



Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Prof. Dr. med. Peter R. Galle, Mainz; Prof. Dr. med. Arndt Vogel, Hannover

Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten sind die Inzidenz und Prävalenz von primären malignen Lebertumoren deutlich angestiegen. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der am häufigsten vorkommende maligne Lebertumor. Biliäre Karzinome (engl. „biliary tract cancer“, BTC), bösartige Gallengangstumoren, bilden eine heterogene Gruppe von epithelialen Neoplasien. Im September 2024 wurde eine neue Version der S3-Leitlinie für das hepatozelluläre Karzinom und die biliären Karzinome unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Viszeralmedizin (DGVS) veröffentlicht.

Für das HCC stehen derzeit zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung, darunter Resektion, lokal ablativ Verfahren und systemische Therapieansätze, die abhängig vom Stadium der Erkrankung eingesetzt werden. Die Behandlungsergebnisse für fortgeschrittene Erkrankungsstadien sowohl des HCC als auch des BTC sind bisher nicht zufriedenstellend. Allerdings hat sich v. a. das BTC in den letzten Jahren zu einem Beispiel für den erfolgreichen Einsatz der Präzisionsonkologie entwickelt. Es wurden zahlreiche systemische Therapieansätze eingeführt, die auf individuellen molekularen Profilen basieren. Neue Entwicklungen im Bereich der systemischen Therapien haben das Potenzial, die Prognose von Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch heute schon wesentlich zu verbessern.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die leitliniengerechte Früherkennung und Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms (HCC),
- ✓ wichtige neue Leitlinienempfehlungen für die Therapie des HCC und des biliären Karzinoms (BTC),
- ✓ neue Studiendaten zur Systemtherapie des HCC und des BTC,
- ✓ aktuelle Fortschritte in der präzisionsonkologischen Behandlung des BTC.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

AstraZeneca GmbH



EINLEITUNG

In den vergangenen Jahrzehnten sind die Inzidenz und Prävalenz von primären malignen Lebertumoren signifikant angestiegen. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt dabei den weltweit am häufigsten vorkommenden primären malignen Lebertumor dar. Gemäß aktuellen Daten der GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) erkrankten im Jahr 2020 weltweit >905.000 Menschen an einem primären malignen Lebertumor (HCC oder cholangiozelluläres Karzinom, englisch „biliary tract cancer“, BTC), und >830.000 verstarben infolgedessen [1]. Leberkrebs ist zwar vergleichsweise selten, aber aufgrund seiner ungünstigen Prognose zählt er zu den häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle. Jährlich werden in Deutschland etwa 9.800 neue Fälle diagnostiziert, wobei im Jahr 2021 fast 8.200 Todesfälle verzeichnet wurden. Etwa eine von 170 Frauen und einer von etwa 80 Männern entwickelt im Laufe ihres Lebens einen bösartigen Lebertumor. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei beiden Geschlechtern bei rund 17 % [2]. Eine Leberzirrhose ist der größte Risikofaktor für die Entstehung eines HCC. Grundsätzlich hat jeder Patient mit Leberzirrhose, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache – v. a. Hepatitis-C-Virus (HCV), Hepatitis-B-Virus (HBV), MASH/metabolisches Syndrom, chronischer Alkoholabusus, Hämatochromatose, α 1-Antitrypsin-Mangel etc. –, ein erhöhtes Risiko, ein HCC zu entwickeln [3]. Biliäre Karzinome (englisch „biliary tract cancer“, BTC; auch als Cholangiokarzinome bezeichnet, BTC) bilden eine heterogene Gruppe von aggressiven und invasiven Krebserkrankungen, die in der Regel Adenokarzinome sind. Je nach ihrer anatomischen Lage können BTC den intrahepatischen Gallengangskarzinomen (iBTC; ICD-10: C22.1), den malignen epithelialen Neubildungen der Gallenblase (ICD-10: C23) und den extrahepatischen Gallengangskarzinomen (eBTC; ICD-10: C24) zugeordnet werden. Letztere werden weiter in perihiläre (pBTC, Synonym: Klatskin-Tumor) und distale Tumorlokalisation (dBTC) unterteilt. Trotz einer in den letzten 20 Jahren vor allem beim intrahepatischen BTC (iBTC) beobachteten Zunahme der Inzidenz gehören BTC zu den vergleichsweise seltenen Krebserkrankungen in Deutschland. Jährlich erkranken etwa 8000 Menschen neu an BTC, was einem Anteil von etwa 1,7 % aller Krebsneuerkrankungen (ohne kutane Tumoren) entspricht, mit einem Anteil von 1,6 % bei Männern und 1,9 % bei Frauen. Das Risiko für iBTC steigt mit zunehmendem Alter an [3]. In Südostasien werden BTC deutlich häufiger beobachtet, wo parasitäre Infektionen wie z. B. mit Leberegeln zu chronischen Cholangitiden führen und eine ätiologisch wichtige Rolle spielen. Bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten lässt sich seit 2003 bei eBTC eine eher konstante Entwicklung beobachten, während die Raten bei Malignomen der Gallenblase sinken und bei iBTC hingegen ansteigen. Obwohl die altersstandardisierte Mortalität von Malignomen der Gallenblase gesunken ist, bleibt die Mortalität von iBTC und eBTC konstant [3]. Im September 2024 wurde eine aktualisierte Version der Leitlinie für das hepatozelluläre Karzinom und für biliäre Karzinome unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Viszeralmedizin (DGVS) veröffentlicht [4]. Wesentliche Änderungen betreffen die Systemtherapie von HCC und BTC. Der Fokus dieser Fortbildung liegt auf den Empfehlungen zur systemischen Therapie. Zusätzlich wird ein Ausblick auf wichtige aktuelle klinische Studien und bedeutende wissenschaftliche Entwicklungen gegeben.

RISIKOFAKTOREN UND FRÜHERKENNUNG DES HCC

Die Früherkennung des HCC kann zu einer frühzeitigen Tumordiagnose führen, was wiederum die Überlebenszeit von Patienten mit einer Leberzirrhose als Grunderkrankung verbessern kann [4]. Aufgrund dieser Datenlage wird eine sonographische HCC-Früherkennung in 6-monatlichem Intervall empfohlen [3]. Patienten, die unter einer chronischen HBV-Infektion leiden, haben ein erhöhtes Risiko, ein HCC zu entwickeln. Ab einem PAGE-B Score von 10 „sollten“ diesen Patienten

regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Bei fortgeschrittener Fibrose sollte HCV-Patienten ebenfalls ein Screening vorgeschlagen werden. Im Gegensatz dazu steht eine große Gruppe von Patienten mit MASH, die ein moderates Risiko für die Entwicklung von HCC haben. Für diese Gruppe ist der Nutzen eines Screenings nicht vollständig geklärt. Daher wurde für diese Patientengruppe nun eine „Kann“-Empfehlung ausgesprochen, die somit als optional anzusehen ist [4].

DIAGNOSTIK DES HCC

Die Diagnose des HCC in der zirrhotischen Leber basiert auf bildgebenden Verfahren, die die charakteristische Kontrastmitteldynamik mit arterieller Hypervaskularisation und mit Auswaschen in der portalvenösen und venösen Phase zeigen [4]. Für die lokale Ausbreitungsdiagnostik wird eine dynamische Magnetresonanztomografie (MRT) empfohlen. Bei einem unklaren MRT-Befund oder Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung sollte eine zusätzliche Diagnostik mit triphasischer Computertomografie (CT) und/oder kontrastmittelverstärkter Sonografie (englisch „Contrast-enhanced ultrasound“, CEUS) erfolgen. In der nicht-zirrhotischen Leber soll eine bioptische Diagnosesicherung erfolgen. Zudem sollte in der zirrhotischen Leber in kurativer Situation bei unklarem Kontrastmittelverhalten oder in palliativer Situation ebenfalls ein bioptisches Verfahren angewendet werden. Hierbei soll die Typisierung des HCCs sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation richten. Prädiktive molekulare Analysen sind in der routinemäßigen Diagnostik noch nicht erforderlich, können jedoch zur erweiterten Therapieplanung herangezogen werden [4].

