

Onkologie 2008 · 14:539–550
 DOI 10.1007/s00761-008-1397-y
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion

I.A. Adamietz · Herne
 W.O. Bechstein · Frankfurt a.M.
 H. Dralle · Halle
 J. Dunst · Halle
 H.-J. Fricke · Jena
 C. Garbe · Tübingen
 C.-H. Köhne · Oldenburg
 W. Lichtenegger · Berlin
 M. Schilling · Homburg/Saar
 M. Untch · Berlin
 C. Wittekind · Leipzig



**CME.springer.de – Zertifizierte
 Fortbildung für Kliniker
 und niedergelassene Ärzte**

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME-Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME-Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

S. Kubicka · M.P. Manns

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie,
 Medizinische Hochschule Hannover

Hepatozelluläres Karzinom

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit einer der häufigsten Tumoren und entsteht in etwa 80–90% auf dem Boden einer Leberzirrhose. Die Prognose von Patienten mit HCC wird sowohl von der Leberfunktion als auch von dem Tumorstadium beeinflusst. Chirurgische Resektion, lokal ablative Verfahren (Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation) und die Lebertransplantation sind etablierte Therapieoptionen für Patienten mit lokal nicht weit fortgeschrittenen Tumoren ohne extrahepatische Metastasen. Metaanalysen zeigen, dass auch die Chemoembolisation bei hoch selektierten Patientenkollektiven mit guten Leberfunktionen eine effektive lebensverlängernde Therapie darstellt. Für die Hälfte der Patienten mit HCC stehen die oben genannten Therapieoptionen jedoch nicht zur Verfügung, da sie fortgeschrittene intrahepatische Tumoren in zirrhotischen Lebern oder extrahepatischen Metastasen aufweisen. Der Multikinaseinhibitor Sorafenib konnte in einer Phase-III-Studie das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen HCC und guter Leberfunktion (Child A) signifikant verlängern und steht daher seit diesem Jahr zur systemischen Therapie des HCC zur Verfügung.

Schlüsselwörter

Multikinaseinhibitor · Radiofrequenzablation · EGFR-Antagonisten · VEGF-Antagonisten · Sorafenib · Transarterielle Chemoembolisation

Hepatocellular carcinoma

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) constitutes one of the most frequent cancers worldwide and in 80–90% develops as a consequence of liver cirrhosis. The prognosis of patients with HCC is not only dependent on the tumor stage, but also on the liver function. Patients with early HCC without extrahepatic metastasis can be successfully treated by liver transplantation, tumor resection or percutaneous tumor ablation (e.g. ethanol injection or radiofrequency ablation). Meta-analyses have shown that transarterial chemoembolization (TACE) appears to be an effective treatment for more advanced tumors, at least for a subgroup of patients with good liver function. However, in approximately 50% of HCC patients these treatment options are not applicable or not effective, because they suffer from advanced tumors and/or impaired liver function. Recently a randomized placebo controlled phase III study showed that the multikinase inhibitor sorafenib significantly improves survival of patients with advanced HCC and good liver function (child A). As a consequence of this study sorafenib is now available for effective systemic treatment of patients with advanced HCC.

Keywords

Multikinase inhibitor · Radiofrequency ablation · EGFR antagonists · VEGF antagonists · Sorafenib · Transarterial chemoembolization

Übernahme aus *Der Gastroenterologe* 2/2008

► Leberzirrhose

► Hepatitis-C-Infektion

Die Inzidenz des HCC wird in den nächsten 20–30 Jahren in den westlichen Industrienationen stark ansteigen

Eine Leberverfettung macht die Hepatozyten anfälliger für Noxen

- Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
- „Insulin-like growth factor“

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entsteht in der Regel auf dem Boden einer Lebererkrankung. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose ist das Risiko für ein HCC deutlich erhöht, sodass bei diesen Patienten eine Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden sollte. Eine Leberzirrhose erschwert die bildgebende Diagnostik des HCC. Die Indikationen für die unterschiedlichen Therapiemodalitäten (Resektion, Lebertransplantation, arterielle Chemoembolisation, perkutane ablative Therapie, systemische zielgerichtete Therapie) richten sich zum einen nach der Leberfunktion der Patienten und zum anderen nach dem Tumorstadium. Nach Lektüre dieses Beitrags wird der Leser in der Lage sein, eine fundierte Diagnostik sowie eine stadiengerechte Therapie bei Patienten mit HCC durchzuführen.

