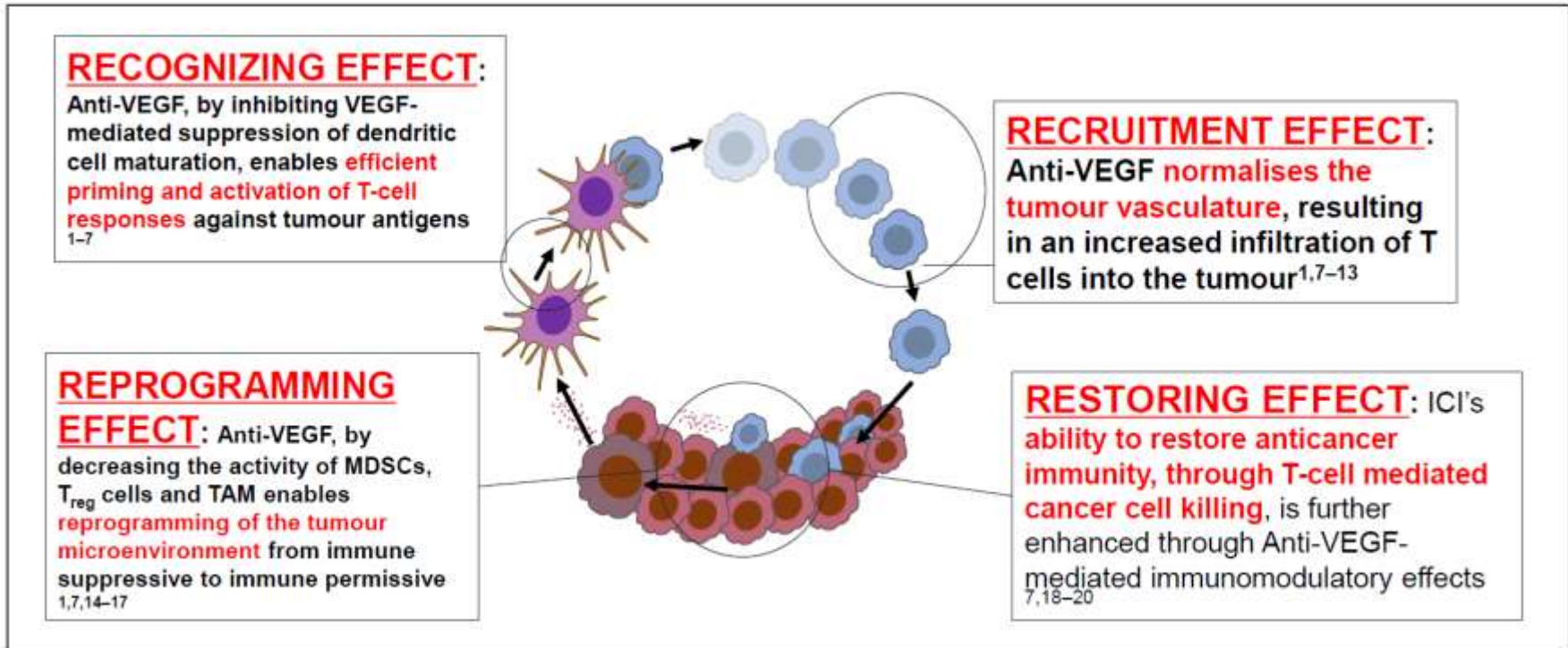


Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom, die ein Serum-AFP von ≥ 400 ng/ml aufweisen und die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (FDA 05/2019; EMA 08/2019)

Status quo Systemtherapie 10/2020 (Europa)

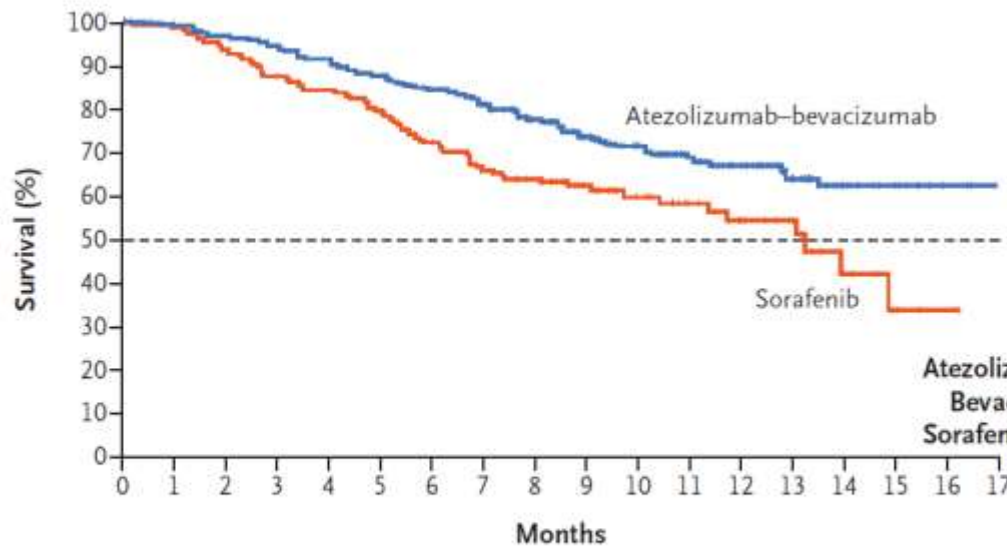


Immuntherapie plus Durchblutungsblockade!



