

HCC - Leberzellkarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Stephanie Hametner-Schreil (OKL); OA Dr. Klaus Bogner (SK); OA Dr. Odo Gangl (OKL); OA Dr. Bernhard Beer (SK); OA Dr. Johannes Lausecker (SK); OA Dr. Ratislav Synak (SK); OA Dr. Wolfgang Jauker (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer (OKL); Prim. Dr. Peter Panholzer (SK); Prim. Dr. Almute Loidl (SR); Prim. Priv.-Doz. Dr. Claus Kölblinger (RI); OA Dr. Christoph Auzinger (RI); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); OA Univ. Doz. Dr. Karl Aichberger (OKL); OA Dr. Helwig Wundsam (OKL); Dr. Alexander Kupferthaler (OKL); OA Dr. Alexander Rothe (SR); OA Dr. Jörn Decker (RO); OA Dr. Cornelia Sparber (KI), PD Dr. Holger Rumpold (OKL); Dr. Bernhard Doleschal (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Werner Langsteger (OKL); OA Dr. Jürgen Huber (OKL); Dr. Lukas Kocik (OKL); OA Dr Alexander Rothe (SR); OA Dr. Jörn Decker (RO); OA Dr. Cornelia Sparber (KI); OA Dr. Gerda Pötscher (FR)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Stephanie Hametner-Schreil Leitliniengruppe Protokoll v. 09.06.2015 Revision v. 07.01.2020

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.
Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Patientengruppen für das HCC-Surveillance-Programm	3
2.2	Surveillance	3
2.3	Diagnostik	3
2.3.1	Diagnostischer Algorithmus bei Patienten mit Zirrhose	3
2.3.2	Diagnostischer Algorithmus bei Patienten ohne Zirrhose	4
2.4	QM Radiologie	4
3	Behandlungsplan	5
3.1	Therapiealgorithmus nach BCLC Stadien	5
3.2	Resektion	5
3.3	Lebertransplantation	5
3.4	Lokal ablative Verfahren	6
3.5	TACE	6
3.6	Systemische Therapie	6
3.7	Experimentelle Therapieansätze bei ausgewählten Patienten	6
4	Besondere klinische Situationen	7
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	7
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	8
7	Literatur/Quellenangaben	8
	Anhang: Klassifikation und Scoring	9
	TNM-Klassifikation 8. Auflage	9
	Stadieneinteilung	9
	ART-Score	10
	CT/ MRT LI-RADS	11
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	12
	Anhang: Studienblatt	12
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	12

1 Allgemeines

Die Übersicht orientiert sich an den aktuellen Guidelines der EASL-EORTC (J.Hep. 2018 vol. 69, 182-2236), der DGVS S3 – Leitlinie (Z Gastroenterol. 2013; 51:1269-1326) und der ESMO clinical practice guidelines (Ann Oncol. 2019 May ;30(5):871-873.)

2 Diagnostik und Scoring**2.1 Patientengruppen für das HCC-Surveillance-Programm**

- alle Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh A, Child-Pugh B kompensiert, Child-Pugh C auf LTX Warteliste)
- Patienten mit chronischer HBV-Infektion (speziell bei HBV/HDV o. HBV/HCV – Koinfektion)
- (Patienten mit nicht alkoholischer Fettleberhepatitis)
- Patienten mit chronischer Hepatitis C und Fibrose \geq F3; Patienten mit Z.n. Hepatitis C + \geq F3
- Patienten mit genetischer Hämochromatose und Fibrose \geq F3

2.2 Surveillance

Als Routinescreening-Verfahren bietet sich die Sonografie der Leber incl. Beurteilung der Leberperfusion mit hoher Gerätequalität und Untersucherexpertise in halbjährlichen Intervallen inkl. serieller AFP-Bestimmung an.

2.3 Diagnostik**2.3.1 Diagnostischer Algorithmus bei Patienten mit Zirrhose**

Eine kontrastmittelverstärkte Schnittbilduntersuchung (CT und/oder MRT) sollte zur Primärdiagnostik herangezogen werden. Bei vorbestehender Leberzirrhose ist ein HCC-typisches Kontrastmittelverhalten eines Herdes (arterielle Hypervaskularisation mit raschem „Wash out“ in der portalvenösen Phase) diagnosesichernd.