Epidemiologie und Ätiologie

Das HCC ist eine der häufigsten Komplikationen der Leberzirrhose. Weltweit werden >80% der HCC in zirrhotischen Lebern gefunden, und pro Jahr wird bei 2,5–7% der Patienten mit ► **Leberzirrhose** ein HCC diagnostiziert. Während die Prognose von Patienten mit HCC und Leberzirrhosen unabhängig von der Ursache der Leberzirrhose ist, wird das Risiko für die Entstehung eines HCC wesentlich von der Ursache der Leberzirrhose beeinflusst. Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer viralen Hepatitis B oder C, Hämochromatose oder Tyrosinämie haben ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC, während HCC nur selten in den zirrhotischen Lebern beim M. Wilson, bei der primär biliäre Zirrhose (PBC) und der primär sklerosierende Cholangitis entstehen. Neben der Ursache der Leberzirrhose sind männliches Geschlecht, Lebensalter und Zigarettenrauchen weitere sekundäre Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC.

Das HCC gehört weltweit zu den 10 häufigsten bösartigen Tumoren. In einem Jahr erkranken etwa 1 Mio. Menschen weltweit an einem HCC [4]. In bestimmten Regionen wie Mittel- und Südafrika, China, Hong Kong, Taiwan, Korea und Vietnam ist das HCC sogar die häufigste tumorbedingte Todesursache.

Chronische Hepatitis-B-Infektionen sind die häufigste Ursache für HCC in Afrika und China, während chronische ► **Hepatitis-C-Infektionen** vor allem in Japan, Spanien und Italien für die hohe Inzidenz des HCC verantwortlich sind. Während bei Patienten mit Hepatitis B in bis zu 20% auch ohne eine zugrundeliegende Zirrhose ein HCC auftritt, ist ein HCC auf dem Boden einer Hepatitis C ohne begleitende Leberzirrhose äußerst selten. Das HCV-assoziierte HCC kommt häufiger bei älteren Patienten mit fortgeschrittenen Leberzirrhosen vor. Durch die stetige Zunahme der Hepatitis-C-Infektion steigt in westlichen Industrienationen auch die Inzidenz des HCC stark an. Da das HCV-assoziierte HCC mit einer Latenz von etwa 20–30 Jahren nach einer HCV-Infektion auftritt, wurde aus diesen epidemiologischen Daten vorausberechnet, dass die Inzidenz des HCC in den nächsten 20–30 Jahren in den westlichen Industrienationen stark ansteigen wird und ein ähnliches Ausmaß wie in Japan einnehmen wird.

Das Risiko für ein HCC bei Patienten mit viraler Hepatitis wird durch Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen weiter erhöht. Alkoholkonsum bei Patienten mit Hepatitis C verdoppelt das Risiko für ein HCC im Vergleich zu Patienten mit HCV-Infektion ohne Alkoholkonsum. Das Risiko für ein HCC steigt dabei mit zunehmender Menge an konsumiertem Alkohol an.

Ein wichtiger Kofaktor für eine Leberschädigung ist die Leberzellverfettung. Unterschiedliche klinische und tierexperimentelle Studien zeigten, dass eine Leberverfettung die Hepatozyten anfälliger macht für andere Noxen und hierdurch an der Progression von vielen Lebererkrankungen beteiligt ist. Ein erheblicher Anteil der unklaren Leberzirrhosen und auch der HCC sind wahrscheinlich auf eine ► **nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)** zurückzuführen. In diesem Sinne muss auch das deutlich erhöhte Risiko für ein HCC bei einem „body mass index“ (BMI) >35 kg/m² gedeutet werden. Neben der direkten tumorfördernden Wirkung von Insulin und ► **„insulin-like growth factor“** wird vor allem die Entstehung einer NASH auf dem Boden eines Diabetes mellitus als Ursache für ein HCC vermutet.

Vorsorge und Prophylaxe

Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A und B auf dem Boden einer viralen Hepatitis, Hämochromatose, Alkoholabusus oder aus unbekannter Ursache sollten routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen zugeführt werden, auch wenn die Kosten-Nutzen-Effizienz dieser Vorsorge bisher nicht

durch prospektive Studien sicher nachgewiesen wurde. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung sollten alle 3–6 Monate der Serum- α -Fetoproteinspiegel (AFP) bestimmt und eine Sonographie der Leber durchgeführt werden.

Die Prophylaxe des HCC hat das Ziel, Risikofaktoren für die Entstehung des HCC zu eliminieren, um hierdurch die Entstehung eines HCC zu verhindern. Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass durch die Hepatitis-B-Impfung die Prävalenz des HCC in Hepatitis-B-Endemiegebieten deutlich gesenkt werden konnte. Durch eine effektive ► **antivirale Therapie** mit Interferon- α (Hepatitis B oder C) oder mit Nukleosidanaloga (Hepatitis B) nimmt die Inzidenz des HCC bei Patienten mit replikativer viraler Hepatitis signifikant ab. Dieser Effekt ist besonders evident in der Gruppe der Patienten, die tatsächlich auf eine antivirale Therapie ansprechen.