Für das Staging des HCC sollte ein kontrastmittelverstärktes CT von Thorax und Abdomen eingesetzt werden. Wenn im Rahmen der initialen Diagnostik ein kontrastmittelverstärktes MRT bereits das gesamte Abdomen abdeckt, genügt ein ergänzendes nativ durchgeführtes CT des Thorax (● **Abb. 1**) [4].

THERAPIE DES HCC

Die Therapie des HCC folgt einem Therapiealgorithmus, der sich auf die „Barcelona Clinic Liver Cancer“- (BCLC)-Klassifikation stützt (● **Abb. 2**) [4]. Es steht eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung. Eine umfassende Bewertung der optimalen Therapiestrategie erfordert die Einbeziehung verschiedener Fachdisziplinen. Daher sollen Patienten mit HCC in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden [4].

LOKALE THERAPIE DES HCC

Eine Hochpräzisionsradiotherapie (Stereotactic Body Radiotherapy; SBRT) „sollte“ geprüft werden, insbesondere wenn andere lokale Therapieverfahren nicht oder nur mit Einschränkungen möglich sind. In der vorherigen Leitlinienversion galt hierfür noch eine „Kann“-Empfehlung [4].

BRIDGING-VERFAHREN BEI HCC

Da die Wartezeit auf eine Lebertransplantation schwer vorhersehbar ist, hat sich die Anwendung von lokoregionalen „Überbrückungsmaßnahmen“ (Bridging) bis zur Transplantation in vielen Transplantationszentren etabliert. Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion oder transarterielle Verfahren (transarterielle Chemoembolisation, TACE und transarterielle Radioembolisation, TARE) eingesetzt werden. Die SBRT sollte als Bridging-Verfahren bis zur Lebertransplantation geprüft werden, wenn die weiteren Bridging-Verfahren nicht zum Einsatz kommen

„Was ich daran schätze, ist die Geschwindigkeit“, betont Prof. Galle in Bezug auf den diagnostischen Stellenwert der CEUS

**„[...] Das HCC ist strahlensensibel!“
Prof. Dr. med. Peter R. Galle**

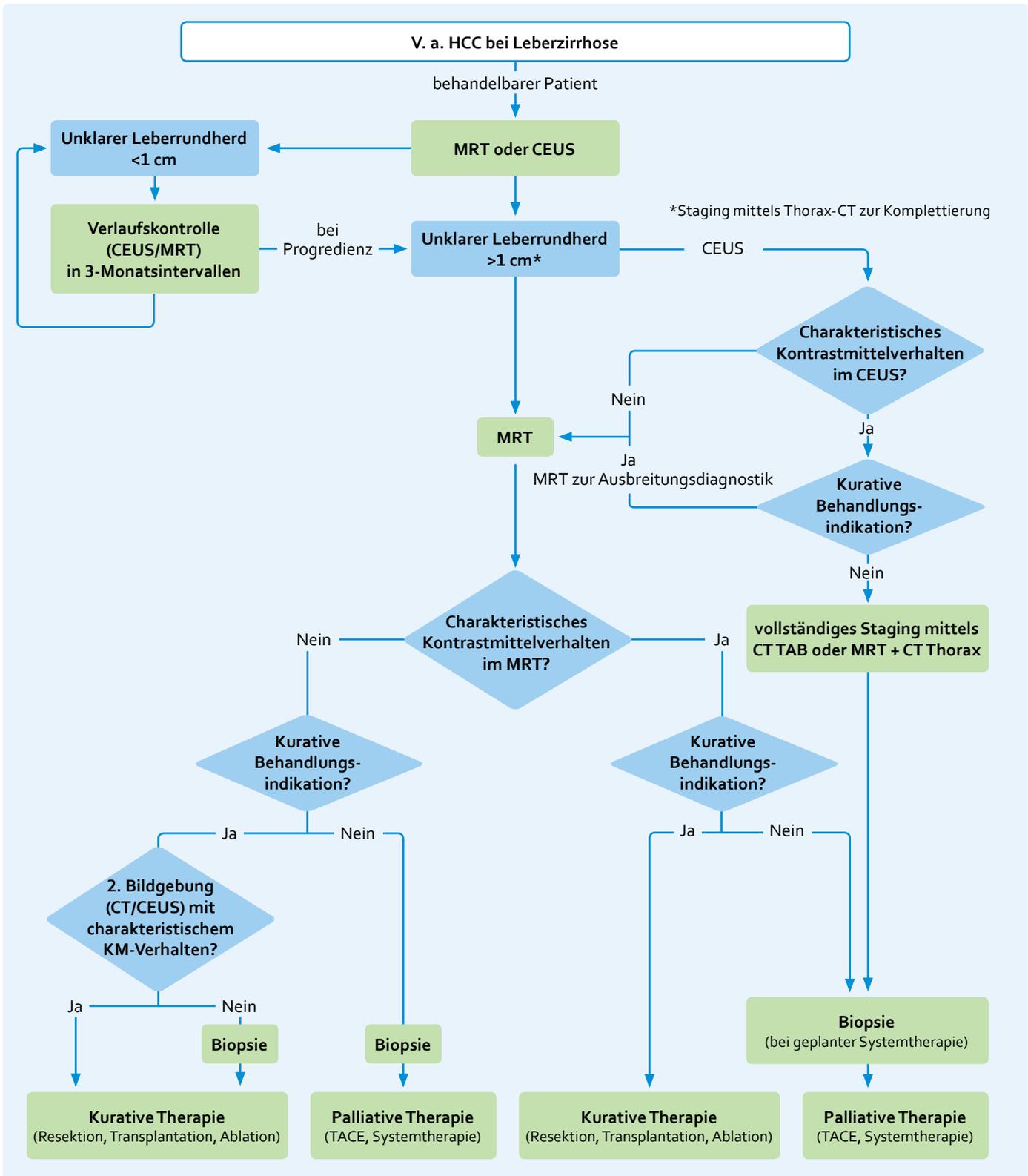
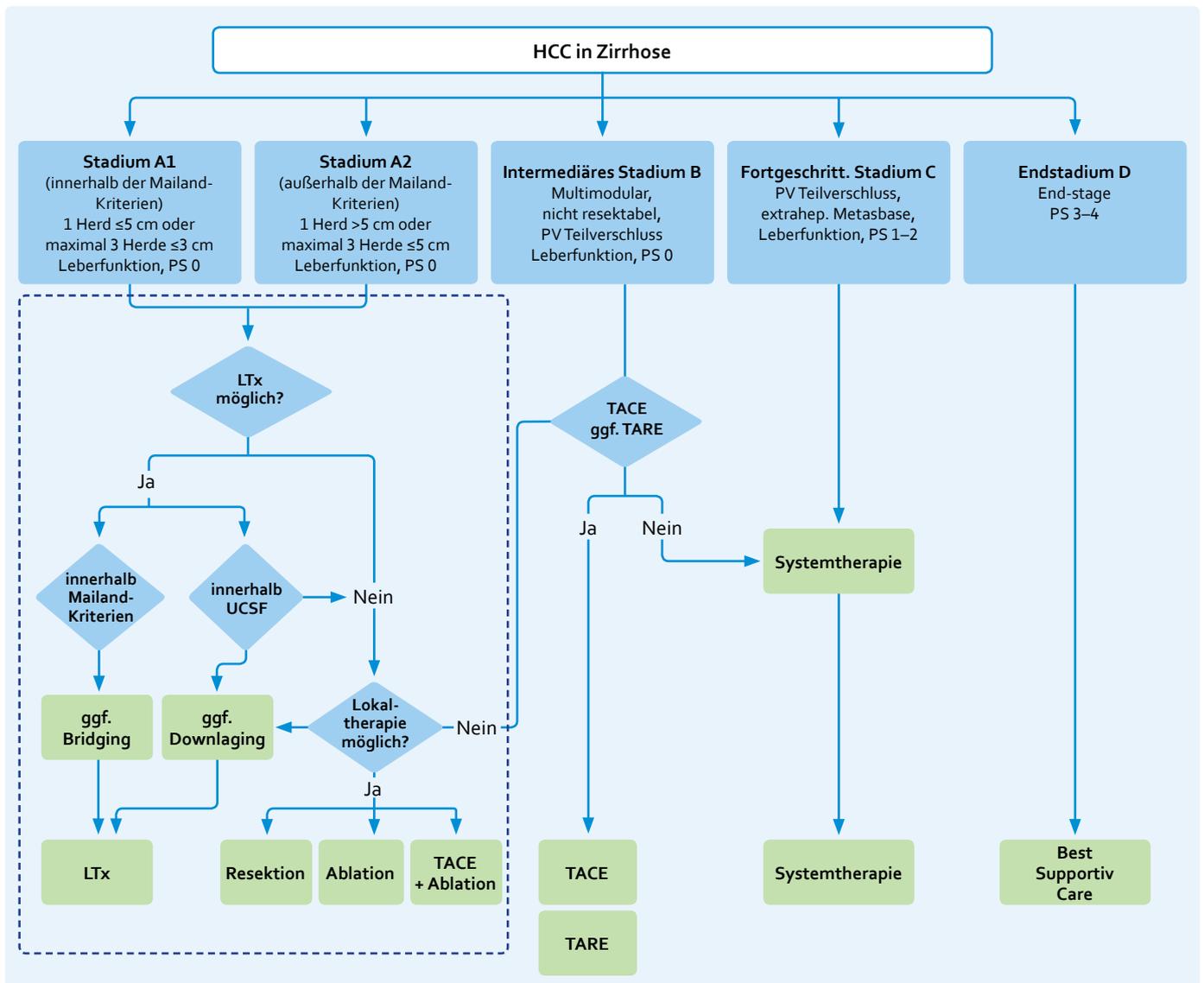