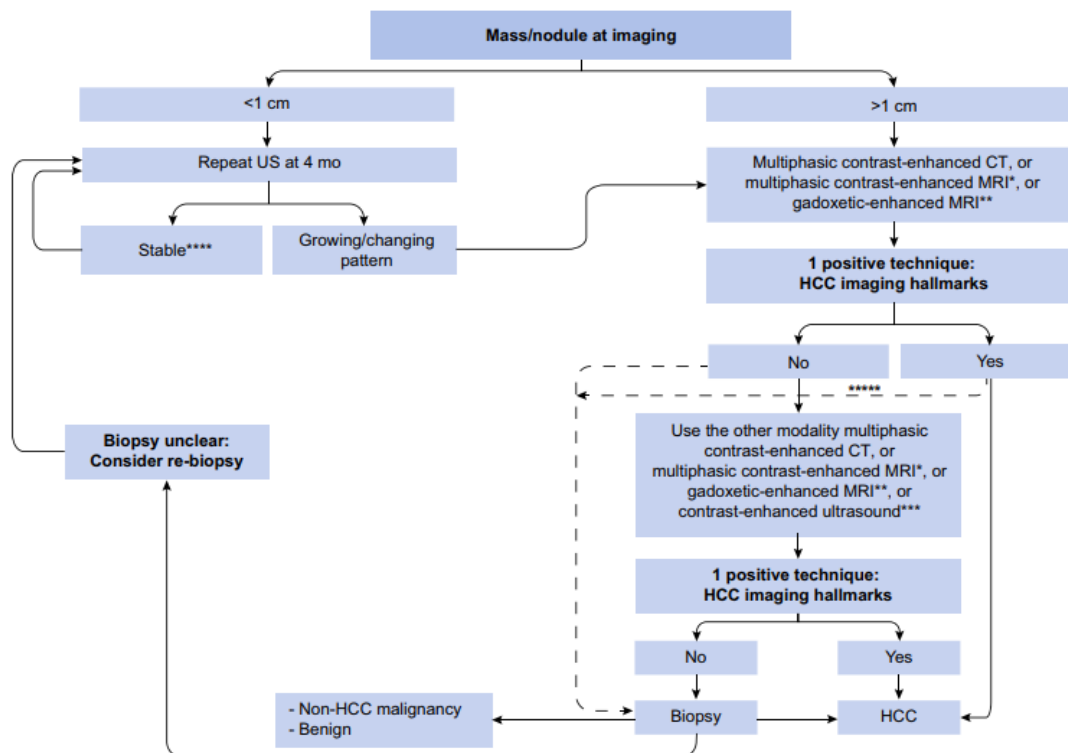


Fig. 2. Diagnostic algorithm and recall policy in cirrhotic liver. *Using extracellular MR contrast agents or gadobenate dimeglumine. **Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and washout on the portal venous phase. ***Using the following diagnostic criteria: arterial phase hyperenhancement (APHE) and mild washout after 60 s. ****Lesion <1 cm stable for 12 months (three controls after four months) can be shifted back to regular six months surveillance. *****Optional for centre-based programmes.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, Journal of Hepatology , 2018, Volume 69, 182-236.

2.3.2 Diagnostischer Algorithmus bei Patienten ohne Zirrhose

Bei Patienten ohne Zirrhose wird eine Diagnosesicherung mittels Biopsie empfohlen. Ebenso kann eine bioptische Verifizierung zur Differentialdiagnose eines dysplastischen Knotens bzw. bei Knoten mit atypischer/inkonklusiver Bildgebung hilfreich sein.

2.4 QM Radiologie

Ausmaß (Tumorlast) und Gefäßeinbruch (Pfortader, Lagebezug zu Lebervenen + A. hepatica) des Tumors sollen bei jedem HCC durch ein kontrastmittelverstärktes Schnittbildverfahren beurteilt werden. Bei HCC mit Multifokalität und/oder V.a. Gefäßeinbruch sollen extrahepatische Metastasen des HCC abgeklärt werden: CT/MR Abdomen, CT Thorax, Knochenszintigraphie.