Symptomatik und Diagnose

In frühen Tumorstadien verursacht das HCC meistens keine Beschwerden. Kleine HCC werden daher in der Regel nur durch sonographische Untersuchungen oder Serum-AFP-Bestimmungen diagnostiziert. Allgemeine Leistungsminderung, Gewichtsabnahme, Fieber, Nachtschweiß, eine Zunahme des Bauchumfangs oder ein Leberkapselspannungsschmerz sind Symptome des fortgeschrittenen Tumorwachstums. Paraneoplastische Syndrome treten bei HCC nur in etwa 10% auf und sind in der Regel nicht richtungsweisend für die Diagnose. Die häufigsten paraneoplastischen Syndrome sind:

- Hypercholesterinämie,
- Polyglobulie,
- Hypoglykämie,
- Hyperkalzämie,
- Dysfibrinogenämie,
- sexuelle Störungen (Gynäkomastie, Hodenatrophie) und
- Porphyria cutanea tarda.

Da die überwiegende Mehrzahl der HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, beginnt das klinische Erscheinungsbild oft erst mit einer weiteren raschen Verschlechterung der Leberfunktion. Ein plötzlich auftretender Aszites, ein zunehmender Ikterus oder eine hepatische Enzephalopathie sind häufige Erstsymptome, die zur Diagnose eines HCC führen. Die Rate der klinisch diagnostizierten Fernmetastasen ist sehr gering und liegt bei etwa 5–10%. Die häufigsten Lokalisationen von Fernmetastasen sind Lymphknoten, Lunge und Knochen.

Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der Leberwerte (Transaminasen, γ GT, GLDH, CHE, Bilirubin), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff), des Blutbildes und der Gerinnungswerte (Quick, PTT) ist eine Voraussetzung, um mögliche Therapieoptionen sinnvoll planen zu können. Die Ergebnisse dienen zur Abschätzung der Leberfunktion und der portalen Hypertension.

Der Tumormarker AFP ist bei etwa 80% der HCC aus dem asiatischen Raum und bei etwa 60% der westlichen HCC erhöht. Geringe AFP-Erhöhen (10–400 ng/ml) werden auch im Rahmen von Leberregenerationen bei Hepatitiden und Leberzirrhosen gefunden, sodass in diesem Bereich die Spezifität dieses Tumormarkers gering ist. Kleine HCC (<3 cm) zeigen in nur 18–25% eine AFP-Erhöhung >400 ng/ml. Ein konstant erhöhter AFP-Spiegel >400 ng/ml bei Patienten mit Leberzirrhose ist ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen eines HCC, während schwankend erhöhte AFP-Spiegel auch durch eine Leberregeneration im Verlaufe einer Hepatitis entstehen können.

Bildgebende Diagnostik und Histologie

Während klinisch manifeste extrahepatische Metastasen beim HCC selten auftreten, sind intrahepatische Metastasen bei diesem Tumor sehr häufig. Darüber hinaus entstehen in der zirrhotischen Leber auch oft synchrone eigenständige Tumorherde. Für die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen stellt der Kontrastmittelultraschall (KMUS) heute eine der Multidetektorcomputer-tomographie (MDCT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gleichwertige Bildgebung dar. Die unregelmäßige Leberstruktur der Leberzirrhosen mit entsprechenden ► **Regeneratknoten** beein-

Bei der Vorsorgeuntersuchung sollten alle 3–6 Monate der Serum- α -Fetoproteinspiegel bestimmt und die Leber sonographiert werden

► Antivirale Therapie

Kleine HCC werden in der Regel nur sonographisch oder durch Serum-AFP-Bestimmungen diagnostiziert

Plötzlich auftretender Aszites, zunehmender Ikterus oder eine hepatische Enzephalopathie sind häufige Erstsymptome

Ein konstant erhöhter AFP-Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose weist auf ein HCC hin

► Regeneratknoten

Eine Raumforderung von 1–2 cm sollte zur histologischen Absicherung auf jeden Fall biopsiert werden

- Halos
- Mosaikstruktur

HCC sind auch im frühen Stadium oft hypervaskularisiert

- Mehrphasige Untersuchungen

- Gadolinium

Die Prognose bei HCC und Leberzirrhose ist abhängig vom Tumorstadium und der Leberfunktion

- CLIP-, JSI-, BCLC-Klassifikation

trächtigt erheblich die diagnostische Aussagekraft sämtlicher bildgebender Verfahren. Die Unterscheidung von Regeneratknoten zu hoch differenzierten frühen HCC kann sehr schwierig sein und erfordert die Durchführung mehrerer bildgebender Untersuchungen. In Anlehnung an die EASL-Konsensuskonferenz [5] wird daher die Kombination von KMUS und MDCT für die Diagnostik des HCC empfohlen.