Abbildung 1
 Diagnostikalgorithmus bei HCC, modifiziert nach [4]

Abkürzungen
 MRT = Magnetresonanztomografie
 CEUS = kontrastmittelverstärkte Sonografie
 CT = Computertomografie
 CT TAB = Computertomografie Thorax-Abdomen-Becken
 TACE = Transarterielle Chemoembolisation

können. Vor Einleitung einer Bridging-Therapie soll eine Konsultation in einem Transplantationszentrum erfolgen. Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt.



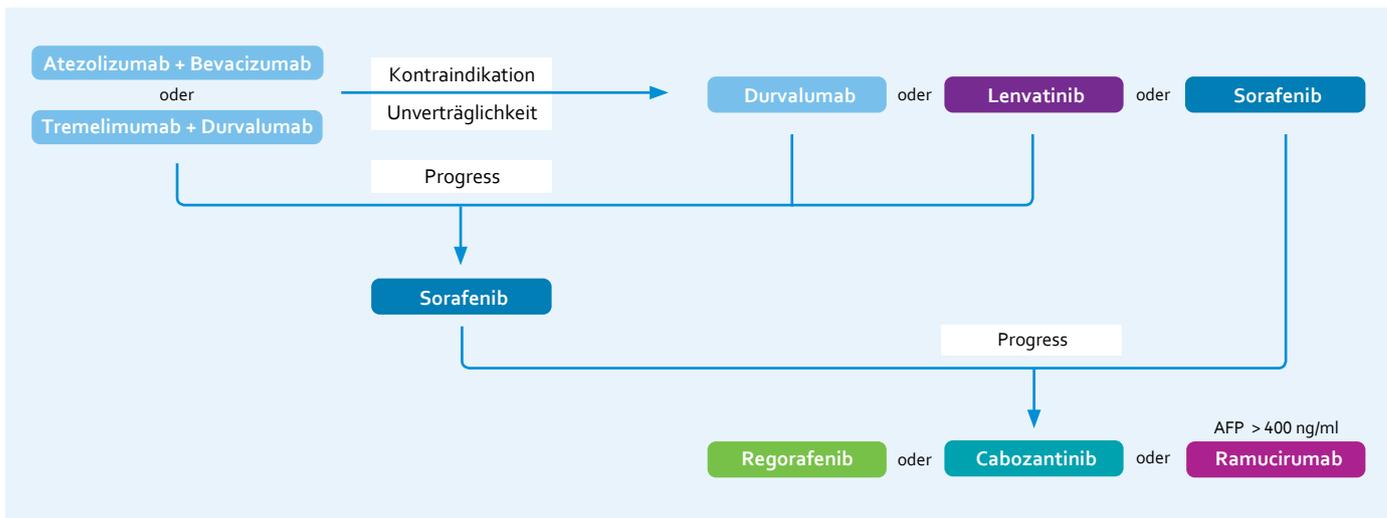
SYSTEMTHERAPIE DES HCC

Für Patienten mit HCC und erhaltener Leberfunktion im Child-Pugh-Stadium A, die Fernmetastasen aufweisen oder bei denen eine lokale Kontrolle oder Resektion des Tumors nicht möglich ist, werden die folgenden systemischen Therapieoptionen empfohlen (● **Abb. 3**) [4]. In der systemischen Sequenztherapie des HCC werden innerhalb der zugelassenen Indikationen die Kombination aus Atezolizumab (Monoklonaler Antikörper, der gegen den „programmed cell death 1 ligand 1“ [PD-L1] gerichtet ist) und Bevacizumab (Angiogenesehemmer, der den „vascular endothelial growth factor“ [VEGF] neutralisiert) sowie die Kombination aus den beiden Checkpoint-Inhibitoren Durvalumab („programmed death-ligand 1“-[PD-L1]-Inhibitor) und Tremelimumab („cytotoxic T-lymphocyte associated protein“-[CTLA-4]-Inhibitor) gleichwertig empfohlen. Die Empfehlungen stützen sich auf Phase-3-Studien mit Wirksamkeitsnachweis. Die Zulassung von Atezolizumab plus Bevacizumab basiert auf der IMbrave150-Studie, die das Regime mit einer Sorafenib-Therapie verglich. Das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 67,2 % mit Atezolizumab plus Bevacizumab und 54,6 % mit Sorafenib. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 6,8 Monate bzw. 4,3 Monate in den jeweiligen Gruppen (Hazard Ratio [HR] 0,59) [16]. Die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab wird auch als STRIDE-Regime (Abkürzung für das englische „single tremelimumab regular interval durvalumab“) bezeichnet. Grundlage für die

Abbildung 2

Therapiealgorithmus HCC in Zirrhose; modifiziert nach [4]

- Abkürzungen
 CEUS = kontrastmittelverstärkte Sonografie
 CT = Computertomografie
 LTx = Lebertransplantation
 MRT = Magnetresonanztomografie
 PS = Performance-Status
 PV = Vena portae
 TACE = Transarterielle Chemoembolisation
 TARE = Transarterielle Radioembolisation
 UCSF = Kriterien der University of California, San Francisco

**Abbildung 3**

Sequenztherapie beim HCC innerhalb der zugelassenen Indikationen; modifiziert nach [4]

Abkürzung

AFP = Alpha-Fetoprotein

„Es sind auf jeden Fall beides statistisch abgesicherte, wirksame Therapien. Die sollten die Patienten bekommen.“

Prof. Dr. med. Peter R. Galle

„Wir Behandler sind gefordert [...] einzuschätzen, ob die [Patienten] noch therapiefähig sind [...]. Also ganz die Flinte ins Korn werfen, sollte man nicht!“

Prof. Dr. med. Peter R. Galle

Zulassung von STRIDE waren die Daten aus der HIMALAYA-Studie. Die STRIDE-Behandlung verbesserte das Gesamtüberleben (englisch „overall survival“, OS) von Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem HCC im Vergleich zu Sorafenib signifikant. Das mediane OS, der primäre Endpunkt, betrug 16,4 Monate mit STRIDE im Vergleich zu 13,8 Monaten mit Sorafenib (HR 0,78), was eine 22%ige Reduktion des Sterberisikos mit der dualen Immuntherapie in der Erstlinie widerspiegelt [17]. Bei Patienten mit Kontraindikationen für A+B und D+T soll eine Erstlinientherapie entweder mit Durvalumab als Monotherapie oder mit einem der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren Lenvatinib oder Sorafenib angeboten werden.