Das Ziel ist es, im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik möglichst häufig Aussagen zu Ausmaß und Gefäßeinbruch bei mehrphasischer Schnittbildgebung zu haben. Diese Aussagen beinhalten Angaben zu:

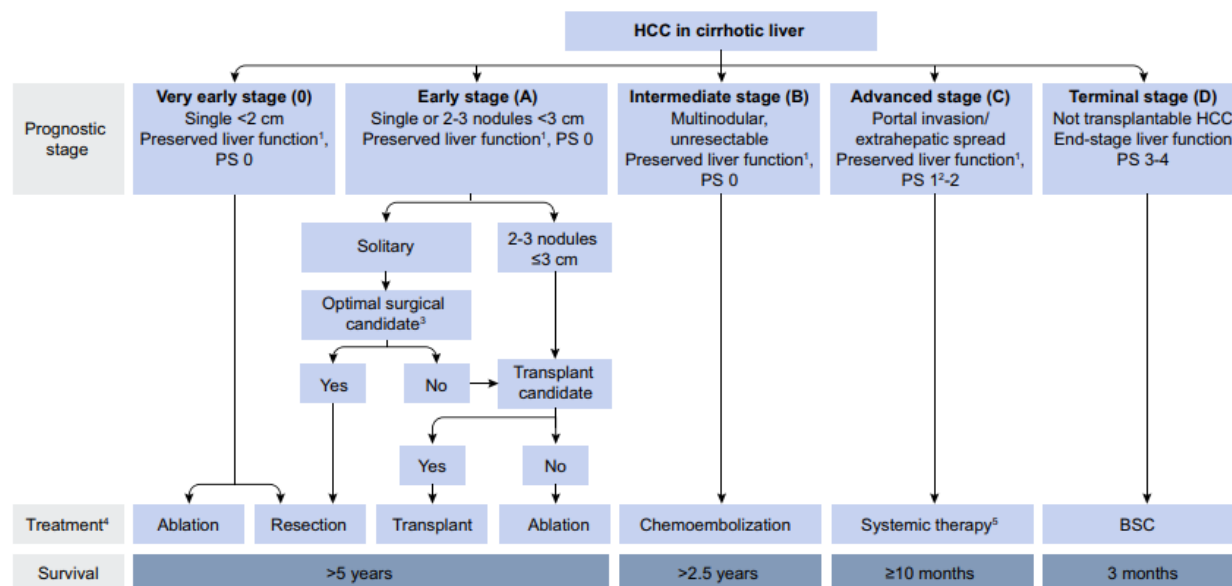
- Anzahl der HCC-suspekten Herde (Beschreibung von bis zu 5 Herden)
- Ausmaß der Einzelherde in mm
- Gefäßeinbruch (Makroinvasion)

CT / MRT LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) inkludiert folgende bildgebende Eigenschaften: arterielle Hypervaskularisation, Tumorgröße, Washout, Kontrastmittelanreicherung einer Tumorkapsel und Wachstum. Vor allem bei kleinen Herden kann eine Einteilung nach LI-RADS eine Hilfestellung in der HCC Diagnostik darstellen. (Einteilung siehe [Anhang](#))

3 Behandlungsplan

Im Falle eines Therapiewunsches im Rahmen einer klinischen Studie bitte um Kontaktaufnahme mit OA Dr. Franz Romeder (OKL BHS; PI Studien Cosmic und Emerald-2), Studienbüro: 0732 7677 – 4557.

3.1 Therapiealgorithmus nach BCLC Stadien



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, Journal of Hepatology , 2018, Volume 69, 182-236.

3.2 Resektion

- Die Resektion stellt die „first – line“ Therapie für solitäre Tumoren mit gute Leberfunktion dar. (Bili <1.0 mg% sowie HVPG </= 10mmHg oder Thrombozyten > 100.000 G/l)
- Anatomische Resektion ist einer atypischen vorzuziehen.
- Ev. auch für Patienten mit Tumoren innerhalb der Mailand Kriterien oder milder portaler Hyertension wenn die Lebertransplanatation keine Option darstellt.
- Perioperative Mortalität bei Zirrhosepatienten max. 2 – 3%.
- eine präoperative Evaluation der Leberfunktion ist durchzuführen: Child-Pugh Score, Meld-Score, Fibrosebestimmung (Elastographie), portale Hypertension, Ausmaß des Resektionsvolumens
- CAVE: Bili ≥ 1, HVPG ≥ 10mmHg, Splenomegalie, Varizen, Thrombos < 100.000 G/L, Elastographie TE > 15 kPa, rekanalisierte Umbilicalvene, Aszites, verbleibendes Lebervolumen