Verdächtige Raumforderungen in einer nichtzirrhotischen Leber sollten in jedem Fall biopsiert werden. Raumforderungen in einer Leberzirrhose mit einer Größe <1 cm sollten engmaschig kontrolliert werden, da die Diagnose eines HCC sowohl mit den bildgebenden Verfahren als auch durch die Histologie bei dieser Tumorgöße vor dem Hintergrund einer Leberzirrhose unsicher erscheint. Eine Raumforderung von 1–2 cm sollte zur histologischen Absicherung der Diagnose auf jeden Fall biopsiert werden. Bei Tumoren >2 cm in einer Leberzirrhose, die sich entweder in 2 bildgebenden Verfahren hypervaskularisiert darstellen oder in einer Bildgebung hypervaskularisiert zur Darstellung kommen und mit einer Erhöhung des AFP >400 ng/ml einhergehen, kann auf eine Biopsie verzichtet werden. In diesen beiden Fällen kann die sichere Diagnose eines HCC auch ohne Histologie gestellt werden [5].

Kontrastmittelultraschall

Sonographisch erscheinen HCC als echoarme oder echoreiche Raumforderungen. In größeren Tumorerden ist eine ► **Mosaikstruktur** charakteristisch. Echoarme Ränder (► **Halos**) können auf eine fibröse Kapselhinweisen. Die Unterscheidung zwischen Regeneratknoten und frühen HCC ist sonographisch ohne Verwendung von Kontrastmittel nicht möglich. HCC sind auch im frühen Tumorstadium oft hypervaskularisiert und können daher durch den Einsatz von Kontrastmitteln von Regeneratknoten besser abgegrenzt werden [3].

Multidetektorcomputer

Hypervaskuläre HCC nehmen Röntgenkontrastmittel rasch auf und sind hierdurch manchmal in späten Phasen der CT-Untersuchung schlecht abgrenzbar. Durch schnelle CT-Techniken kann in der kurzen hepatisch-arteriell dominanten Phase die gesamte Leber untersucht werden, sodass ► **mehrphasige Untersuchungen** möglich sind. Die kontrastmittelverstärkte 3-phasige dynamische Spiral-CT hat eine hohe Sensitivität und zählt zusammen mit der KMUS zu den Standardverfahren in der Diagnostik von HCC [3].

Magnetresonanztomographie

Durch die Einführung von Kontrastmitteln wie ► **Gadolinium** im Rahmen von dynamischen MRT-Untersuchungen oder von eisenhaltigen Kontrastmitteln (z. B. Endorem, Resovist), die vom RES der Leber aufgenommen werden, wurde die Sensitivität und Spezifität des MRT in der Diagnostik von Leber Raumforderungen deutlich verbessert. Die Sensitivität der MRT-Untersuchung in der Diagnostik von HCC bei Patienten mit Leberzirrhosen, scheint mit den Sensitivitäten, die durch KMUS oder MDCT erreicht werden können, vergleichbar zu sein. Die Wahl des geeigneten MRT-Kontrastmittels ist hierbei nicht eindeutig geklärt. Sowohl RES- als auch Gadoliniumderivate erreichen ähnliche Sensitivitäten [3].

Prognose und Klassifikation

Die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit HCC sind Leberversagen und gastrointestinale Blutungen. Die Prognose von Patienten mit HCC und Leberzirrhose ist abhängig vom Tumorstadium und der Leberfunktion. Beide klinischen Parameter müssen daher zur Prognoseabschätzung in die Therapieplanung mit einbezogen werden.

Die UICC-Klassifikation beschreibt die Ausdehnung des Tumors, die Child-Pugh-Klassifikation quantifiziert die Leberfunktionsstörung. Die Okuda-Klassifikation beinhaltet die Tumorgöße (größer oder kleiner als 50% der Leber), Laborwerte für Albumin (größer oder kleiner 3 g/dl) und Bilirubin (größer oder kleiner 3 mg/dl) sowie das Auftreten von Aszites und erfasst daher grob sowohl das Tumorstadium als auch die Leberfunktion. Unterschiedliche Studien zeigten jedoch, dass die neuen, genaueren Klassifikationen (► **CLIP-, JSI-, BCLC-Klassifikation**) hinsichtlich der Vorhersage der Prognose HCC der Okuda-Klassifikation überlegen sind (■ Tab. 1, 2, 3).

