

Gastroenterologie 2016 · 11:368–382  
 DOI 10.1007/s11377-016-0101-9  
 Online publiziert: 16. August 2016  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist  
 eine Open-Access-Publikation.

## Redaktion

M. Müller-Schilling, Regensburg  
 G. Gerken, Essen



CrossMark

## Hintergrund

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfhäufigste Krebs und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. Weltweit erkrankten im Jahr 2012 schätzungsweise 782.500 Menschen an einem Karzinom der Leber [29].

### » Drogen und die Transfusion kontaminierter Blutkonserven erhöhen nun die Inzidenz des HCC

Das HCC entsteht i. d. R. auf der Grundlage einer chronischen Lebererkrankung, wobei in den meisten Fällen bereits eine Leberzirrhose vorliegt, die durch eine chronische Entzündung bedingt ist (Abb. 1). Das HCC stellt unter Patienten mit Leberzirrhose die häufigste Todesursache dar [4, 14, 15, 53]. Bis zu 80 % der globalen Erkrankungsfälle betreffen Südostasien und Länder des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara. Dies wird v. a. durch die dort hohe Inzidenz einer chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion bedingt. Die Inzidenz des HCC nimmt allerdings in Europa und den USA zu. Die Gründe für diesen Anstieg sind zahlreich: Ein Anstieg der Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) insbesondere Ende der 1960er- und in den 1970er-Jahren im Rahmen des Missbrauchs i. v. applizierter Drogen und der Transfusion kontaminierter Blutkonserven führte in den letzten 2 Jahrzehnten mit entsprechender Latenz zu einem Anstieg HCV-assoziiierter Leberzirrhosen und dementsprechend der Inzidenz des HCC. Eine

J. Bornschein · S. Schlosser · A. G. Schreyer · M. Müller-Schilling

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

# Das hepatozelluläre Karzinom

## Diagnostik und Therapie

wesentliche Bedeutung wird hierbei der HCV-induzierten Entzündung, der Generierung reaktiver Sauerstoffradikale und dem durch diese bedingten DNA-schädigenden Effekt beigemessen [17]. Der Einfluss der HBV-Infektion ist dagegen dank der Einführung wirksamer Vakzine im Jahre 1982 in Industrienationen deutlich rückläufig. Bei bestehender HBV-Infektion sind fortgeschrittenes Stadium der Zirrhose, Diagnosestellung zu spätem Zeitpunkt und eine hohe Viruslast negative prognostische Faktoren [6, 56]. Eine Hepatitis-D (HDV)-Superinfektion führt darüber hinaus zu einem 3-fachen Anstieg des HCC-Risikos bei HBV-Patienten [18]. In einer Metaanalyse wurde ein synergistischer Effekt viraler Hepatitiden nachgewiesen, wobei sich für die Hepatitis B eine Odds Ratio (OR) für das HCC von 22,5 (95 %-Konfidenzintervall, 95 %-KI: 19,5–26,0) zeigte, für die Hepatitis C von 17,3 (95 %-KI: 13,9–21,6) und für eine HBV-HCV-Kombiinfektion von 165 (95 %-KI: 81,2–374) [12].

Insbesondere in der westlichen Welt spielt auf der anderen Seite übermäßiger Alkoholkonsum eine zunehmende Rolle, welcher zu einer fettigen Degeneration von Hepatozyten führt. Die damit verbundene Entzündung geht letztendlich in einen fibrotischen Umbau der Leber über. Die durch den Zellschaden gesteigerte Apoptose induziert zelluläre Proliferation und Hyperregeneration sowie oxidativen Stress, der dann wiederum in DNA-Schäden resultiert. Diese Prozesse werden weiter unterstützt durch toxische Metabolite des Alkoholabbaus wie beispielsweise Acetaldehyd [25].

Ein weiterer, neu charakterisierter Risikofaktor ist das metabolische Syndrom,

dessen Häufigkeit in den USA und Europa epidemische Ausmaße erreicht hat, sodass bereits bei 20 % aller Erwachsenen eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) vorliegt [43]. Europäische Fall-Kontroll-Studien belegten allein durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für ein HCC im Vergleich zur Normalbevölkerung [11].

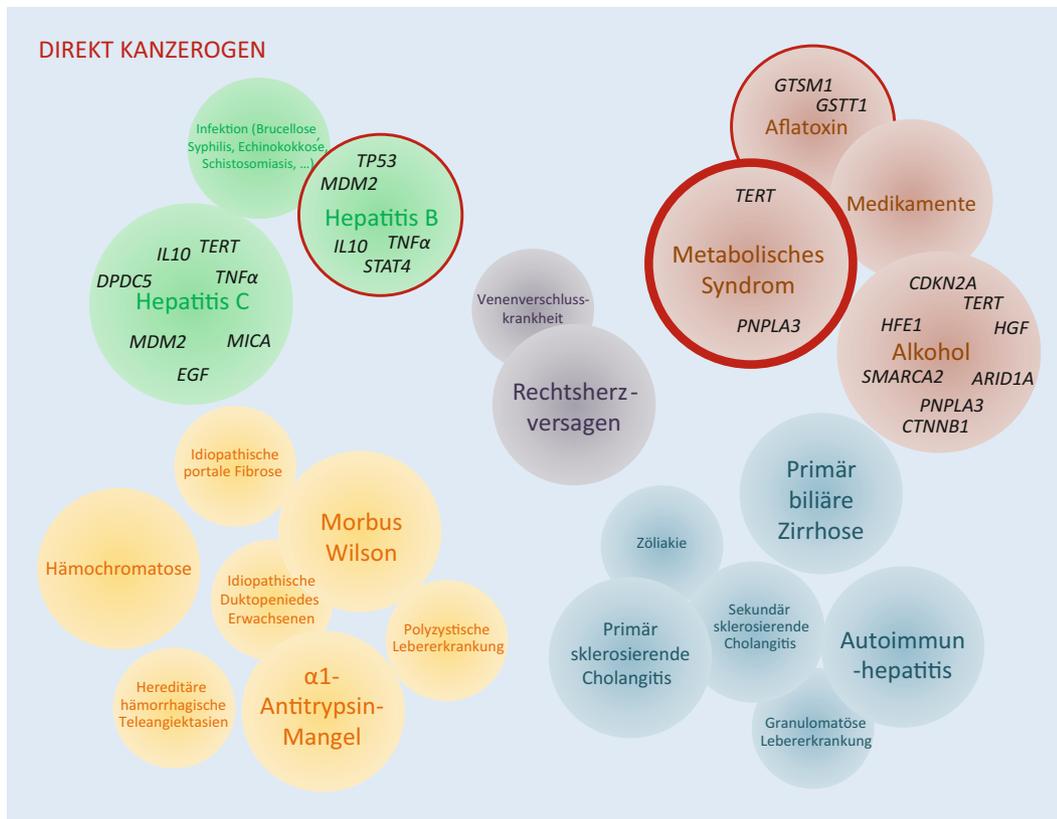
Das Risiko liegt allerdings bei gleichzeitigem Alkoholmissbrauch oder dem Vorliegen einer viralen Hepatitis deutlich höher. Zusammenfassend liegt die 5-Jahres-Inzidenz des HCC bei 10 % im Fall einer HBV-Infektion, bei 30 % bei HCV-Infektion, bei 20 % bei hämochromatoseinduzierter Leberschädigung und bei 8 % bei alkoholinduzierter Zirrhose [17, 16]. Weitere zur Leberzirrhose prädisponierende Erkrankungen wie der M. Wilson, ein  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel oder auch das Vorliegen einer Autoimmunhepatitis tragen ebenfalls zu einem gesteigerten HCC-Risiko bei.

### » Jede sonographische Raumforderung der Leber bei Zirrhose sollte abgeklärt werden

Ein zusätzlicher Grund für die steigende HCC-Inzidenz insbesondere bei Patienten >60 Jahre ist die durch optimierte Therapiemaßnahmen bedingte erheblich verbesserte Prognose von Patienten mit Leberzirrhose [37]. In den letzten zwei Jahrzehnten sind aber auch bemerkenswerte Fortschritte in Diagnostik und Therapie des HCC erzielt worden. Die Einführung von sonographischen Screeningprogrammen für Patienten mit Le-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Über Generationen (*kursiv, schwarz*) mit Ausbildung einer Leberzirrhose können zahlreiche Erkrankungen der Leber zu der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führen. *Grün* infektiöse Genese, *rot* nutritiv-toxische Genese, *orange* hereditäre Genese, *blau* autoimmune Genese; *rote Umrandung* direkt kanzerogene Wirkung

berzirrhose ermöglicht deutlich häufiger eine Diagnose der Lebertumoren bereits im Frühstadium. Dies hat dazu geführt, dass bei über der Hälfte der Patienten ein potenziell kuratives Behandlungskonzept infrage kommt. Jede sonographisch neu diagnostizierte Raumforderung in der Leber bei bestehender Leberzirrhose sollte daher weiter abgeklärt werden.