3.3 Lebertransplantation

- Lebertransplantation stellt die Erstlinientherapie für Patienten mit Tumoren innerhalb der Mailand Kriterien (1 Herd ≤ 5cm oder ≤ 3 Herde ≤ 3 cm) die keine Resektionskandidaten sind. Diese Patienten sind an einem Transplantzentrum vorzustellen sofern keine Kontraindikation vorliegt.
- Downstaging Strategien können angedacht werden um Mailand Kriterien zu erreichen
- Perioperative Mortalität und 1-Jahres-Mortalität 3% bzw. ≤ 10 %

- Neo – adjuvante Therapie soll für Patienten mit einer Wartelistenzeit > 6 Monaten in Betracht gezogen werden.
- Leberlebenspende könnte für Patienten mit einer Wartelistendauer > 6 – 7 Monate in Betracht kommen.

3.4 Lokal ablativ Verfahren

- RFA/Mikrowellenablation stellen bei sehr kleinen Tumoren (<2cm, BCLC 0) eine wesentliche Alternative zur Resektion dar, v.a. wenn durch eine ungünstige Lage des Tumors eine verhältnismäßig große Resektion durchgeführt werden müsste. Auch im BCLC Stadium A kommt eine RFA in Frage, wenn die Patienten nicht zur Resektion oder Transplantation geeignet sind.
- Alkoholinstillation kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Resektion nicht in Frage kommt oder eine RFA aufgrund der Tumorlokalisation technisch nicht möglich ist, vor allem bei Tumorgrößen <2cm.

3.5 TACE

- TACE stellt die Therapie der Wahl im Stadium BCLC B dar. Bei dekompensierten Patienten oder solchen mit makroskopischer Gefäßinvasion oder im metastasierten Stadium soll keine TACE durchgeführt werden.
- Reine Embolisierungen, ohne Chemotherapeutikum sind nicht empfohlen!
- Vor einer neuerlichen TACE sollen das radiologische Therapieansprechen und die Leberfunktion reevaluiert werden, hierfür können Scores wie ART-score oder ABCR-score hilfreich sein.
- Empfohlenes Intervall ca. 3-4 x / Jahr

3.6 Systemische Therapie

- zugelassenen Systemtherapien
 - Sorafenib (Nexavar®) als 1st line Therapie bei Patienten im CP-A Stadium
 - Lenvatinib (Lenvima®) als 1st line Therapie bei Patienten im CP-A Stadium
 - Regorafenib (Stivarga®) als 2nd line Therapie im CP-A Stadium
 - Cabozantinib als 2nd oder 3rd line Therapie im CP-A Stadium
 - Ramucirumab als 2nd line bei Patienten mit AFP > 400ng/ml
- potenzielle Systemtherapien (noch) nicht zugelassen, Studien laufen
 - (Immunotherapie Nivolumab und Pembrolizumab als 1st oder 2nd line; Phase III Studien negativ)
- Strahlentherapie stellt z.B. bei Knochenmetastasen eine Therapieoption bei Schmerzen dar
- im Falle eines Therapieversagens der zugelassenen Systemtherapien, soll bei bestehender Behandlungsindikation mit den Studienzentren hinsichtlich weiterer Therapieoptionen Kontakt aufgenommen werden.

3.7 Experimentelle Therapieansätze bei ausgewählten Patienten

SIRT (selektive interne Radiotherapie)

- gute Sicherheits – und Verträglichkeitsdaten bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion
- keinen Survival Benefit gegenüber Systemtherapie bei BCLC B und C Patienten
- „noch“ keine klare Indikation bei BCLC B oder C Patienten

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nachsorge

Diagnostische Verfahren sollten nur dann eingesetzt werden, wenn sich aus den Befunden eine therapeutische Konsequenz ergibt.