Tab. 1 Child-Pugh-Stadien A–C

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	Fehlend	Mäßig	Ausgeprägt
Enzephalopathie	Keine	I–II	III–IV
Serum-Bilirubin	<2 mg/dl <34 µmol/l	2–3 mg/dl 34–51 µmol/l	>3 mg/dl >51 µmol/l
Quick (%)	>70%	40–70%	<40%
Serum-Albumin	>3,5 g/dl	2,8–3,5 g/dl	<2,8 g/dl

Child-Pugh A: 5–6 Punkte; Child-Pugh B: 7–9 Punkte; Child-Pugh C: 10–15 Punkte. AFP α-Fetoprotein

Tab. 2 CLIP-Klassifikation 0–6

Variable	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Child-Pugh-Stadium	A	B	C
HCC-Morphologie	Solitär und ≤50% der Leber	Multilokulär und ≤50% der Leber	Infiltrativ oder >50% der Leber
AFP	<400 ng/ml	≥400 ng/ml	
Pfortaderthrombose	Nein	Ja	

CLIP-Stadium 0: 0 Punkte; CLIP-Stadium 1: 1 Punkt; CLIP-Stadium 2: 2 Punkte, etc.

Tab. 3 BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)-Klassifikation

Stadium	PST	Tumor	Leber
A1	0	Solitär	Keine portale Hypertension und normales Bilirubin
A2	0	Solitär	Portale Hypertension und normales Bilirubin
A3	0	Solitär	Portale Hypertension und abnormales Bilirubin
A4	0	Tumoren ≤3 cm	Child A / B
B	0	Groß, multilokal	Child A / B
C ^a	1–2	Gefäßinfiltration oder extrahepatische Metastasen	Child A / B
D ^b	3–4	Jeder	Child A–C

A und B: alle Kriterien müssen erfüllt sein; C: mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein; ^aPST („performance status“) 1–2 oder Gefäßinfiltration oder extrahepatische Metastasen; ^bPST („performance status“) 3–4 oder Child C.

Therapie

Die Therapie des HCC stellt eine besondere Herausforderung an den behandelnden Arzt dar, da die dem HCC meist zugrundeliegende Leberzirrhose die Therapie erschwert.

Chirurgische Verfahren

Zunächst sollte bei jedem Patienten mit einem neu diagnostizierten HCC geklärt werden, ob der Patient für eine chirurgische Therapie in Frage kommt. Hierzu muss zunächst die genaue Anzahl und Größe der Tumoren durch mindestens 2 bildgebende Verfahren sowie die aktuelle Leberfunktion des Patienten bestimmt werden.

Für die seltenen HCC in nichtzirrhotischen Lebern ist die ► **Leberresektion** die Therapie der Wahl [7]. Bei Patienten ohne Leberzirrhose ist die Resektion von 70 bis maximal 80% des funktionellen Lebergewebes möglich, sodass oft die komplette Entfernung des Tumors gelingt. Nach Resektion eines HCC in nichtzirrhotischer Leber werden Fünfjahresüberlebensraten zwischen 26 und 53% angegeben. Das UICC-Stadium, eine Gefäßinvasion, das Tumorgrading sowie der Residualtumorstatus, sind die wichtigsten Prognosefaktoren nach einer HCC-Resektion.

Die Resektion eines HCC in Zirrhose ist nur indiziert, wenn das HCC und nicht die Leberzirrhose selbst prognosebestimmend ist. Zeigt sich eine signifikante Einschränkung der Lebersyntheseleistung bzw. ergeben sich Zeichen für eine portale Hypertension, sollte von einer chirurgischen Resektion eher Abstand genommen werden und der Patient für eine mögliche Lebertransplantation eva-

► Leberresektion

Die wichtigsten Prognoseparameter nach Resektion sind UICC-Stadium, Gefäßinvasion, Grading und Residualtumorstatus

Onkologisch wie funktionell ist die Lebertransplantation die optimale Therapie

► Milan-Kriterien

► UCSF-Kriterien

► Leberlebenspende

Die perkutanen regionalen Verfahren sind kurative Optionen für kleine Tumoren mit einer begrenzten Anzahl von Tumorherden

Die Indikation zur PEI oder RFA bei Tumoren >5 cm ist nicht gesichert

Die TACE wird häufig für große HCC eingesetzt, die weder reseziert noch mit RFA oder PEI behandelt werden können

► Lebensverlängerung

luiert werden. Unter onkologischen und funktionellen Gesichtspunkten stellt die Lebertransplantation die optimale Therapie für das HCC dar, da neben dem Tumor auch die zugrundeliegende Leberzirrhose beseitigt wird. Darüber hinaus wird durch die Transplantation die Entstehung von weiteren Tumoren in der präkanzerösen Leberzirrhose verhindert.