Für die Entwicklung einer optimalen, individuellen Therapiestrategie bei HCC-Patienten ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit essenziell. Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von chirurgischen Verfahren, wie der Resektion und der orthotopen Lebertransplantation, über lokal ablative Verfahren, wie Chemo- und Radioembolisation, bis zu neuen systemischen, molekularen Therapien. Der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib hat sich als Standard in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen HCC etabliert. In der Zweitlinie nach Progress unter Sorafenib belegen erste Daten der multizentrischen Phase-III-Studie RESORCE einen Über-

lebensvorteil durch Behandlung mit dem oralen Multikinase-Inhibitor Regorafenib. Die Wirksamkeit weiterer Substanzen konnte bislang nicht klar belegt werden. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass mit der Veröffentlichung neuer Genomsequenzierungsdaten zur Mutationsanalyse an großen internationalen Kohorten neue Erkenntnisse zur Tumorbio-logie und damit auch zu therapeutisch angreifbaren Zielstrukturen ermöglicht werden.

## Diagnostik

### Bildgebung

Die kontrastmittelverstärkte Bildgebung nimmt die zentrale Rolle in der Primärdiagnostik und differenzialdiagnostischen Beurteilung von HCC ein (Abb. 2 und 3). Während sich die europäischen Leitlinien im Wesentlichen auf die Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel inklusive portalvenöser Phase und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit leberspezifischem

Kontrastmittel stützen, wird in den deutschen S3-Leitlinien der Kontrastmittelsonographie eine äquivalente Bedeutung beigemessen ([13, 20]; Abb. 4 und 5).

## » Die europäischen Leitlinien stützen sich auf die kontrastmittelverstärkte CT und MRT

Entscheidend ist das Vorliegen eines malignomverdächtigen Leberrundherds bei Risikopatienten, d. h. mit chronischer Lebererkrankung – i. d. R. Patienten mit Leberzirrhose. Für die weitere diagnostische Strategie ist die Größe der Läsion von Relevanz, wobei bei Herden >2 cm eine entsprechende Bildgebung mit HCC-typischem Kontrastmittelverhalten (früharterielle Anreicherung mit portalvenösem Auswaschphänomen) zur Diagnosestellung ausreicht. Bei Herden unter 2 cm wird eine Biopsie empfohlen, sofern nicht der Befund in einer zweiten Untersu-

chungsmodalität bestätigt werden kann. In den europäischen Leitlinien wird darüber hinaus festgelegt, dass Läsionen <1 cm mittels nativem transabdominellem Ultraschall (US) hinsichtlich einer Größenprogredienz kontrolliert werden sollen (Abb. 3).

In vergleichenden Studien wurde für die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel eine höhere diagnostische Sensitivität dokumentiert als für die CT [28, 54]. Für beide Verfahren gilt hierbei eine Sensitivität von 95–100 % bei Läsionen >2 cm, welche jedoch bei kleineren Tumoren drastisch abnimmt [48]. Für die Beurteilung von Läsionen, die kein eindeutiges phasenspezifisches Kontrastmittelverhalten zeigen, ist die MRT allerdings besser geeignet. Eine multizentrische Studie unter Koordination der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) belegte für die Kontrastmittelsonographie eine Sensitivität von 95,8 % und eine Spezifität von 83,1 % in der Diagnostik maligner Leberläsionen [50] – Werte, die im Wesentlichen vergleichbar mit den entsprechenden Schnittbildverfahren sind [10].

**Überblick über die diagnostische Bildgebung.** Zusammenfassend kann festgehalten werden: Bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden  $\geq 2$  cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung sind Histologie und kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren in ihrer Sensitivität und Spezifität bezüglich der Tumordiagnose vergleichbar; primär sollte eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung eingesetzt werden. Alternativ kann eine histologische Abklärung erfolgen.

Bei malignitätsverdächtigen Leberrundherden <2 cm ohne charakteristisches Kontrastmittelverhalten in der initialen Schnittbildgebung erreicht die Histologie die höchste Spezifität und sollte primär zur diagnostischen Abklärung eingesetzt werden.

Bei Leberrundherden  $\geq 1$  cm kann eine zweite kontrastmittelverstärkte Bildgebung erfolgen.

Gastroenterologie 2016 · 11:368–382 DOI 10.1007/s11377-016-0101-9  
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

J. Bornschein · S. Schlosser · A. G. Schreyer · M. Müller-Schilling

## Das hepatozelluläre Karzinom. Diagnostik und Therapie

### Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose. Screeningprogramme für Risikopatienten ermöglichen die Diagnose im Frühstadium, wenn kurative Therapiemöglichkeiten angeboten werden können. In der Diagnose kommen kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren zum Einsatz, wobei bei Läsionen >2 cm ein typischer Befund in der Bildgebung zur Diagnosestellung ausreicht. Bei Läsionen von 1–2 cm Ausdehnung ist je nach Befund eine Biopsie zur histologischen Diagnosesicherung zu erwägen. Herde <1 cm sollten nach 3 Monaten verlaufskontrolliert werden. Bei Patienten ohne chronische Lebererkrankung ist immer eine histologische Sicherung erforderlich. In der stadienabhängigen Therapie kommen im Frühstadium primär chirurgische Verfahren zum Einsatz (Resektion und orthotope Lebertransplantation). Bei Kontraindikationen kann auch eine Radiofrequenzablation (RFA) oder eine transarterielle Chemoembolisation erwogen

werden. Letztere ist das Therapieverfahren der Wahl im Intermediärstadium, in dem kurative chirurgische Maßnahmen nicht mehr angeboten werden können. Weitere ablative und radiologisch interventionelle Verfahren werden in Studien derzeit evaluiert, ebenso wie die Kombination mit systemischen Therapien. Im fortgeschrittenen Stadium ist bei guter Leberfunktion eine systemische Therapie mit Sorafenib indiziert. Weitere zielgerichtete Therapeutika sind derzeit noch nicht verfügbar. Daten aus einer bislang nur in Abstract-Form veröffentlichten Phase-III-Studie weisen auf eine gute Wirksamkeit von Regorafenib in der Zweitlinie hin. Neue multizentrische Genomsequenzierungsprojekte bieten zudem Ansätze für weitere vielversprechende Zielstrukturen. Ein Effekt von Sorafenib in der adjuvanten Situation konnte nicht belegt werden.