Wenn unter der Erstlinientherapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab oder STRIDE oder unter der Therapie mit Lenvatinib ein Progress auftritt, wird Sorafenib empfohlen. Bei Progress unter Sorafenib stehen als gleichwertige Optionen die Tyrosinkinaseinhibitoren Regorafenib und Cabozantinib sowie der VEGF-R2-Antikörper Ramucirumab zur Verfügung. Dabei kann Ramucirumab nur bei Patienten mit einem Alpha-Fetoprotein-Wert von ≥ 400 ng/ml eingesetzt werden.

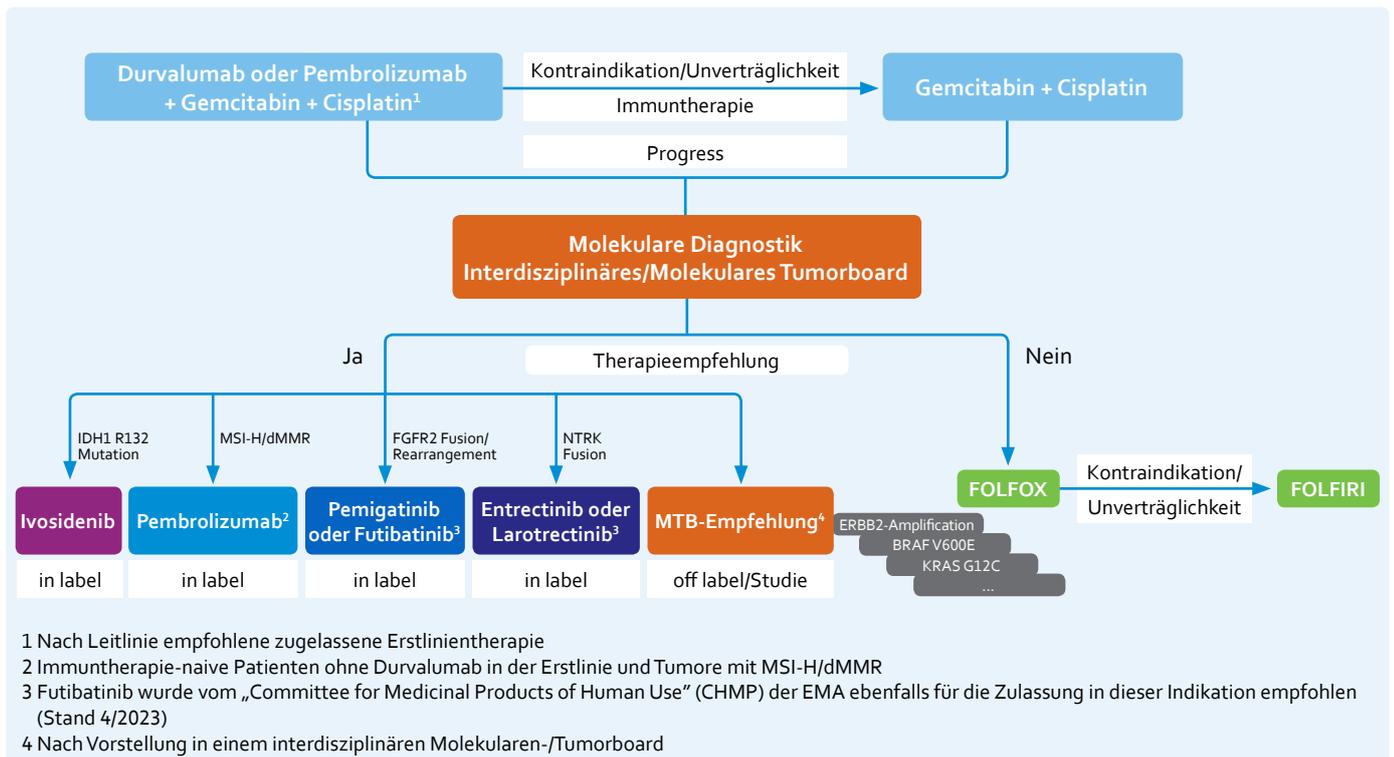
Falls das HCC ohne Fernmetastasen ursprünglich nicht als kurativ betrachtet wurde und unter einer Tumorthherapie ein Ansprechen aufweist, sollte eine erneute Vorstellung im Tumorboard zur Diskussion eines sekundär kurativen Vorgehens erfolgen. Eine Immuntherapie in späteren Therapielinien mit einem Anti-PD-1-Antikörper kann bei HCC-Patienten erwogen werden, die immuntherapienaiv sind und eine erhaltene Leberfunktion im Child-Pugh-Stadium A aufweisen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Fernmetastasen oder lokal nicht kontrollierbaren Tumorlokalisationen, für die keine zugelassene Therapie mehr verfügbar ist.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gilt, dass eine Immuntherapie mit einem Anti PD-1-Antikörper bei Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte) erwogen werden kann. Alternativ kann gut selektionierten HCC-Patienten im Child-Pugh-Stadium B (bis 8 Punkte), mit Fernmetastasen oder einer Tumorlokalisation, die lokoregionär nicht kontrolliert oder reseziert werden kann und mit einem ECOG-Status von 0–1, eine Systemtherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib angeboten werden.

Nach Veröffentlichung der Leitlinie erfolgte zudem im Oktober 2023 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur die Zulassung für die Monotherapie mit Durvalumab in Erstlinie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC [6, 7].

THERAPIEALGORITHMUS BEI BTC

Auch Patienten mit BTC sollen in einem interdisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Die therapeutische Strategie bei BTC richtet sich nach ursprüng-



licher Tumorlokalisierung und Stadium der Erkrankung. Bei fortgeschrittenen und metastasierten BTC ist die Wahl der systemischen Zweitlinientherapie abhängig vom molekularen Profil (siehe Abschnitt „Molekulare Heterogenität des BTC“; ● **Abb. 4**) [4]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem BTC verbessert die Erstlinienkombinationstherapie mit Durvalumab plus Gemcitabin/Cisplatin (Gem-Cis) das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben [4].

OPERATIVE UND INTERVENTIONELLE THERAPIE DES BTC

Die Resektionsindikation für pBTC, dBTC oder iBTC besteht, wenn eine vollständige Resektion (R0-Resektion) als realistisch eingeschätzt wird. Die Resektion eines Gallenblasenkarzinoms sollte in Betracht gezogen werden, wenn klinisch keine Fernmetastasen vorhanden sind (cM0) und eine vollständige Resektion (R0-Resektion) durchführbar ist. Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines BTC kann eine erneute Resektion in Erwägung gezogen werden, sofern eine R0-Resektion möglich ist [4].

LEBERTRANSPLANTATION BEI BTC

Aktuell gilt das iBTC aufgrund frühzeitiger Tumorrezidive und ungünstiger Überlebensraten (5-Jahres-Überleben 35 bis 47 %) in den meisten Ländern als Kontraindikation für eine Lebertransplantation [8, 9, 10]. Daher sollte eine Lebertransplantation bei iBTC außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden. Im Rahmen von Studien kann bei einem nicht resezierbaren, nicht metastasierten pBTC, das die Mayo-Kriterien erfüllt, eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden [4].