Es besteht zurzeit eine klare Indikation zur Lebertransplantation bei Patienten mit Leberzirrhose und solitären HCC <5 cm oder bei maximal drei HCC bis jeweils 3 cm (► **Milan-Kriterien**, s. ► **Tab. 4**). Unter Beachtung dieser Kriterien ist es mittlerweile möglich, Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 70% für Patienten mit HCC zu erzielen und somit ähnlich gute Ergebnisse wie bei der Transplantation von benignen Lebererkrankungen zu erreichen.

Aktuelle Arbeiten deuten sogar darauf hin, dass eine Ausweitung dieser Kriterien sinnvoll sein könnte. So konnten nach Transplantation bei solitären HCC bis zu 6,5 cm oder maximal drei HCC bis zu 4,5 cm und einem Gesamtdurchmesser kleiner 8 cm (► **UCSF-Kriterien**, University of California at San Francisco) vergleichbare oder nur wenig schlechtere Überlebensraten wie mit den Milan-Kriterien erreicht werden.

Wesentliche Nachteile der Lebertransplantation sind die lebenslange Immunsuppression sowie der bestehende Organmangel. Eine mögliche Alternative kann hier die ► **Leberlebenspende** darstellen. Eine Steigerung der Transplantationszahlen beim HCC durch eine Indikationserweiterung wird zurzeit nur unter Ausnutzung der Leberlebenspende zu erreichen sein. Die Lebenspende garantiert zudem eine zeitnahe Transplantation nach der Diagnosestellung.

Es gibt zurzeit keine Indikation für eine adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion, perkutaner Therapie (s. unten) oder Lebertransplantation.

Perkutane Verfahren

Die Therapie erfolgt durch die Injektion chemischer Substanzen wie Alkohol oder Essigsäure oder durch das Einführen einer Sonde in den Tumor, die mittels Radiofrequenz, Mikrowelle oder Laser das Tumorgewebe zerstört [12]. Die perkutanen regionalen Therapieverfahren stellen kurative Behandlungsoptionen für kleine Tumoren mit einer begrenzten Anzahl von Tumorherden dar.

Alkoholinjektion (PEI) und Radiofrequenzablation (RFA) sind bei ausgewählten Patienten mit maximal 3 Tumorherden, die je einem maximalen Durchmesser von 3 cm besitzen, sicher und effektiv. In diesem Tumorstadium ist mit einer kompletten Ablation bei etwa 80% der Patienten zu rechnen. Das Fünfjahresüberleben liegt hierbei zwischen 40 und 70%. Bei größeren Tumoren zwischen 3 und 5 cm wird eine komplette Remission bei etwa nur 50% der Patienten erreicht. Die Indikation zur PEI oder RFA bei Tumoren >5 cm ist nicht gesichert.

Die Effizienz von PEI und RFA wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien verglichen. In allen Studien führte die RFA zu weniger Lokalrezidiven mit einer Zweijahreslokalrezidivrate von 2–18% vs. 11–45% nach PEI. Das Gesamtüberleben war nach RFA in einer Studie signifikant besser als nach PEI. In zwei Studien wurde auch die chirurgische Resektion mit RFA verglichen, wobei sich eine vergleichbare Effektivität zeigte [12].

Transarterielle Chemoembolisation

HCC sind in der Regel hypervaskularisiert und werden vorwiegend durch Äste der A. hepatica versorgt. Dies ist die rationale Grundlage zur Durchführung von regionalen, intraarteriellen Therapieverfahren. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wird häufig zur Therapie großer HCC eingesetzt, die weder reseziert noch mit RFA oder PEI behandelt werden können. Bei diesen Tumoren kann durch die TACE eine Ansprechrates von 15–55% erreicht werden. Absolute Kontraindikationen für eine TACE sind eine totale Pfortaderthrombose, extrahepatische Metastasen, eine klinisch fortgeschrittene Lebererkrankung (Child-Pugh C) sowie ein Okuda-Stadium III.

Ob die hohe Ansprechrates der TACE auch ein signifikant längeres Überleben bedingt, war lange unklar. Zwei große Metaanalyse zeigten zwar eine signifikante ► **Lebensverlängerung**, aber insgesamt war der klinische Nutzen der TACE bei Patienten mit HCC gering [6, 9]. In aktuelleren rando-

Tab. 4 Milan-Kriterien

1 Tumor ≤5 cm maximaler Durchmesser
oder
Höchstens 3 Tumoren mit einem maximalen Durchmesser ≤3 cm

misierten Studien konnte ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine TACE vor allem durch Einschluss von Patienten mit guter oder nur geringfügig eingeschränkter Leberfunktion erzielt werden [10, 11]. Der Therapieerfolg der TACE hängt daher entscheidend von der Auswahl von Patienten mit guter Leberfunktion ab (Leberzirrhose Child A). Der Haupteffekt der TACE liegt wahrscheinlich in der ► **Gefäßokklusion** begründet, die Wahl des Chemotherapeutikums (Doxorubicin, Epirubicin, Cisplatin oder Mitomycin) und des Okklusionsmaterials sind für den Therapieerfolg weniger entscheidend. Weitere spezielle transarterielle Interventionen, die zunehmend in Deutschland Anwendung finden, sind die intraarterielle ^{131}I -Lipiodol-Therapie sowie die intraarterielle Injektion von ^{90}Y -Mikrosphären, die als selektive interne Strahlentherapien wirken.