### Schlüsselwörter

Leberzirrhose · Diagnostische Bildgebung · Kontrastmittel · p53-Gene · Sorafenib

## Hepatocellular carcinoma. Diagnosis and treatment

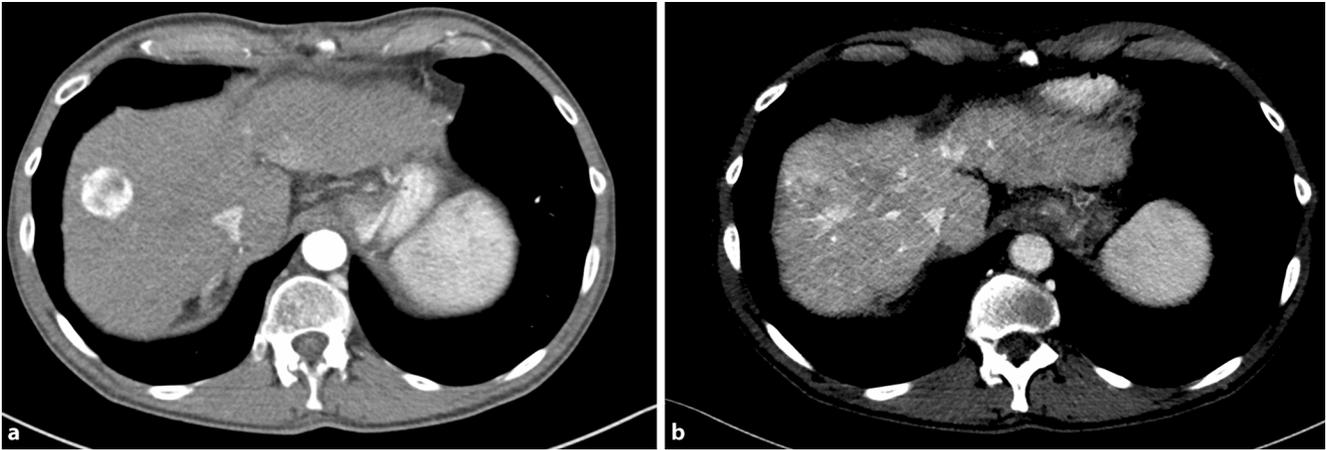
### Abstract

Hepatocellular cancer (HCC) is the most common cause of death among patients with liver cirrhosis. Screening programs for high-risk patients allow diagnosis at an early stage, when curative treatment options can be offered. Contrast-enhanced imaging modalities are used for diagnosis, with a typical finding in the respective imaging technique being sufficient to establish the diagnosis for lesions >2 cm. Depending on the imaging results, biopsy for histological confirmation of the diagnosis has to be considered for lesions 1–2 cm in diameter. Lesions <1 cm should be controlled after 3 months. In patients without chronic liver disease, histological confirmation is always required. According to stage-dependent treatment algorithms, surgical options are the primary treatment for early-stage disease (resection, orthotopic liver transplantation). In the case of contraindications, radiofrequency ablation (RFA) and transarterial chemoembolization (TACE) can also be considered.

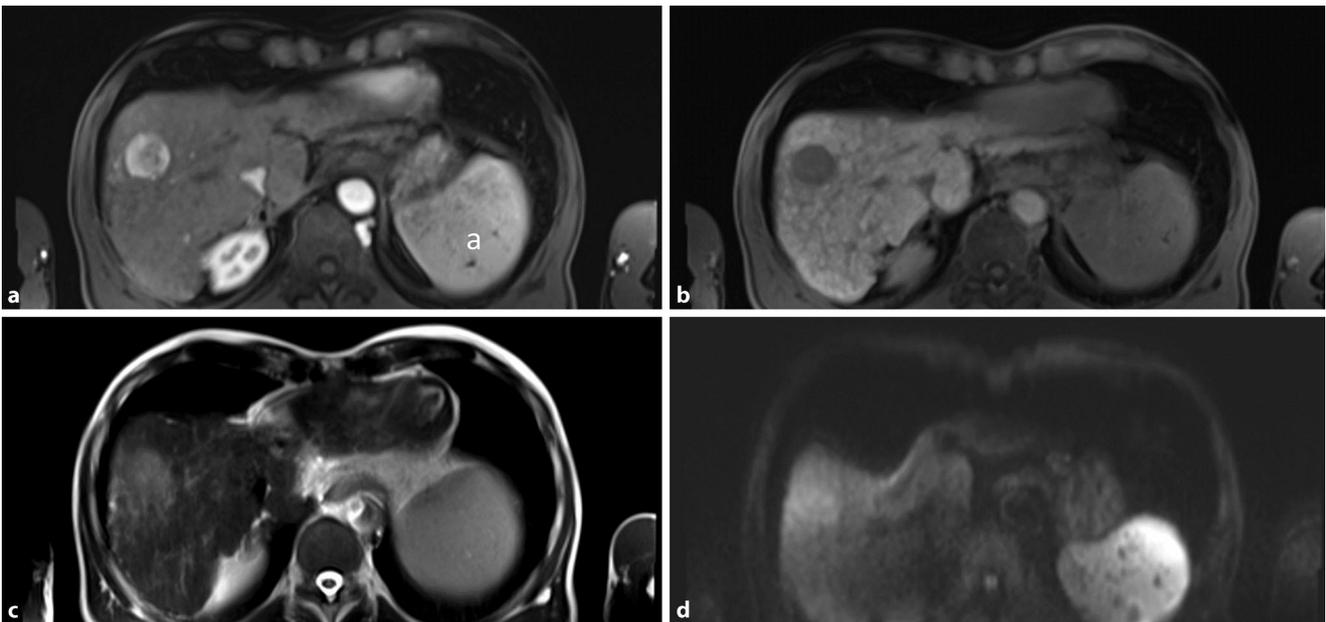
The latter is the treatment modality of choice for intermediate-stage disease in which curative options are no longer available. Further ablative and radiological interventional therapy modalities are under current evaluation in clinical studies, also in combination with systemic therapies. For advanced-stage disease in patients with good liver function, systemic therapy with sorafenib is indicated. Further targeted therapies are currently not available. Data of a phase-III trial that has been recently published as abstract confirm the efficacy of Regorafenib as second line treatment. Additionally new data from international multicentric genome sequencing projects suggest further promising therapeutic targets. An effect of sorafenib in an adjuvant setting could not be confirmed.

### Keywords

Liver cirrhosis · Diagnostic imaging · Contrast media · p53 genes · Sorafenib



**Abb. 2 ▲** Axialer Schnitt einer kontrastgestützten Multidetektor-CT bei einem männlichen Patienten mit HCC im Segment VIII. **a** Arterielle Kontrastmittelphase mit starker arterieller Kontrastaufnahme. **b** Portalvenöse Kontrastmittelphase mit relativ raschem Auswaschen



**Abb. 3 ▲** Axiale MRT mit HCC-Herd. **a** Fettgesättigte Gradientenechosequenz in der arteriellen Phase mit typischem, stark kontrastmittelaufnehmendem HCC-Herd. **b** Spätphase (Parenchymphase) bei der Anwendung von leberspezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA) keine Kontrastmittelaufnahme des Herds im Vergleich zum umgebenden zirrhotischen Lebergewebe. Identifikation des Herd in der **c** nativen T2 und der **d** diffusionsgewichteten Sequenz durch die Diffusionsrestriktion des Tumorgewebes

Bei Leberherden <1 cm sollte nach 3 Monaten eine Kontrolle mittels des bestgeeigneten kontrastmittelverstärkten Verfahrens erfolgen.

### Laborparameter und Histologie

Das  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) als Tumormarker ist für die Primärdiagnostik in den Hintergrund gerückt, stellt aber immer noch einen wichtigen Verlaufsmarker im Rahmen der Beurteilung des Therapieer-

folgs dar. Weitere Biomarker sind in der Vergangenheit häufig diskutiert worden, besitzen jedoch derzeit noch keine klinische Relevanz.

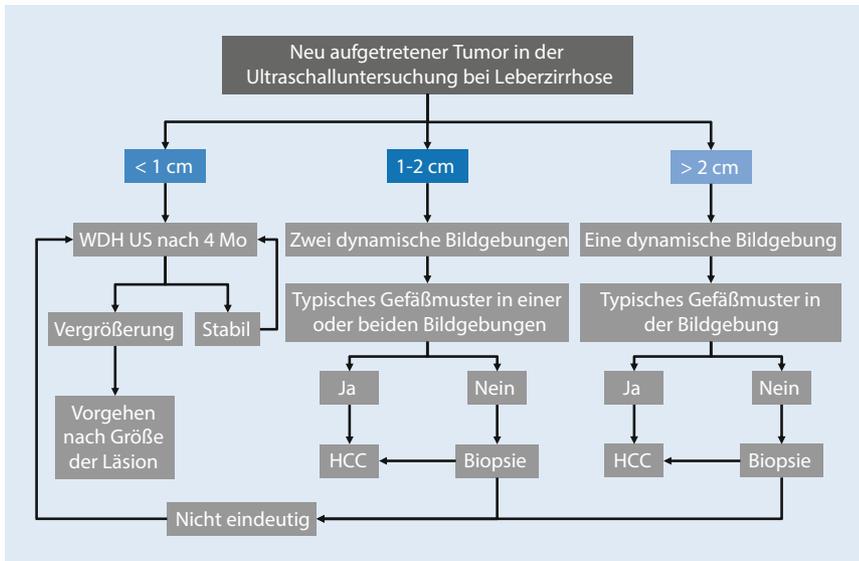
» Bei suspekten Läsionen in der nichtzirrhatischen Leber ist eine Biopsie indiziert

Während bei Patienten mit Leberzirrhose die Indikationsstellung zur transku-

tanen Leberbiopsie vom Kontrastmittelverhalten sowie der Größe der jeweiligen Läsion abhängt, ist sie bei suspekten Läsionen in der nichtzirrhatischen Leber immer indiziert. Es ist dabei generell zu beachten, immer sowohl läsionales als auch extraläsionales Gewebe zu gewinnen, damit der Pathologe die Möglichkeit hat, die läsionalen Gewebsstrukturen mit der ggf. bereits schwer geschädigten angrenzenden nichttumorösen Leber zu vergleichen. Bei schwergradigem zirrho-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 4** ▲ Algorithmus zum Vorgehen bei neu aufgetretener Raumforderung der Leber gemäß EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines [13]. WDH US Wiederholung der Ultraschalluntersuchung, HCC hepatozelluläres Karzinom. Erläuterung s. Text

tischem Umbau kann dies häufig erst die Differenzialdiagnose zwischen einem Leberfrühkarzinom und einem Regeneratknoten ermöglichen.