INTERVENTIONELLE THERAPIEVERFAHREN UND STEREOTAXIE BEI BTC

Generell ist die thermische Ablation bei einem iBTC bis zu einem Durchmesser von 3 cm möglich. Lokale Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) können hierfür eingesetzt werden, wenn nach Beschluss des Tumorboards eine chirurgische Resektion nicht möglich ist. In fortgeschrittenen

Abbildung 4

Sequenztherapie des BTC; modifiziert nach [4]

Fällen des iBTC ohne extrahepatischen Befall können nach Diskussion im Tumorboard intraarterielle Verfahren (TACE, TARE) verwendet werden, entweder allein oder zusätzlich zur Chemotherapie [4]. Die SBRT kann in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit oligometastasischen Progress oder singulären Tumoren [4].

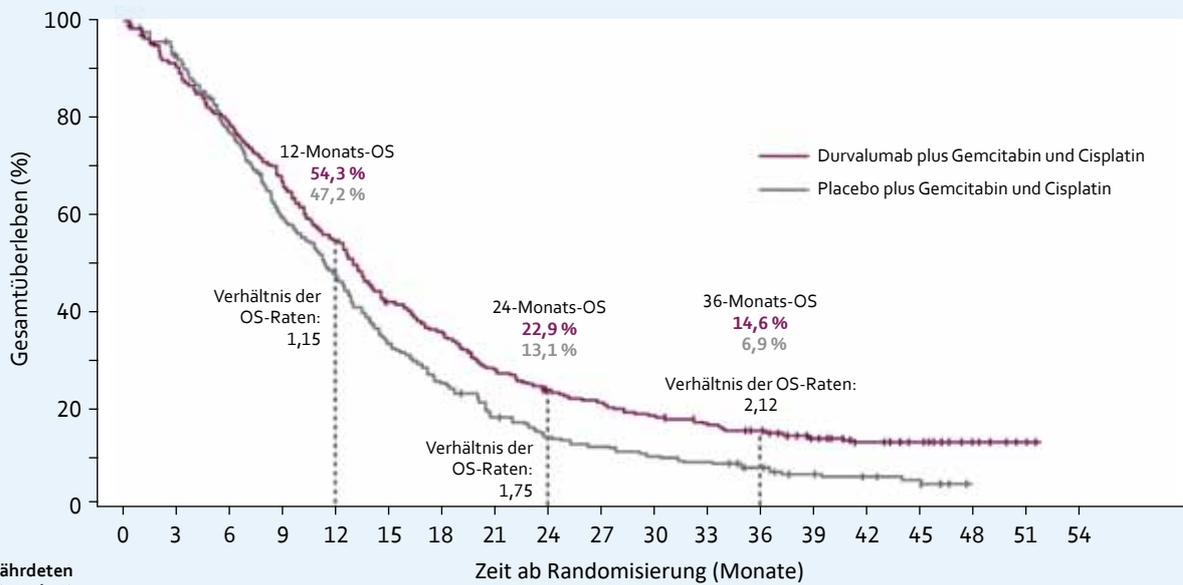
SYSTEMTHERAPIE DES BTC

Patienten, die eine chirurgische Tumorentfernung (R0- oder R1-Resektion) durchlaufen haben, sollten aufgrund des signifikanten Rezidivrisikos eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin erhalten. Bei der Entscheidung für eine Chemotherapie müssen Faktoren wie der generelle Gesundheitszustand des Patienten, bestehende Begleiterkrankungen, die individuellen Präferenzen des Patienten und die zu erwartende Toxizität der geplanten Behandlungsschemata berücksichtigt werden. Im Kontext der palliativen Systemtherapie wird in der Erstlinie die Verabreichung einer Kombination aus Durvalumab oder Pembrolizumab (Anti-PD-1-Antikörper), Gemcitabin und Cisplatin empfohlen. Die placebokontrollierte TOPAZ-1-Studie zeigt eine Überlegenheit im primären Endpunkt OS von Durvalumab (Anti-PD-L1-Antikörper) plus Gemcitabin plus Cisplatin (D plus Gem/Cis) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin (Gem/Cis)

Abbildung 5
Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der abgeschlossenen TOPAZ-1-Studie [18]

Abkürzung
OS = Gesamtüberleben

	Erste Analyse* (Daten-Cut-Off: 11.08.2021)		3-Jahres OS-Analyse* (Daten-Cut-Off: 23.10.2023)	
	Durvalumab plus Gem und Cis (n = 341)	Placebo plus Gem und Cis (n = 344)	Durvalumab plus Gem und Cis (n = 341)	Placebo plus Gem und Cis (n = 344)
OS in Monaten*, Median (95%-KI)	11,8 (11,1; 14,0)	11,5 (10,1; 12,5)	12,9 (11,6; 14,1)	11,3 (10,1; 12,5)
OS HR*, (95%-KI)	0,80 (0,66; 0,97)		0,74 (0,63; 0,87)	



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Durvalumab plus Gemcitabin und Cisplatin	341	309	268	227	184	140	118	92	75	67	58	50	43	31	21	15	7	1	0
Placebo plus Gemcitabin und Cisplatin	344	316	260	199	159	110	82	59	43	37	30	25	18	11	8	4	0	0	0

*Berechnet mit der Kaplan-Meier-Methode. KI für mOS wurde abgeleitet basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode.
 †Mediane (95%-KI) Dauer des Follow-up in Monaten betrug 16,8 (14,8; 17,7) für Durvalumab plus GemCis und 15,9 (14,9; 16,9) für Placebo plus GemCis.
 ‡Der Daten-Cut-Off war für eine explorative Analyse ohne formale statistische Prüfung. Mediane (95%-KI) Dauer des Follow-up in Monaten betrug 42,9 (39,9; 44,3) für Durvalumab plus GemCis und 41,8 (36,7; 46,2) für Placebo plus GemCis, berechnet anhand der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode.
 #Die Analyse wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties=Efron) durchgeführt, adjustiert an den Krankheitsstatus und die Lokalisation des Primärtumors. Das KI wurde mit einem Profil-Likelihood-Ansatz berechnet. Ein HR <1 begünstigt Durvalumab + GemCis, was mit einem längeren OS als Placebo plus GemCis assoziiert werden kann.

[11]. Die Studie schloss Patienten mit intra- und extrahepatischen BTC, einschließlich Gallenblasenkarzinomen und ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status von 0 bis 1, ein. Papillenkarzinome waren ausgeschlossen. Das mediane OS war moderat besser (12,8 vs. 11,5 Monate), jedoch zeigen die Überlebenskurven in der Kaplan-Meier-Analyse eine zunehmende Trennung.

Die Überlebensraten nach zwölf Monaten lagen bei 54 % vs. 48 %, und nach 24 Monaten bei 25 % vs. 10 % zugunsten der Kombination mit Durvalumab. Die Ansprechrate im D plus Gem/Cis-Arm betrug 27 %, während sie bei Gem/Cis 19 % betrug. Nach einem zusätzlichen Follow-up von 6,5 Monaten veränderte sich die HR von 0,80 auf 0,76, was darauf hinweist, dass das Sterberisiko im Vergleich zur früheren Standardtherapie um 24 % weiter reduziert wurde. Gleichzeitig blieb die Überlebensrate mit Durvalumab plus Gem/Cis weiterhin doppelt so hoch im Vergleich zu Placebo plus Gem/Cis (24 % vs. 12 %) [11].

Die Zugabe des PD-L1-Antikörpers Durvalumab führte auch bei den sekundären Endpunkten zu positiven Ergebnissen: Das Risiko für Progression oder Tod („progression-free survival“, PFS) war signifikant um 25 % reduziert (HR 0,75; $p = 0,001$), und die PFS-Rate war mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Placebo plus Gem-Cis (16 % vs. 7 %). Darüber hinaus zeigten die Patienten unter der Immunchemotherapiekombination eine schnellere und längere Ansprechdauer im Vergleich zum Kontrollarm [11].