Kombinierte Chemoembolisation und PEI

Die hohe Remissionsrate der Chemoembolisation kann im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie für große solitäre HCC genutzt werden. Sowohl durch Chemoembolisationen als auch durch Ethanolinjektion alleine ist eine komplette Zerstörung von Tumorherden >5 cm in der Regel nicht möglich. Histologische Untersuchungen zeigten nach Chemoembolisationen solcher Tumoren jedoch oft große Nekroseareale und einen sekundären Umbau mit Rückbildungen von Tumorsepten. Eine Ethanolinjektion in solche vorbehandelten HCC ist möglicherweise aufgrund der verbesserten Ethanol-diffusion effektiver und die Tumorverkleinerung nach TACE erleichtert auch die Therapie mit einer RFA. Es liegen mehrere kleine Studien vor, die den Wert dieses ► **multimodalen Vorgehens** bei Patienten mit großen Tumorherden zeigen [2].

Systemische Therapien

Die systemische Chemotherapie ist keine Option für Patienten mit HCC, da HCC chemotherapie-resistent sind und die Patienten aufgrund der Leberzirrhose eine systemische Chemotherapie oft schlecht vertragen. Eine interessante Option stellen hingegen die neuen, besser verträglichen zielgerichteten onkologischen Therapien dar. Zielgerichtete Therapien erreichen nur vernachlässigbare Remissionsraten bei Patienten mit HCC. Die primären Therapieziele mit diesem neuen Ansatz sollte daher die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei guter Lebensqualität der Patienten sein.

In einigen Phase-II-Studien wurde in den letzten 3 Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EGFR-Antagonisten, VEGF-Antagonisten und Multikinaseinhibitoren untersucht [1]. Vor allem Substanzen mit einer antiangiogenetischen Wirkung führten zu hohen progressionsfreien Überlebenszeiten (■ **Tab. 5**).

Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie (► **SHARP-Studie**) zur zielgerichteten Therapie des HCC wurde kürzlich auf dem Amerikanischen Krebskongress (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) vorgestellt [8]. Primäre Zielkriterien der Studie waren die mittlere Überlebenszeit und die mittlere Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression. Von 902 untersuchten Patienten wurden 602 in die Studie aufgenommen und in die beiden Arme der Studie (► **Sorafenib** 400 mg p.o. 2-mal täglich (n=299) vs. Placebo (n=303)) randomisiert. Die Patienten mit HCC kamen überwiegend aus dem europäischen Raum und hatten maximal eine Child-A-Leberzirrhose. Es handelte sich überwiegend um fortgeschrittene HCC [Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium B/C: Sorafenib 18%/82%; Placebo 17%/83%]. Die Therapie mit Sorafenib verbesserte das mittlere Überleben von 7,9 auf 10,7 Monate (HR 0,69, 95%-KI 0,55–0,88; p=0,00058) und die Zeit bis zur Tumorprogression von 2,8 auf 5,5 Monate (HR 0,58, 95%-KI 0,44–0,74, p=0,000007). Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression war in beiden Armen nicht unterschiedlich.

Die Therapie wurde bei den Patienten mit Child-A-Leberzirrhose relativ gut vertragen. Als häufigste Grad-3/4-Toxizität traten Diarrhöen (Sorafenib 8%, Placebo 2%) und Hand-Fuß-Hauttoxizitäten (Sorafenib 8%, Placebo <1%) auf. Die Rate an Blutungen und an „serious adverse events“ war in beiden Armen nicht unterschiedlich. Es handelt sich um die erste große Phase-III-Studie, die eine signifikante Verbesserung des Überlebens von Patienten mit HCC durch eine systemische Therapie zeigen konnte. Die gute Verträglichkeit der Therapie in der Studie spricht auch für den Einsatz von Sorafenib bei Patienten mit HCC und Child-A-Leberzirrhose.