### Stadieneinteilung

Die pTNM-Klassifikation sollte zur morphologischen Stadieneinteilung Anwendung finden. Um die Prognose eines HCC beurteilen zu können, sollte allerdings das Stagingssystem neben dem Tumorstadium zusätzlich die Leberfunktion und den körperlichen Leistungszustand des Patienten sowie den Effekt der Therapie auf die Lebenserwartung berücksichtigen. Der derzeitige Goldstandard zur primären Stadieneinteilung die Einteilung gemäß der Barcelona-Clinic-for-Liver-Cancer-Klassifikation (BCLC-Klassifikation), welche auch wegweisend für die Wahl der Therapiestrategie ist, wird kontrovers diskutiert [31]. Sie berücksichtigt sowohl Leberfunktion als auch Tumorstadium und Allgemeinzustand (Performancestatus, PS) des Patienten (Abb. 6). Es ist daher auch von äußerster Relevanz, bei Erstdiagnose neben den für die Beurteilung des Tumorstadiums erforderlichen Untersuchungen auch das Ausmaß und die Genese der zugrunde liegenden Leberschädigung zu untersuchen. Zu bedenken ist, dass die

BCLC-Klassifikation auf prognostischen Faktoren basiert, welche ausschließlich in Studien zu einer Zeit etabliert wurden, in welcher die meisten Patienten erst in weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien diagnostiziert wurden und ein entsprechend geringes Überlebenspotential hatten. Darüber hinaus hat sich im letzten Jahrzehnt das Spektrum insbesondere lokal-interventioneller Behandlungsmethoden deutlich erweitert, so dass Bedarf für eine Überarbeitung des BCLC-Schemas besteht.

Wie in Abb. 6 dargestellt, erfolgt entsprechend der Barcelona-Clinic-for-Liver-Cancer-Klassifikation (BCLC) die Therapie des HCC entweder kurativ mittels Ablation, Resektion oder Lebertransplantation (LTX) oder palliativ mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE), Sorafenib oder „best supportive care“ (BSC) [31].

### Stadienabhängige Therapieverfahren

#### Frühstadium

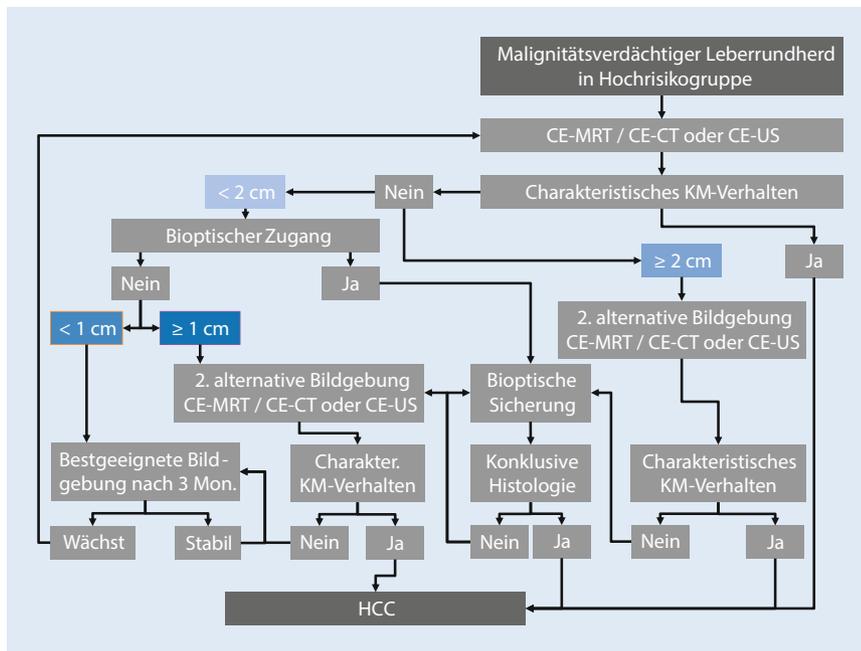
Das Frühstadium umfasst Patienten mit einem HCC-Herd von maximal 5 cm Durchmesser oder bis zu 3 Herden von je maximal 3 cm Durchmesser in einer Leberzirrhose des Stadiums Child-

Pugh A-B und einem sehr guten Allgemeinzustand (PS 0). Patienten im Frühstadium können vollständig geheilt werden und sollten einer der kurativen Therapien zugeführt werden, sofern keine anderweitigen Kontraindikationen vorliegen: chirurgische Tumorresektion, Lebertransplantation oder lokal ablativ Therapie.

» Bei der Lebertransplantation wird das HCC und die Leberzirrhose als Präkanzerose kurativ therapiert

Eine intrahepatische Rezidivrate von 70 % innerhalb von 5 Jahren stellt den entscheidenden Nachteil der Resektion gegenüber der Lebertransplantation dar [49], wobei es sich in 60–70 % der Fälle um intrahepatische Metastasen handelt, welche zum Zeitpunkt der Resektion nicht detektiert wurden, und nur in 30–40 % um ein De-novo-HCC. Bei der Lebertransplantation ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nicht nur um eine kurative Behandlung des HCC handelt, sondern auch die zugrunde liegende Leberzirrhose als Präkanzerose mittherapiert wird. Für Patienten mit HCC innerhalb der von Mazzaferro publizierten sog. Mailand-Kriterien (auch Milan-Kriterien; singuläres HCC unter 5 cm oder bis zu 3 Tumoren unter 3 cm) wurden ein 5-Jahres-Überleben von etwa 75 % sowie Rezidivraten von weniger als 15 % erzielt [36, 35]. Das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation hat über Jahre unter strenger Beachtung der Mailand-Kriterien stetig zugenommen.

Limitierender Faktor ist allerdings der Mangel an Spenderorganen, der zu einem Tumorprogress bei bis zu 50 % der Patienten auf der Warteliste führt. Die meisten Transplantationszentren wenden daher Therapien zur Überbrückung der Wartezeit an („bridging“). Für das „bridging“ können neben der Resektion auch die Radiofrequenzablation (RFA) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE) angewandt werden [30].



**Abb. 5** ▲ Algorithmus zum Vorgehen bei neu aufgetretener Raumforderung der Leber gemäß S3-Leitlinie HCC [20]. CE-MRT kontrastmittelverstärkte MRT („contrast medium-enhanced MRT“), CE-CT kontrastmittelverstärkte CT, CE-US kontrastmittelverstärkter Ultraschall, KM Kontrastmittel, HCC hepatozelluläres Karzinom. Erläuterung s. Text

In den letzten Jahren hat sich zudem die Leberlebenspende als Alternative zur Expansion des Spenderpools zunehmend etabliert. Weitere Verfahren, wie die Mikrowellenablation oder eine radiologisch gesteuerte Kryotherapie, sind ebenfalls nicht etabliert, werden aber im Rahmen von Studien weiter optimiert und evaluiert [27]. Ein vielversprechendes Konzept ist hierbei auch die CT-gesteuerte interstitielle Brachytherapie, mit der bei geringer Komplikationsrate die Ablation auch größerer Tumorareale unternommen werden kann [38]. Die chirurgischen sowie die lokal ablativen Therapieverfahren werden ausführlicher in weiteren Artikeln in dieser Zeitschrift behandelt.

### Intermediärstadium

Im Intermediärstadium werden Patienten mit Child-Pugh-Stadium A/B zusammengefasst, die die Mailand-Kriterien nicht mehr erfüllen, aber keine tumorassoziierten Symptome, keine extrahepatische Ausbreitung (N0, M0) oder makrovaskuläre Invasion aufweisen. Patienten mit HCC im Intermediärstadium

sollten nach Leitlinienempfehlung primär mit TACE behandelt werden. Für die TACE wurde in einer Metaanalyse eine verbesserte Überlebensrate bei HCC-Patienten gezeigt [49].