Das im August 2024 veröffentlichte Update der TOPAZ-1-Studie präsentierte die Daten nach 36 Monaten. Zum Zeitpunkt der aktualisierten Datenerhebung waren 248 (73 %) Teilnehmer in der Gruppe mit Durvalumab plus Gem/Cis und 279 (81 %) Teilnehmer in der Placebo-plus-Gem/Cis-Gruppe verstorben (medianes OS 12,9 Monate vs. 11,3 Monate; HR 0,76). Die 24-Monats-OS-Raten betrugen 23,6 % für Durvalumab plus Gem/Cis und 11,5 % für Placebo plus Gem/Cis. Etwa sechs Monate nach Beginn der Behandlung zeigten die Überlebenskurven eine Trennung für das OS. Die HR lag vor dem 6-Monats-Zeitpunkt bei 0,91 und danach bei 0,71 (● Abb. 5) [18].

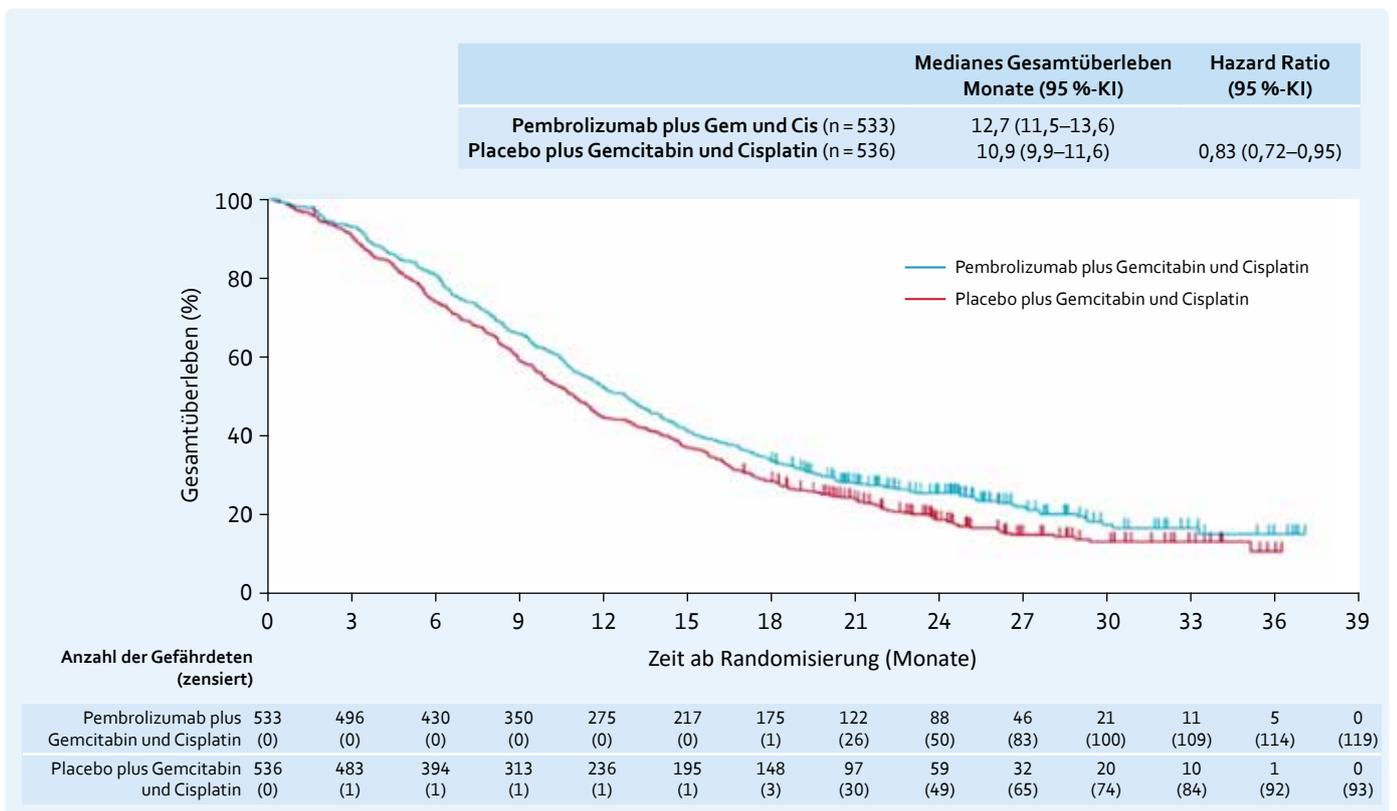
Die Kombinationstherapie aus Gemcitabin plus Cisplatin, ergänzt durch Pembrolizumab (Gem/Cis plus P), zeigte ebenfalls eine verbesserte Wirksamkeit

„Gem/Cis plus Checkpoint-Inhibitor ist [in der Erstlinientherapie fortgeschrittener BTC als neuer Standard] gesetzt.“

Prof. Dr. med. Arndt Vogel

Abbildung 6

Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in der Keynote-966-Studie; modifiziert nach [12]



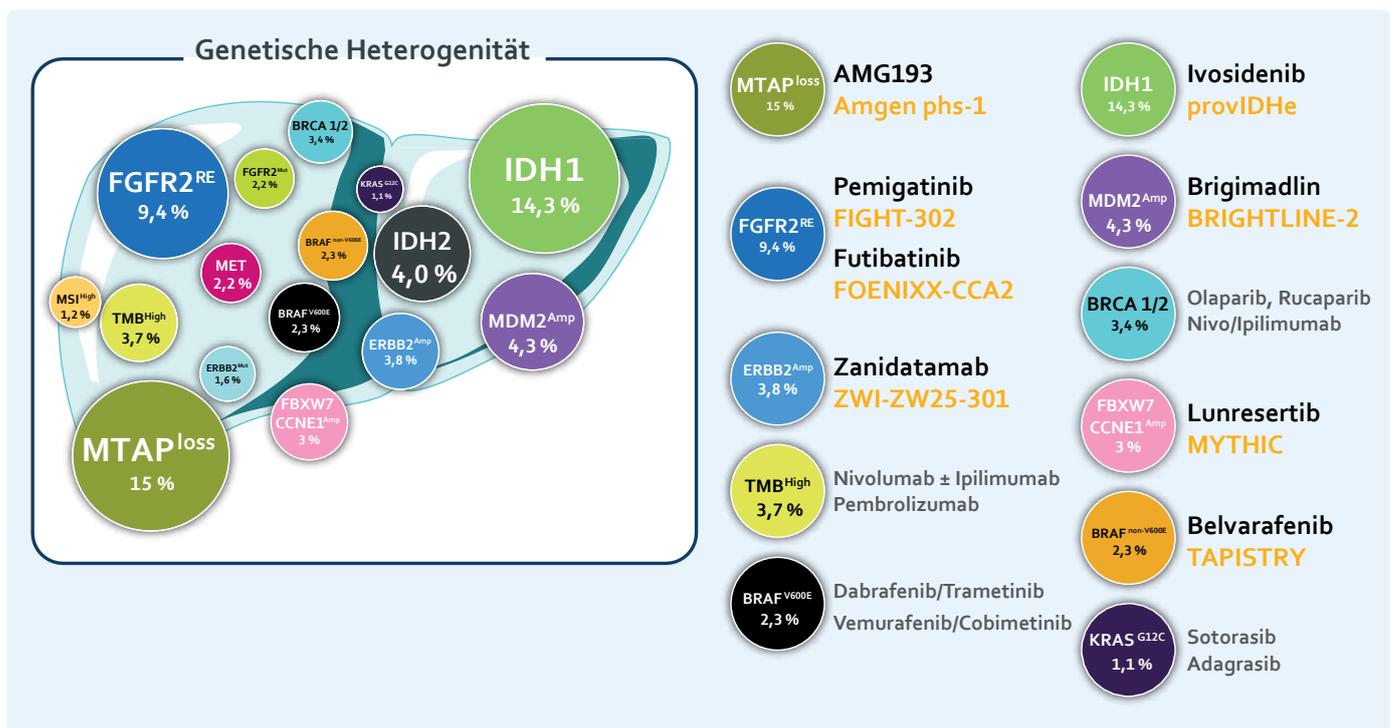
im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in der Keynote-966-Studie. Diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Steigerung des medianen Gesamtüberlebens von 12,7 Monaten bei Gem/Cis + P im Vergleich zu 10,9 Monaten bei Gem/Cis. Das geschätzte Überleben für die Gruppe, die Pembrolizumab erhielt, betrug nach 12 Monaten 52 % und nach 24 Monaten 25 %, im Vergleich zu 44 % nach 12 Monaten und 18 % nach 24 Monaten in der Gem/Cis-Gruppe (HR 0,83, $p = 0,0034$; **Abb. 6**) [12].