	Erfolgskontrolle mehrphasisches Schnittbildverfahren (bevorzugt MRT)	Nachsorge mehrphasisches Schnittbildverfahren (bevorzugt MRT)	Wiedereinschluss Früherkennungsprogramm	Extrahepatische Diagnostik in Nachsorge	positiver AFP-Befund bei Diagnosestellung AFP-Kontrolle	
					erste 2 Jahre	nach 2 Jahren
Ablation	nach 4 Wochen	alle 3-6 Monate für 2 Jahre	nach 2 Jahren	symptomorientiert	alle 3 Monate	alle 6 Monate
Resektion	-	alle 3-6 Monate für 2 Jahre	nach 2 Jahren	symptomorientiert	alle 3 Monate	alle 6 Monate
Transplantation	-	alle 3-6 Monate für 2 Jahre	nach 2 Jahren	symptomorientiert	alle 3 Monate	alle 6 Monate

Neben der Tumorspez Nachsorge ist die Transpl. Nachsorge durchzuführen.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

Q-Parameter:

- Anteil kurative Therapie in %
- Anteil komplette Ablatio nach RFA in %
- Stadiengerechtes Überleben

7 Literatur/Quellenangaben

European Association for the Study of the Liver, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2018, Volume 69, 182-236.

Greten T, Malek N, Schmidt S, Arends J, et al. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1269-1326.

Sieghart W, Hucke F, Pinter M, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2261-73. doi: 10.1002/hep.26256. Epub 2013 May 3.

Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet* Volume 389, Issue 10064, 7–13 January 2017, Pages 56-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9). Epub 2016 Dec 6.

Vogel A et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol*. 2019 May ;30(5):871-873.

American College of Radiology, CT/MRI LI-RADS v2018, <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>, dl 10.10.2019.

Anhang: Klassifikation und Scoring
TNM-Klassifikation 8. Auflage

TNM (HCC)	Leber
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1a	Solitärer Tumor < 2cm, mit/ohne Gefäßinvasion
T1b	Solitärer Tumor > 2cm, ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor > 2cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumore > 2cm < 5cm, mit/ohne Gefäßinvasion
T3	Multiple Tumoren, einer > 5cm, mit/ohne Gefäßinvasion
T4	Tumor(en) Infiltration großer Ast Portalvene/Lebervene(n) Direkte Invasion anderer Organe (außer Gallenblase) Perforation des Peritoneums
N0	Keine lokoregionären Lk
N1	Lokoregionäre Lk
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase

Stadieneinteilung

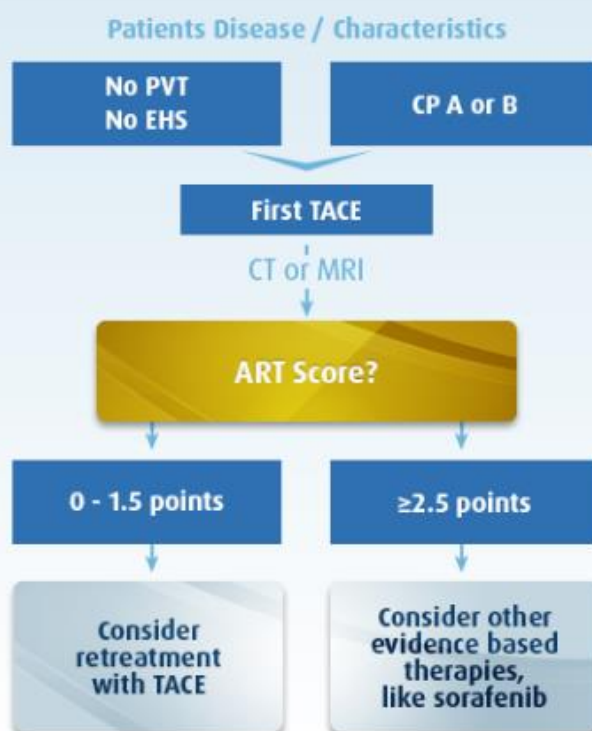
Stadien (UICC)	TNM
IA	T1a N0 M0
IB	T1b N0 M0
II	T2 N0 M0
IIIA	T3 N0 M0
IIIB	T4 N0 M0
IVA	jedes T; N1 M0
IVB	jedes T; jedes N; M1

ART-Score

Three Independent Negative Prognostic Factors Were Significant Predictors for OS*