Bei der TACE nutzt man die Tatsache, dass HCC im Gegensatz zum umliegenden gesunden Lebergewebe nicht aus der Pfortader, sondern fast ausschließlich aus der A. hepatica versorgt werden. Im Rahmen der TACE wird die tumorversorgende Arterie angiographisch identifiziert. Chemotherapeutika, meist Anthrazykline wie Adriamycin und/oder Platinderivate wie Cisplatin, gelöst im lipophilen Kontrastmittel Lipiodol, werden dann über diese Arterie in den Tumor injiziert. Zusätzlich wird im Anschluss die tumorversorgende Arterie embolisiert. Eine Überlebenszeitverlängerung durch TACE im Vergleich zur supportiven Therapie wurde für die Verwendung von Doxorubicin-Lipiodol-Emulsion oder Cisplatin-Lipiodol-Emulsion und nachfolgende Embolisation mit Gelfoam-Partikeln nachgewiesen. Eine neue Methode, welche fixe Dosen und eine kontinuierliche Gabe des Chemotherapeutikums ermöglicht,

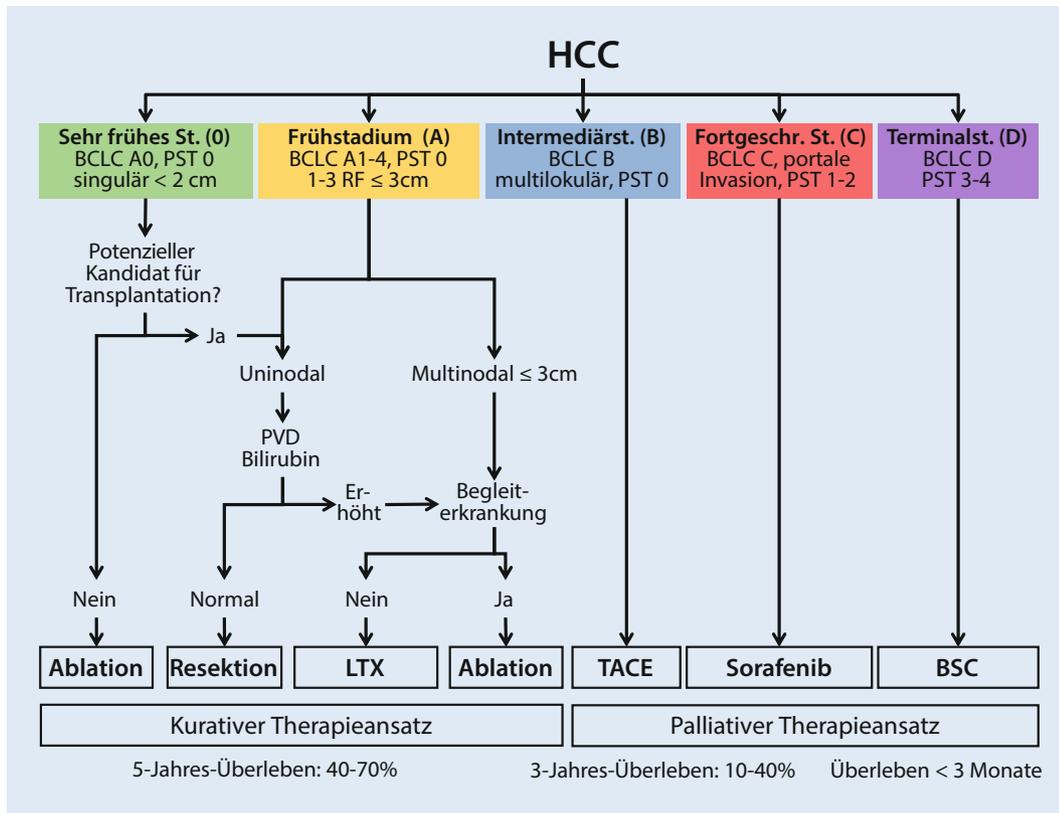
sind „drug-eluting beads“, wie Tandem® (CeloNova Biosciences Inc., USA), DC-Beads® (BTG, UK) und HepaSphere® (BioSphere Medical, Inc., USA).

Neben der TACE kommen im Intermediärstadium auch ablativ Verfahren zur Anwendung, beispielsweise die RFA mit erweiterter Indikation. Beide Verfahren können auch kombiniert werden. Eine 2013 veröffentlichte Metaanalyse hat gezeigt, dass eine nach tumorspezifischen Kriterien gewählte Kombination aus Chemoembolisation und lokaler Ablation zu einem besseren Gesamtüberleben der Patienten bei verminderter Progressionsrate vermeintlich vitaler Resttumoranteile führt [44]. Bei der Radioembolisation werden Yttrium-90 beladene Mikrosphären selektiv im tumorversorgenden Gefäßbett appliziert und versuchen eine lokale Radiatio der malignen Läsion. Zur Vermeidung radiogener Komplikationen ist es hierbei unbedingt erforderlich, Gefäßshunts zu anderen Organen vor Applikation auszuschließen. In einer kürzlich veröffentlichten Cochrane-Analyse der aktuellen Datenlage zum Einsatz der Radioembolisation in der Behandlung des HCC wurde zusammenfassend geurteilt, dass noch keine ausreichende Evidenz, weder für den Nutzen noch für einen prognostisch ungünstigen Einfluss dieser Therapieform, vorliegt [1]. Abschließende Daten größerer Studien werden dringend erwartet. Ihr Vorteil im Vergleich zur TACE ist in fortgeschrittenen Stadien auch der mögliche Einsatz bei Patienten mit Pfortaderthrombose.

Eine Kombination verschiedener Verfahren, auch mit begleitender oder adjuvanter systemischer Therapie, wird durch die EASL empfohlen und in entsprechenden Studienkonzepten untersucht.

### Fortgeschrittenes Stadium

Patienten mit einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium (tumorassoziierte Symptome, extrahepatische Ausbreitung und/oder makrovaskuläre Invasion) zeigen eine 1-Jahres-Überlebensrate unter 50 % [31]. Für klassische systemische Chemotherapien konnte bislang keine



**Abb. 6** ◀ Algorithmus entsprechend der Barcelona-Clinic-for-Liver-Cancer-Klassifikation (BCLC) zur Therapie des HCC [31]. PST Performancetest, RF Raumforderung, PVD Portalvenendruck, LTX Lebertransplantation, TACE transarterielle Chemoembolisation, BSC „best supportive care“

ne signifikante Wirksamkeit hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

### » Für Sorafenib wurden positive Ergebnisse im Rahmen der Zulassungsstudie erzielt

Unter den neuen zielgerichteten Therapeutika konnten bis vor kurzem nur für den Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib positive Ergebnisse im Rahmen der Zulassungsstudie erzielt werden. In der SHARP-Studie (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomised Protocol) erfolgte die Randomisierung von 602 Patienten in die beiden Arme der Studie, Sorafenib ( $n = 299$ ) vs. Placebo ( $n = 303$ ), woraufhin sich unter Therapie mit Sorafenib im Vergleich zur Placebotherapie ein verbessertes medianes Gesamtüberleben zeigte (10,7 vs. 7,9 Monate) [32]. Die Ergebnisse der SHARP-Studie wurden in einer weiteren Phase-III-Studie mit 271 HCC-Patienten aus 23 Zentren in einem asiatisch-pazifischen Kollektiv bestätigt [7].

Es bleibt zu beachten, dass in den Zulassungsstudien nur Patienten mit CHILD-A-Zirrhose behandelt wurden. Eine Behandlung von Patienten mit guter CHILD-B-Zirrhose scheint möglich, sollte jedoch nach individueller strenger Indikationsstellung erfolgen [53]. Zudem werden für Sorafenib Daten zur möglichen Indikationserweiterung über die palliative Situation hinaus erhoben. In der mit 1114 behandelten Patienten bislang größten Phase-III-Studie zum Einsatz von Sorafenib im adjuvanten Setting nach chirurgischer Resektion oder kurativ intendierter Tumorablation (STORM) konnte jedoch kein positiver Effekt bestätigt werden [2]. Eine zweite Studie zum adjuvanten Einsatz von Sorafenib nach kurativem Therapieverfahren (SORAMIC, kurativer Behandlungsarm) ist noch nicht abgeschlossen.