In einer palliativen Situation bei Patienten mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 wird empfohlen, eine molekulare Charakterisierung des Tumors vorzunehmen und eine Vorstellung im Rahmen eines interdisziplinären/molekularen Tumorboards zu veranlassen. Als systemische Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 eine Behandlung mit FOLFOX (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluoruracil) erwogen werden. Nach Versagen mindestens einer vorherigen Therapieoption kann eine Therapie mit Irinotecan diskutiert werden [4].

MOLEKULARE HETEROGENITÄT DES BTC

In den letzten Jahren hat sich das iBTC zum „Paradebeispiel“ für die Anwendung der Präzisionsonkologie bei gastrointestinalen Tumoren entwickelt. Dieser Ansatz soll das Potenzial molekular zielgerichteter Therapien nutzen [13, 14]. Es wird empfohlen, frühzeitig molekulare Tests durchzuführen, um bereits für die zweite Therapielinie vorbereitet zu sein und die verfügbaren Optionen zu kennen. Ab der zweiten Therapielinie stehen mehrere zielgerichtete Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, weshalb eine Konsultation im molekularen Tumorboard empfohlen wird. Die parallele Sequenzierung multipler Gene mittels eines fokussierten „next-generation sequencing“ (NGS) wird gegenüber einzelnen Gentests bevorzugt. NGS kann an sowohl formalinfixiertem als auch in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe durchgeführt werden und eignet sich v. a. für Gewebebiopsien. Alternativ können liquid biopsies unter Verwendung von zirkulierender zellfreier DNA in Betracht gezogen werden, falls solides Tumorgewebe nicht ausreichend verfügbar ist. Derzeit sollte das Genpanel die entsprechenden kodierenden DNA-Regionen (Zielregionen) von Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)/neu [v-erb-b2 avian erythroblastic

Abbildung 7
Überblick über die genetische Heterogenität bei BTC. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Häufigkeit von Mutationen. Auf der rechten Seite der Abbildung werden die aktuell verwendeten Wirkstoffe aufgeführt. Die fettgedruckten Wirkstoffe befinden sich derzeit in Phase-I- bis Phase-IIIb-Studien. In Gelb sind die laufenden klinischen Studien angegeben; modifiziert nach [15]



leukaemia viral oncogene homologue 2 (ERBB2)] und BRAF (B-Raf Proto-Oncogene) umfassen, um Hotspot-Mutationen zu erfassen. Angesichts des sich rasch entwickelnden Spektrums von therapeutischen Targets und prädiktiven Biomarkern könnte jedoch bald ein Bedarf für größere Panels entstehen. Für Tests basierend auf Gewebe sollten Genfusionen, die die Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2-(FGFR2-) und neurotrophen Tyrosinrezeptorkinase-(NTRK-)Gene betreffen, vorzugsweise auf RNA-Ebene untersucht werden, die Fusionstranskripte bekannter und unbekannter Fusionspartner identifizieren kann.

Mehrere neuartige Wirkstoffe, die gezielt auf das individuelle molekulare Profil abgestimmt sind, befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung. Es ist zu erwarten, dass hierzu in naher Zukunft zahlreiche weitere klinische Studien durchgeführt werden (● **Abb. 7**) [15].

FAZIT

- Therapieentscheidungen für HCC und BTC sollten in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.
- Bei der Entscheidung für eine Chemotherapie sind der Gesundheitszustand, Begleiterkrankungen, Patientenpräferenzen und die erwartete Toxizität zu berücksichtigen.
- Systemische Therapieoptionen sind verfügbar für HCC-Patienten mit erhaltener Leberfunktion (Child-Pugh A und B), die Fernmetastasen oder einen inoperablen Tumor aufweisen.
- Die empfohlene Erstlinientherapie für HCC umfasst gleichwertig die Kombinationen von Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab.
- Patienten mit fortgeschrittenem HCC, die nicht auf eine Therapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab (STRIDE) ansprechen, diese nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen vorliegen, sollen alternativ mit einer Monotherapie von Durvalumab oder einem zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitor behandelt werden.
- Nach Progress oder bei Unverträglichkeit der Erstlinientherapie erfolgt primär eine Therapie mit Sorafenib, in dritter Linie stehen Regorafenib, Cabozantinib oder Ramucirumab zur Verfügung.
- Die Indikation für eine Resektion von pBTC, dBTC oder iBTC besteht, wenn eine vollständige Resektion (R0-Resektion) als realistisch eingeschätzt wird.
- Patienten mit BTC, die eine chirurgische Tumorentfernung (R0- oder R1-Resektion) durchlaufen haben, sollten aufgrund des signifikanten Rezidivrisikos eine adjuvante Systemtherapie mit Capecitabin erhalten.
- In den palliativen Situationen sollten Patienten mit BTC und ECOG 0 bis 1 eine molekulare Charakterisierung des Tumors erhalten und im interdisziplinären/molekularen Tumorboard vorgestellt werden.
- In der palliativen Systemtherapie des BTC zeigen gemäß TOPAZ-1-Studie Durvalumab plus Gemcitabin plus Cisplatin in der Erstlinie eine Überlegenheit im Gesamtüberleben gegenüber Gemcitabin plus Cisplatin.
- Die Kombinationstherapie aus Gemcitabin plus Cisplatin, ergänzt durch den anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab, zeigt eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit primär nicht kurativ behandelbarem BTC.

„Der frühe Einsatz molekularer Tests ist sinnvoll.“

Prof. Dr. med. Arndt Vogel

LITERATUR

1. Global Cancer Observatory. Cancer Causes. <https://gco.iarc.fr/>; abgerufen im August 2024
2. Robert Koch-Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs in Deutschland. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html; abgerufen im August 2024
3. Onkopedia-Leitlinie „Biliäre Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase“; Stand: April 2024
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 5.0 – August 2024, AWMF-Registernummer: 032-053OL
5. Abou-Alfa GK et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence* 2022;1
6. Lazzaro A, Hartshorn KL. A Comprehensive Narrative Review on the History, Current Landscape, and Future Directions of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Systemic Therapy. *Cancers (Basel)* 2023;15:2506
7. Reig M et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681–693
8. Vogel A et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:127–140
9. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168–2179
10. Bridgewater J et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–1289
11. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2018;24:294–303
12. Kelley R et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1853-1865
13. Oh D-Y et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022;1
14. Kendre G et al. Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2023;78:614–626
15. Vogel A. Im Druck. *J Hepatol* 2023
16. Finn RS et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905
17. Abou-Alfa GK et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM evidence* 2022;1.8:EVIDoa2100070
18. Oh DY et al. Kongress-Update: Abstract 279MO. ESMO GI 2024; München

Referenten

Prof. Dr. Arndt Vogel
Med. Hochschule Hannover
Klinik f. Gastroenterologie Hepatologie und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Galle
Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für
medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

AstraZeneca GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: © greenbutterfly – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage ist richtig?