PARAMETER IDENTIFIED TO CREATE ART SCORE	POINT VALUE
Absence of radiologic tumor responset	1
AST increase >25%‡	4
Child-Pugh score increase from baseline: 1 point§	1.5
≥2 points¶	3

How to Assess the ART Score²²

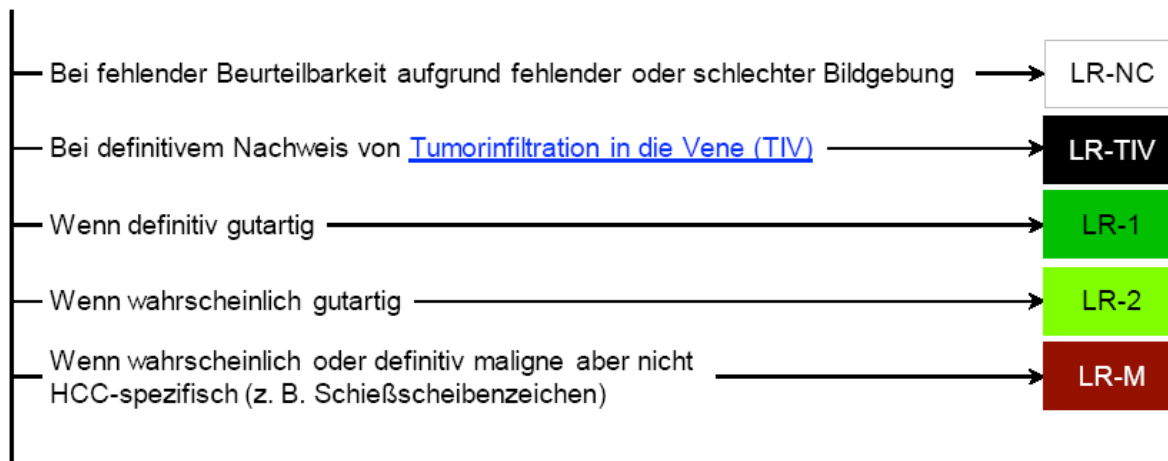


CT/ MRT LI-RADS v2018

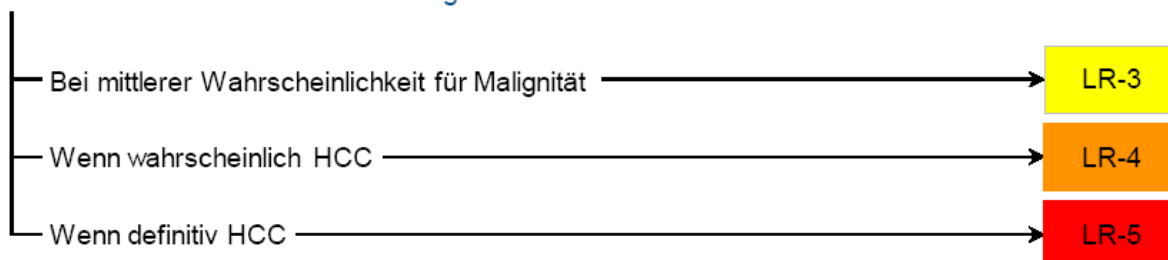
American College of Radiology:

<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-German.pdf?la=en>

Unbehandelte Observation ohne histologischen Nachweis bei Patienten mit hohem HCC-Risiko



Andernfalls wenden Sie die CT/MRT-Diagnosetabelle unten an



CT/MRT Diagnosetabelle

Hyperenhancement in der arterielle Phase (APHE)		Kein APHE		APHE (kein Rim-Zeichen)		
		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Größe der Observation (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Beachte Hauptmerkmale: • Anreichernde "Kapsel" • "Washout" (nicht peripher) • Schwellenwachstum	Keines	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Eines	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ zwei	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Observationen in dieser Kategorie werden nach zusätzlichem Hauptmerkmal kategorisiert:

- LR-4 - bei anreichernder Kapsel
- LR-5 – bei nicht-peripherem Washout oder Schwellenwachstum

Bei Unsicherheit bezüglich des Vorliegens eines Hauptmerkmals: charakterisieren Sie das Merkmal als nicht vorliegend

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Anhang: Studienblatt

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)