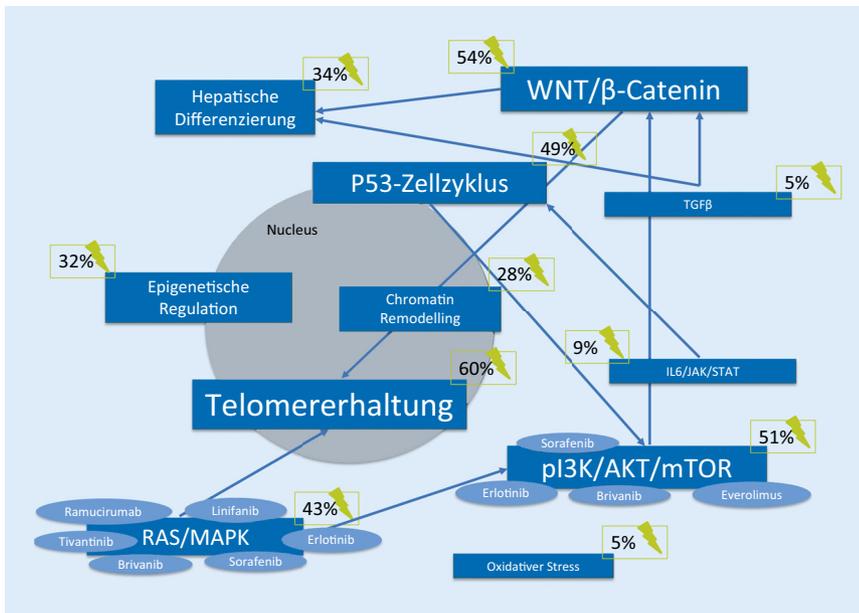
Im palliativen Arm der SORAMIC-Studie wird die Effektivität einer multimodalen Therapie mittels Radioembolisation und Sorafenib untersucht, auch hierzu stehen die Ergebnisse noch aus [55]. Eine Interimsanalyse belegte allerdings zumindest kein vermehrtes Auftreten therapiebedingter Begleiteffekte im

Vergleich zur alleinigen Therapie mit Sorafenib [47].

Darüber hinaus besteht dringender Bedarf an Alternativen zu Sorafenib in der systemischen Erstlinientherapie und auch an Zweitlinienoptionen bei Therapieversagen mit Progress der Erkrankung unter Sorafenib (▣ Abb. 6). Auf dem 18. Kongress der ESMO wurden kürzlich neue Daten der multizentrischen Phase-III-Studie RESORCE des oralen Multikinaseinhibitors Regorafenib vorgestellt, welche in der Zweitlinie einen Überlebensvorteil von 2,8 Monaten für Regorafenib gegenüber einem Placebo zeigen. Es ist zu erwarten, dass sich Regorafenib daher als Standardzweitlinientherapie nach Sorafenibversagen etablieren wird. Eine Reihe von weiteren Substanzen wurden nach initial vielversprechender Datenlage in entsprechenden Phase-III-Studien untersucht, bislang stehen positive Ergebnisse jedoch aus. Die Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib beispielsweise ergab sogar ein schlechteres Ergebnis für die Patienten als bei Behandlung mit Sorafenib [8]. Eine Kombinationstherapie von Sorafenib mit Erlotinib brachte kein

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 7** ▲ Signalwege mit Beteiligung an der Entstehung eines HCC (dunkelblau) und die Häufigkeit ihrer Alteration. Hellblau zielgerichtete Therapieansätze [51]

verbessertes Überleben der Patienten [59].

Für das hypervaskularisierte HCC wurde eine Relevanz VEGF-abhängiger Signale („vascular endothelial growth factor“, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) nachgewiesen [9], an welchem u. a. auch Sorafenib angreift. Allerdings konnte weder für den Antikörper Ramucirumab [58] noch für den Rezeptortyrosinkinaseinhibitor (RTKI) Linifanib, der auch an den Rezeptoren des VEGF und PDGF („platelet derived growth factor“, thrombozytärer Wachstumsfaktor) angreift, ein positiver Effekt in der Behandlung des HCC gezeigt werden [5].

Brivanib gehört ebenfalls zur Gruppe der RTKI mit spezieller Affinität zu Rezeptoren der FGF Familie („fibroblast growth factor“, Fibroblastenwachstumsfaktor), welche Einfluss auf das Progressionsverhalten hepatozellulärer Karzinome haben. Obgleich Brivanib vielversprechende Resultate in der Erstlinientherapie zeigte, war das Gesamtüberleben der Patienten unter Sorafenibtherapie geringfügig besser [26]. In der Zweitlinie zeigte sich kein Effekt hinsichtlich des Überlebens durch Brivanib [33].

Eine Zweitlinientherapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus führte ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der

Überlebenszeit [55]. In der Zweitliniensituation wird noch der Abschluss einer Studie mit dem MET-Inhibitor („mesenchymal-epithelial transition factor“, mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor) Tivantinib erwartet, welcher in der Phase II bei Patienten mit hoher MET-Expression vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat [45].

### Molekulare Diagnostik

Für die hepatozelluläre Karzinogenese wird in der Mehrzahl der Fälle ein stadienabhängiger Prozess angenommen, der über eine chronische Entzündung mit Zirrhose über erst niedrig-, dann hochgradig dysplastische Knoten zum Leberfrühkarzinom und dann letztendlich einer fortgeschrittenen Erkrankung führt [34]. Mit der Verfügbarkeit moderner Verfahren zur Hochdurchsatzdiagnostik in den vergangenen 10 Jahren wurde der Versuch unternommen, eine prognostisch relevante Klassifizierung transkriptabhängiger Phänotypen zu generieren und diese auch nach ätiologischem Hintergrund einzuordnen (Abb. 1). In mehreren Arbeiten wurden Genexpressionssignaturen publiziert, anhand derer Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko identifiziert werden können [21, 58].

Insbesondere den Arbeiten von Hoshida et al. wird eine praktische Bedeutung beigemessen, in denen hochproliferative Karzinome von geringproliferativen unterschieden werden, welche entsprechend auch mit einer Aktivierung unterschiedlicher Signalwege vergesellschaftet sind [23, 22]. Während bei den hochproliferativen Tumoren eher eine HBV-induzierte Aktivierung des Akt/mTOR-Signalwegs sowie MET-, RAS/MAPK- und TGFβ-abhängiger Signale im Vordergrund steht, werden beim geringproliferativen Type eher klassische Wnt-Kaskaden sowie ein Einfluss durch die HCV-Infektion und Alkoholabusus diskutiert [60].

### » Die maligne Transformation ist abhängig von wachstumsfaktorspezifischen Signalkaskaden

Es wird davon ausgegangen, dass im Wesentlichen reife Hepatozyten die Ursprungszellen für primäre HCC darstellen, wobei die maligne Transformation abhängig von wachstumsfaktorspezifischen Signalkaskaden und der Wnt-β-Catenin-Achse ist ([34]; Abb. 7). Allerdings wurde auch gezeigt, dass bei galieinduziertem Zellschaden eine Notch-abhängige Transformation primärer Hepatozyten zu Gallengangsepithelien und dann zu weiterer maligner Progression führen kann [34]. Die Relevanz von lebereigenen Stammzellen wird noch untersucht. In jedem Fall ist das proinflammatorische Mikromilieu bei Hepatitis von Bedeutung, welches häufig durch eine autokrine Aktivierung von Interleukin-6 (IL-6) und NFκB-abhängigen Signalen bestimmt wird [46]. Abhängig von der Entzündung und der zugrunde liegenden ätiologischen Faktoren kommt es zu spezifischen Veränderungen im Tumorgenom, die sich anhand der jeweiligen Stadien der Progression bzw. der malignen Transformation nachvollziehen lassen.

Wie in Abb. 7 dargestellt, sind verschiedene Signalwege in die Entstehung eines HCC involviert. Die Häufigkeit ihrer Alteration und zielgerichtete Ansätze zur Therapie sind angegeben [51].

Aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten in der fortgeschrittenen palliativen Situation sind die Hoffnungen groß, durch die Daten moderner Genomsequenzierungsverfahren an großen Kohorten von Karzinompatienten Ansatzpunkte für neue zielgerichtete Therapien zu identifizieren. Insbesondere durch die großen internationalen Konsortien (The Cancer Genome Atlas, TCGA; The International Cancer Genome Consortium, ICGC) werden international multizentrisch exzellente Bedingungen für eine umfassende genetische Analyse von Tumorgewebe an großen Fallzahlen geschaffen. In den letzten 2 Jahren wurden entsprechend zu multiplen Tumorentitäten erste Analysen veröffentlicht, so auch zum HCC.