- Die Inzidenz von primären malignen Lebertumoren ist in den letzten Jahrzehnten weltweit zurückgegangen.
- Gemäß aktuellen Daten des GLOBOCAN erkrankten im Jahr 2020 weltweit etwa 500.000 Menschen an primären malignen Lebertumoren.
- Die Mortalität an primären malignen Lebertumoren betrug in Deutschland im Jahr 2017 >7900.
- Jeder Patient mit Leberzirrhose hat unabhängig von der Ursache ein erhöhtes Risiko, ein cholangiozelluläres Karzinom (BTC) zu entwickeln.
- BTC weisen in der Regel eine hepatozytentypische Differenzierung auf.

? Welche Aussage bezüglich der Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist richtig?

- Die Früherkennung des HCC ist ausschließlich bei Patienten mit Leberzirrhose sinnvoll.
- Ein HCC-Screening im 6-Monats-Intervall wird nur bei chronischer HBV-Infektion empfohlen.
- Bei fortgeschrittener Fibrose aufgrund einer HCV-Infektion ist die Früherkennung des HCC nicht sinnvoll.
- Die antivirale Behandlung bei chronischer HBV-Infektion hat keinen Einfluss auf das HCC-Risiko.
- Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) und fortgeschrittener Fibrose können von einem frühen HCC-Screening profitieren.

? Welche Aussage bezüglich der Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist *nicht* richtig?

- Die native Sonografie eignet sich für die anfängliche Beurteilung.
- Die Diagnose des HCC in der zirrhotischen Leber basiert auf bildgebenden Verfahren mit charakteristischer Kontrastmitteldynamik.
- Für die lokale Ausbreitungsdiagnostik wird eine dynamische MRT empfohlen.
- Bei unklarem MRT-Ergebnis weist die zusätzliche Diagnostik durch ein triphasisches CT oder durch die kontrastmittelverstärkte Sonografie keinen Zusatznutzen auf.
- Das Staging des HCC sollte ein kontrastverstärktes CT von Thorax und Abdomen einschließen.

? Welche Aussage bezüglich der Bridging-Therapie bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) ist richtig?

- Eine Konsultation in einem Transplantationszentrum ist vor Einleitung einer Bridging-Therapie nicht erforderlich.
- Eine Bridging-Therapie wird nur für Patienten mit HCC im Stadium BCLC C empfohlen.
- Die Bridging-Therapie sollte bei Patienten außerhalb der Milan-Kriterien bevorzugt werden.
- Für das Bridging können ausschließlich transarterielle Verfahren wie TACE oder TARE verwendet werden.
- Die Hochpräzisionsradiotherapie (SBRT) kann für das Bridging genutzt werden, wenn andere Verfahren nicht anwendbar sind.

? Welche Aussage bezüglich der systemischen Therapieoptionen für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und erhaltener Leberfunktion im Child-Pugh-Stadium A ist richtig?

- Eine Monotherapie mit Atezolizumab ist die bevorzugte Option für Patienten mit Fernmetastasen.
- Die Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab (als sog. STRIDE-Regime) zeigt gegenüber Sorafenib ein verbessertes medianes Gesamtüberleben.
- Die Kombinationstherapie von Durvalumab und Tremelimumab ist nur für Patienten mit lokal kontrollierbarem Tumor empfohlen.
- Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib und Lenvatinib sind nur als Erstlinientherapie zugelassen.
- Ramucirumab ist für Patienten mit Alpha-Fetoprotein-Wert <400 ng/ml nach Sorafenib-Behandlung geeignet.

? Welche Aussage bezüglich der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist *nicht* richtig?

- Bei Patienten mit Immuntherapie-naivem HCC und Fernmetastasen kann eine Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper in Betracht gezogen werden.
- Eine erneute Vorstellung im Tumorboard ist empfohlen, wenn ursprünglich als nicht kurativ eingestufte HCC ohne Fernmetastasen unter Tumortherapie ein Ansprechen zeigen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- Eine Immuntherapie mit Anti-PD-1-Antikörpern ist für HCC-Patienten ohne Fernmetastasen und lokal kontrollierbarem Tumor zugelassen.
- Für Patienten nach kurativ intendierter Resektion oder Ablation existiert derzeit keine zugelassene adjuvante Behandlung.
- In einer Child-Pugh-B-Situation (bis 8 Punkte) wird neben Sorafenib auch Lenvatinib empfohlen.

? Welche Aussage zur therapeutischen Strategie bei biliären Karzinomen (BTC) ist richtig?

- Die Resektion eines pBTC, dBTC oder iBTC ist stets indiziert, unabhängig von der Durchführbarkeit einer R0-Resektion.
- Die Resektion eines Gallenblasenkarzinoms sollte auch dann erfolgen, wenn Fernmetastasen nachgewiesen sind (cM1).
- Bei einem isolierten intrahepatischen Rezidiv eines BTC ist eine erneute Resektion grundsätzlich ausgeschlossen.
- Die Indikation für eine Resektion eines pBTC, dBTC oder iBTC besteht auch bei Vorhandensein von Fernmetastasen (cM1).
- Die therapeutische Strategie bei BTC variiert je nach Stadium und in Abhängigkeit von seiner Ursprungslokalisation.

? Welche Aussage zur Lebertransplantation bei cholangiozellulärem Karzinom (BTC) ist *nicht* richtig?

- Eine Lebertransplantation bei intrahepatischem Cholangiokarzinom (iBTC) gilt aufgrund frühzeitiger Tumorrezidive und ungünstiger Überlebensraten in den meisten Ländern als kontraindiziert.
- Eine Lebertransplantation bei iBTC sollte außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.
- Im Rahmen von Studien kann eine Lebertransplantation bei nicht resezierbarem, nicht metastasiertem perihilärem Cholangiokarzinom (pBTC) in Betracht gezogen werden, wenn die Mayo-Kriterien erfüllt sind.
- Eine Lebertransplantation ist generell die bevorzugte Therapieoption für iBTC.
- Das 5-Jahres-Überleben nach Lebertransplantation bei iBTC liegt zwischen 35 % und 47 %.

? Welche Aussage zur systemischen Therapie des Cholangiokarzinoms (BTC) ist richtig?

- Patienten, die eine chirurgische Tumorentfernung durchlaufen haben, benötigen keine adjuvante Systemtherapie.
- In der palliativen Systemtherapie wird in der Erstlinie die Verabreichung einer Kombination aus Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin empfohlen.
- In einer palliativen Situation wird bei Patienten mit einem ECOG-Status von ≥ 2 eine molekulare Charakterisierung des Tumors empfohlen.
- Als systemische Zweitlinientherapie kann bei Patienten mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 eine Behandlung mit FOLFOX erwogen werden.
- Die Therapie mit Irinotecan wird grundsätzlich nicht empfohlen.

? Welche Aussage bezüglich der molekularen Charakterisierung des Cholangiokarzinoms (BTC) ist *nicht* richtig?

- Der Einsatz von fokussiertem „next-generation sequencing“ (NGS) wird gegenüber Einzelgentests bevorzugt.
- Flüssige Biopsien unter Verwendung von zirkulierender zellfreier DNA stellen eine Alternative dar, wenn solides Tumorgewebe für NGS nicht ausreichend verfügbar ist.
- Das Genpanel für molekulare Charakterisierung sollte die entsprechenden kodierenden DNA-Regionen von Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)/neu [v-erb-b2 avian erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue 2 (ERBB2)] und BRAF umfassen.
- Für Tests basierend auf solidem Gewebe sollten Genfusionen vorzugsweise auf DNA-Ebene untersucht werden.
- DNA- und RNA-basierte NGS-Assays sollten idealerweise auf Hybrid-Capture- oder auf der verankerten Multiplex-PCR-Technologie basieren.