Atezolizumab + Bevacizumab - Erstlinientherapie

A Overall Survival



No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	Overall Survival at 6 Mo %
Atezolizumab- Bevacizumab	NE	84.8
Sorafenib	13.2 (10.4-NE)	72.2

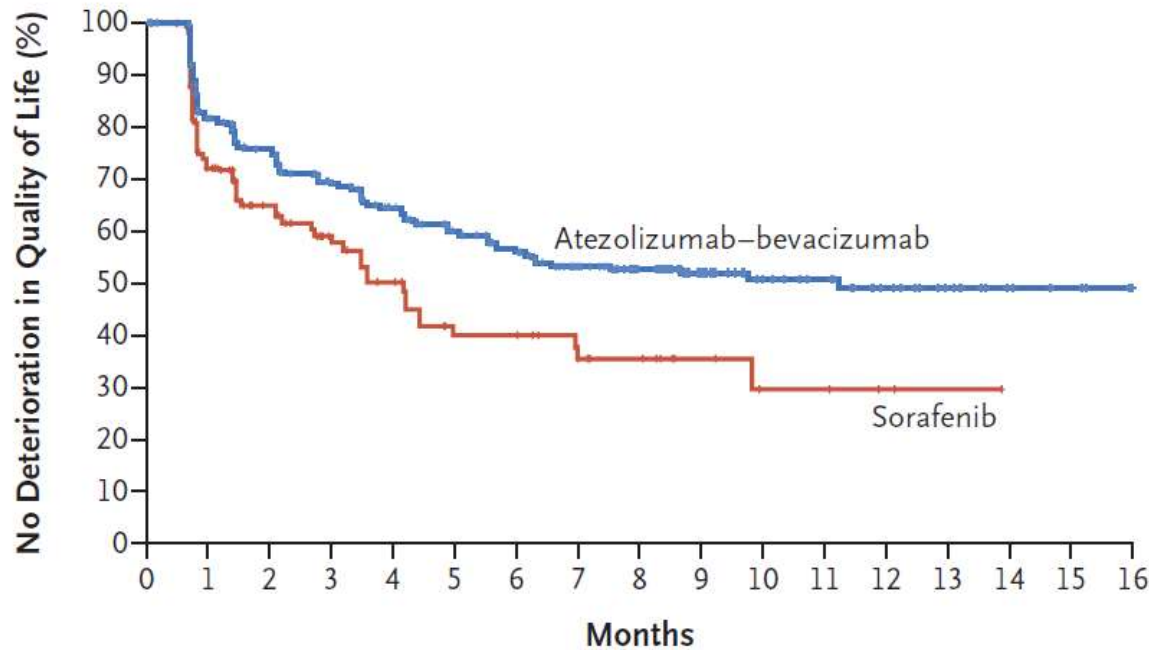
Stratified hazard ratio for death, 0.58
(95% CI, 0.42-0.79)
P<0.001

No. at Risk

Atezolizumab- bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

Atezolizumab (Immuntherapie) und Bevacizumab (anti-VEGF/
Durchblutungsblockade): beides Infusionen

Atezolizumab + Bevacizumab - Lebensqualität



	Quality of Life — Median Time to Deterioration (95% CI) <i>mo</i>
Atezolizumab– Bevacizumab	11.2 (6.0–NE)
Sorafenib	3.6 (3.0–7.0)
Hazard ratio, 0.63 (95% CI, 0.46–0.85)	

No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	239	208	181	157	134	121	99	78	58	40	32	20	14	7	5	NE
Sorafenib	165	93	60	39	31	22	22	14	12	7	4	4	2	1	NE	NE	NE

Zusammenfassung HCC

- Das HCC ist mit die wichtigste Komplikation bei Patienten mit einer Leberzirrhose; eine Überwachung ist essentiell
- Oftmals wird das HCC erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert
- Es stehen mittlerweile mehrere Präparate in der Erst- und Zweitlinientherapie zur Verfügung
- Mit Atezolizumab (Immuntherapie) und Bevacizumab (Durchblutungsblockade) gibt es erstmalig seit 13 Jahren einen neuen, zumeist gut verträglichen Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCCs
- Die sorgfältige Auswahl der Patienten ist aber auch bei dieser Behandlung wichtig (erhaltene Leberfunktion, vorherige Behandlung relevanter Speiseröhrenkrampfadern)