In einer Analyse des TCGA von über 500 Karzinomen aus verschiedenen Patientenpopulationen (und damit auch unterschiedlichen Konstellationen ätiologischer Risikofaktoren) konnten über 30 Gene als in der Hepatokarzinogenese besonders relevant identifiziert bzw. bestätigt werden [54]. Wie bei anderen soliden Tumoren zeigen sich auch beim HCC in der Mehrzahl der Fälle Mutationen im *TP53*-Gen. Es ist vorbeschrieben, dass dies zu einer Verminderung proapoptotischer Signale führen kann, welche z. T. über eine reduzierte Expression des CD95-Todesrezeptors bedingt ist [19, 39, 40, 57]. Dieser Effekt wird im Wesentlichen durch Isoformen des p63- und des p73-Proteins, welche ebenfalls zur p53-Familie gehören, vermittelt [52] und kann auch eine Rolle bei der Entwicklung der Chemotherapieresistenz des HCC spielen [41, 42].

---

### » Auch beim HCC zeigen sich in der Mehrzahl der Fälle Mutationen im *TP53*-Gen

---

Wie ebenfalls vormals gezeigt wurde, spielen insbesondere Gene aus der Wnt-Signalkaskade eine herausragende Rolle. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass v. a. bei mit viralen Hepatitis assoziierten Karzinomen Mutationen im *TERT*-Gen vorliegen, welches für die Telomerase-Reverse-Transkriptase codiert. Diese Mutationen im *TERT*-Promotor

werden als „gatekeeper“ verstanden, also als Schlüsselschritt, der eine weitere maligne Transformation der Leber erst möglich macht.

Zudem wurde gezeigt, dass für bestimmte Mutationssignaturen, d. h. spezifische Muster von Basensubstitutionen im Tumorgenom, je nach Analysefokus sowohl ein Zusammenhang mit der Exposition gegenüber ätiologischer Risikofaktoren als auch mit dem ethnischen Ursprung der Patienten nachgewiesen werden kann [54]. Es besteht die Hoffnung, dass über derartige Analysen eine genauere biologische Gruppierung von Patienten mit HCC ermöglicht wird, anhand derer dann auch eine zielgerichtete systemische Therapie definiert werden kann.

In einer Studie, die sich gezielt auf die Analyse risikofaktorassoziierter Mutationssignaturen konzentriert, wurden die Daten aus der Exomsequenzierung von 243 Lebertumoren ausgewertet. Hierbei wurde gezeigt, dass genetische Veränderungen im  $\beta$ -Catenin-Gen (*CTNNB1*) und solchen Genen, die in den entsprechenden Signalweg eingeschaltet sind, am häufigsten bei äthyltoxischer Genese der Lebererkrankung nachweisbar sind sowie bei HCV-Infektion, während *TP53*-Mutationen häufig unter Hepatitis B auftreten [51], was einen vorbeschriebenen Einfluss auf die Virusreplikation unterstützt [3]. Auch Mutationen in Genen, die für chromatinmodifizierende Faktoren codieren, wie z. B. Mitglieder der *ARID*-Familie, werden primär bei HCV-Patienten beobachtet.

Durch ein besseres Verständnis dieser genetischen Veränderungen und den damit einhergehenden Einfluss auf die entsprechenden Signalkaskaden erhofft man sich, individualisierte zielgerichtete Therapien und resultierende Kombinationsmöglichkeiten zu bestimmen. Dass auch diese Ansätze oft nur eingeschränkten Erfolg zeigen, liegt mitunter an der ausgeprägten intratumoralen Heterogenität sowohl des Mutationsprofils als auch der entsprechenden Genexpressionsmuster beim fortgeschrittenen HCC [34].

Die Relevanz spezifischer micro-RNA (miRNA) beim HCC sowohl als diagnos-

tisch und prognostisch relevante Marker als auch als mögliche Angriffspunkte zielgerichteter Therapien wird derzeit noch untersucht [24]. Weitere Ansätze zielgerichteter Therapien sind die Immuntherapie mit den programmierten „cell death-1 receptor“ (PD-1) inhibierenden Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab, Inhibition des „hepatocyte growth factor/c-Met“ durch Tivantinib und Cabozantinib und Hemmung des „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) mittels Everolimus.

## Ausblick

In Zusammenschau betrachtet zeigen sich in den letzten Jahren deutliche Fortschritte im Bereich der klinischen Versorgung von Patienten mit HCC. Verbesserungen der Qualität kontrastmittelverstärkter bildgebender Verfahren ermöglichen zum einen bei Risikopersonen vermehrt die Diagnose in kurativ behandelbaren Frühstadien und machen häufig eine invasive Diagnostik mittels Biopsie verzichtbar.

---

### » Verbesserungen bildgebender Verfahren ermöglichen vermehrt die Diagnose in Frühstadien

---

Die Palette der therapeutischen Modalitäten wird neben den klassischen chirurgischen Verfahren und etablierten ablativen Therapiemethoden ständig um lokal interventionelle Konzepte erweitert, welche primär im intermediären Tumorstadium, aber auch bei Kontraindikationen gegen die bislang etablierten Verfahren an Bedeutung gewinnen. Groß angelegte Studien sollen den Nutzen dieser Konzepte belegen, welche teilweise auch mit systemischen Therapien kombiniert werden. In der palliativen Situation steht mit Sorafenib nach wie vor ein einzelnes zugelassenes Medikament zur Verfügung, das mit strenger Indikationsstellung einzusetzen ist und auch nur einen mäßigen prognostischen Nutzen für den Patienten bringt. Die jetzt verfügbaren genomischen Daten sind jedoch vielversprechend hinsichtlich der Entwicklung wei-

terer zielgerichteter molekularer Therapien. Eine Zulassung für Regorafenib ist in den nächsten Jahren zu erwarten.

### Fazit für die Praxis

- Die Sonographie (alle 6 Monate) von Patienten mit Leberzirrhose ermöglicht die Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms (HCC).
- Bei Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und Fettleberhepatitis sollte eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern eine HCC-Therapie möglich ist.
- Die Behandlung wird bestimmt durch Tumorgroße, Tumorbefallsmuster, Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten.
- Chirurgische Resektion, Lebertransplantation und lokal ablativ Verfahren sind im Frühstadium kurative Ansätze.
- Die TACE (transarterielle Chemoembolisation) ist für ausgewählte Patienten mit nichtresektablem, nicht zu großem HCC (Intermediärstadium) und unwesentlich eingeschränkter Leberfunktion lebensverlängernd.
- Eine adjuvante systemische Therapie mit Sorafenib nach Resektion oder Ablation bei HCC wird zzt. nicht empfohlen.
- Bei fortgeschrittenem HCC ist Sorafenib die einzige systemische Therapieoption für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Neue Daten belegen einen Überlebensvorteil bei Gabe von Regorafenib in der Zweitlinie.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. M. Müller-Schilling

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg,  
Deutschland  
martina.mueller-schilling@klinik.uni-regensburg.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Bornschein, S. Schlosser, A.G. Schreyer und M. Müller-Schilling geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) 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.

### Literatur

1. Abdel-Rahman O, Elsayed Z (2016) Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011313. doi:10.1002/14651858.CD011313.pub2
2. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al (2015) Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 16(13):1344–1354. doi:10.1016/S1470-2045(15)00198-9
3. Buhlmann S, Racek T, Schwarz A et al (2008) Molecular mechanism of p73-mediated regulation of hepatitis B virus core promoter/enhancer II: implications for hepatocarcinogenesis. *J Mol Biol* 378:20–30. doi:10.1016/j.jmb.2008.02.021
4. Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M et al (2009) Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 6(3):159–169. doi:10.1038/ncpgasthep1357
5. Cainap C, Qin S, Huang W-T et al (2015) Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 33(2):172–179. doi:10.1200/JCO.2013.54.3298
6. Chen C, Yang H, Su J et al (2006) Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295(1):65–73. doi:10.1001/jama.295.1.65
7. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z 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(1):25–34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
8. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y et al (2013) Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31(32):4067–4075. doi:10.1200/JCO.2012.45.8372
9. Chiang D, Villanueva A, Hoshida Y et al (2008) Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 68(16):6779–6788. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0742
10. Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al (2006) Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101(3):513–523. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00467.x
11. Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al (2006) Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101(3):513–523. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00467.x
12. Donato F, Boffetta P, Puoti M (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 75(3):347–354
13. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56(4):908–943. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001
14. El-Serag H (2011) Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 365(12):1118–1127. doi:10.1056/NEJMra1001683
15. El-Serag H, Kanwal F (2014) Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology* 60(5):1767–1775. doi:10.1002/hep.27222
16. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127(5 Suppl):S35–S50
17. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW et al (1995) Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 21(1):77–82
18. Fattovich G, Giustina G, Christensen E et al (2000) Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 46(3):420–426
19. Gressner O, Schilling T, Lorenz K et al (2005) TAp63alpha induces apoptosis by activating signaling via death receptors and mitochondria. *EMBO J* 24(13):2458–2471. doi:10.1038/sj.emboj.7600708
20. Greten T, Malek N, Schmidt S et al (2013) Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 51(11):1269–1326. doi:10.1055/s-0033-1355841
21. He B, Zhang H, Shi T (2011) A comprehensive analysis of the dynamic biological networks in HCV induced hepatocarcinogenesis. *PLoS ONE* 6(4):e18516. doi:10.1371/journal.pone.0018516
22. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M et al (2008) Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359(19):1995–2004. doi:10.1056/NEJMoa0804525
23. Hoshida Y, Nijman S, Kobayashi M et al (2009) Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 69(18):7385–7392. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-1089
24. Huang J, Liu S, Ma H et al (2016) Systematic review and meta-analysis: circulating miRNAs for diagnosis of Hepatocellular carcinoma. *J Cell Physiol* 231(2):328–335. doi:10.1002/jcp.25135
25. Inoue H, Seitz HK (2001) Viruses and alcohol in the pathogenesis of primary hepatic carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 10(1):107–110
26. Johnson P, Qin S, Park J-W et al (2013) Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 31(28):3517–3524. doi:10.1200/JCO.2012.48.4410
27. Kang T, Rhim H (2015) Recent advances in tumor ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 4(3):176–187. doi:10.1159/000367740

Hier steht eine Anzeige.



28. Kim Y, Kim C, Chung GH et al (2006) Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 186(1):149–157. doi:[10.2214/ajr.186.4\\_supplement.a149](https://doi.org/10.2214/ajr.186.4_supplement.a149)
29. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al (2015) Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65(2):87–108. doi:[10.3322/caac.21262](https://doi.org/10.3322/caac.21262)
30. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al (2005) Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 234(3):961–967. doi:[10.1148/radiol.2343040350](https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350)
31. Llovet J (2005) Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 40(3):225–235. doi:[10.1007/s00535-005-1566-3](https://doi.org/10.1007/s00535-005-1566-3)
32. Llovet J, Bru C, Bruix J (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 19(3):329–338. doi:[10.1055/s-2007-1007122](https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122)
33. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359(4):378–390. doi:[10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857)
34. Llovet J, Decaens T, Raoul JL et al (2013) Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 28:3509–3516. doi:[10.1200/JCO.2012.47.3009](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.3009)
35. Marquardt J, Andersen J, Thorgerirsson SS (2015) Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer *Nature reviews. Cancer* 15(11):653–667. doi:[10.1038/nrc4017](https://doi.org/10.1038/nrc4017)
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334(11):693–699. doi:[10.1056/NEJM199603143341104](https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104)
37. Mazzaferro V, Llovet J, Miceli R et al (2009) Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 10(1):35–43. doi:[10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5)
38. McGlynn K, Tsao L, Hsing AW et al (2001) International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 94(2):290–296
39. Minami Y, Kudo M (2015) Imaging modalities for assessment of treatment response to nonsurgical Hepatocellular carcinoma therapy: contrast-enhanced US, CT, and MRI. *Liver Cancer* 4(2):106–114. doi:[10.1159/000367733](https://doi.org/10.1159/000367733)
40. Mohnike K, Wolf S, Damm R et al (2016) Radioablation of liver malignancies with interstitial high-dose-rate brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 192(5):288–296. doi:[10.1007/s00066-016-0957-0](https://doi.org/10.1007/s00066-016-0957-0)
41. Müller M, Strand S, Hug H et al (1997) Drug-induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system and involves activation of wild-type p53. *J Clin Invest* 99(3):403–413. doi:[10.1172/JCI119174](https://doi.org/10.1172/JCI119174)
42. Müller M, Wilder S, Bannasch D et al (1998) p53 activates the CD95 (APO-1/Fas) gene in response to DNA damage by anticancer drugs. *J Exp Med* 188(11):2033–2045
43. Müller M, Schilling T, Sayan AE et al (2005) TAp73/Delta Np73 influences apoptotic response, chemosensitivity and prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Differ* 12(12):1564–1577. doi:[10.1038/sj.cdd.4401774](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401774)
44. Müller M, Schleithoff E, Stremmel W et al (2006) One, two, three – p53, p63, p73 and chemosensitivity. *Drug Resist Updat* 9(6):288–306. doi:[10.1016/j.drug.2007.01.001](https://doi.org/10.1016/j.drug.2007.01.001)
45. Neuschwander-Tetri B (2005) Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 330(6):326–335
46. Ni J-Y, Liu S-S, Xu L-F et al (2013) Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 19(24):3872–3882. doi:[10.3748/wjg.v19.i24.3872](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3872)
47. Okuma H, Kondo S (2016) Trends in the development of MET inhibitors for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 12(10):1275–1286. doi:[10.2217/fon.16.3](https://doi.org/10.2217/fon.16.3)
48. Park E, Lee J, Yu G-Y et al (2010) Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 140(2):197–208. doi:[10.1016/j.cell.2009.12.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.052)
49. Ricke J, Bulla K, Kolligs F et al (2015) Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int* 35(2):620–626. doi:[10.1111/liv.12622](https://doi.org/10.1111/liv.12622)
50. Rode A, Bancel B, Douek P et al (2001) Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 25(3):327–336
51. Samuel M, Chow P, Shih-Yen EC et al (2009) Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD001199. doi:[10.1002/14651858.CD001199.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001199.pub2)
52. Schacherer D, Girlich C, Jung ME et al (2009) Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 27(2):109–113. doi:[10.1159/000218342](https://doi.org/10.1159/000218342)
53. Schulze K, Imbeaud S, Letouze E et al (2015) Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 47(5):505–511. doi:[10.1038/ng.3252](https://doi.org/10.1038/ng.3252)
54. Schuster A, Schilling T, de Laurenzi V et al (2010) DeltaNp73beta is oncogenic in hepatocellular carcinoma by blocking apoptosis signaling via death receptors and mitochondria. *Cell Cycle* 9(13):2629–2639. doi:[10.4161/cc.9.13.12110](https://doi.org/10.4161/cc.9.13.12110)
55. Schutte K, Zimmermann L, Bornschein J et al (2011) Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 83(4):275–282. doi:[10.1159/000320377](https://doi.org/10.1159/000320377)
56. Semelka RC, Martin DR, Balci C et al (2001) Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 13(3):397–401
57. Sherman M (2010) Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 30(1):3–16. doi:[10.1055/s-0030-1247128](https://doi.org/10.1055/s-0030-1247128)
58. Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR et al (2014) Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 46(12):1267–1273. doi:[10.1038/ng.3126](https://doi.org/10.1038/ng.3126)
59. Vilchez V, Turcios L, Marti F et al (2016) Targeting Wnt/beta-catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment. *World J Gastroenterol* 22(2):823–832. doi:[10.3748/wjg.v22.i2.823](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.823)
60. Wurmbach E, Chen Y, Khitrov G et al (2007) Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 45(4):938–947. doi:[10.1002/hep.21622](https://doi.org/10.1002/hep.21622)
61. Yuen M-F, Tanaka Y, Fong DY-T et al (2009) Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 50(1):80–88. doi:[10.1016/j.jhep.2008.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.07.023)
62. Zalcenstein A, Stambolsky P, Weisz L et al (2003) Mutant p53 gain of function: repression of CD95(Fas/APO-1) gene expression by tumor-associated p53 mutants. *Oncogene* 22(36):5667–5676. doi:[10.1038/sj.onc.1206724](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206724)
63. Zhu A, Park J, Ryoo BY et al (2015) Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(7):859–870. doi:[10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)
64. Zhu A, Rosmorduc O, Evans TR et al (2015) SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 33(6):559–566. doi:[10.1200/JCO.2013.53.7746](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.7746)
65. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C et al (2015) Genetic landscape and Biomarkers of Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 149(5):1226–121239.e4. doi:[10.1053/j.gastro.2015.05.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.061)