Die Ergebnisse der SHARP-Studie führten zur Zulassung von Sorafenib in der systemischen Therapie des HCC. Zukünftige Studien werden sich jetzt den Kombinationen von zielgerichteten The-

Der Erfolg der TACE hängt entscheidend von der Auswahl der Patienten mit guter Leberfunktion ab

► Gefäßokklusion

Nach Chemoembolisationen zeigen sich oft große Nekroseareale und ein sekundärer Umbau mit Rückbildungen von Tumorsepten

► Multimodales Vorgehen

Vor allem antiangiogenetische Substanzen führten zu hohen progressionsfreien Überlebenszeiten

► SHARP-Studie

► Sorafenib

Häufigste Grad-3/4-Toxizitäten waren Diarrhöen und Hand-Fuß-Hauttoxizitäten

Tab. 5 Klinische Studien zur zielgerichteten Therapie des HCC

Autor	Protokoll	(n)	RR (%)	PFÜ (Monate)	PFS bei 6 M (%)	MÜ (Monate)
Anti-EGFR						
O'Dwyer 2006	Gefitinib	31	3,2	2,3	NA	NA
Ramanathan 2006	Lapatinib	37	5	2,3	NA	6,2
Philip 2005	Erlotinib	38	9	3,2	32	13
Grünwald 2007	Cetuximab	27	0	2,0	22,2	NA
Louafi 2007	GemOx + Cetux	37	24	4,5	40	9,2
Antiangiogenese						
Kanai 2006	TSU-68	15	6	NA	NA	NA
Schwartz 2006	Bevacizumab	30	10	6,5	NA	NA
Malka 2007	Bevacizumab	24	12,5	3,5	17	NA
Zhu 2006	GemOx-Beva	33	20	5,3	48	9,6
Sun 2007	CapOx + Beva	30	13,3	4,5	45	10,6
Multikinaseinhibitoren						
Abou-Alfa 2004	Sorafenib	137	5	5,6	37	9,5
Llovet 2007	Sorafenib	299 ^a	2,3	5,5	NA	10,7
Zhu 2007	Sunitinib	26	3,8	4,1	35	11,6
Faiver 2007	Sunitinib	37	2,7	5,2	35	11,2
Multitarget-Ansatz						
Thomas 2007	Erlotinib + Beva	29	20,6	8,8	NA	19

^aPhase-III-Studie. RR Resektionsrate; PFÜ progressionsfreies Überleben; PFS bei 6 M progressionsfreie Überlebensrate bei 6 Monaten; MÜ mittleres Überleben.

rapien und der Frage der multimodalen HCC-Therapie mit Sorafenib (adjuvant nach TACE, RFA, Resektion und LTX) zuzuwenden. Eine Zusammenfassung der Therapieergebnisse der zielgerichteten Therapien zeigt **Tab. 5**.

Fazit für die Praxis

Ungefähr 5% der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein HCC. Daher sollte bei Patienten mit viraler oder nutritiv toxischer Child-A/B-Leberzirrhose eine Vorsorgeuntersuchung mit AFP-Bestimmungen und Ultraschall in 6-monatigen Abständen durchgeführt werden.

Die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung („contrast enhanced ultrasonography“, CEUS, auch: KMUS) ist die Standardmethode in der bildgebenden Diagnose des HCC. Aufgrund des schwierigen Tumorstagings sollte die CEUS durch eine zweite Bildgebung (CT oder MRT) ergänzt werden.

Die Therapie des HCC richtet sich nach dem Tumorstadium und der Grad der Leberzirrhose. Patienten mit Leberzirrhose und wenig fortgeschrittenen Tumoren, die nicht das Gefäßsystem infiltrieren, sollten einer Lebertransplantation zugeführt werden. Als potenziell kurative Alternative steht für diese Patientengruppe auch eine perkutane Tumorablation zur Verfügung. Die Chemoembolisation verlängert das Überleben der Patienten mit guter Leberfunktion und disseminierten Tumoren, die das Gefäßsystem nicht infiltrieren. Für fortgeschrittene HCC steht seit diesem Jahr eine Systemtherapie mit Sorafenib zur Verfügung, die das Überleben von Patienten mit Child-A-Zirrhose in einer Phase-III-Studie verlängern konnte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Kubicka



Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
kubicka.stefan@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Zhu AX (2008) Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 15; 112(2): 250–259
2. Becker G, Soezgen T, Olschewski M et al. (2005) Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11: 6104–6109
3. Boozari B, Lotz J, Galanski M, Gebel M (2007) Diagnostic imaging of liver tumours. Current status. *Internist (Berl)* 48: 8, 10–12, 14–16, 18–20
4. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M (2005) Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 9: 191–211
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. (2001) EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 35: 421–430
6. Cammà C, Schepis F, Orlando A et al. (2002) Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224: 47–54
7. Lang H, Broelsch CE (2007) Liver resection and transplantation for hepatic tumors. *Internist (Berl)* 48: 30–39
8. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V et al. (2007) Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol* (meeting abstracts) 25: abstract LBA1
9. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37: 429–442
10. Llovet JM, Real MI, Montaña X et al. (2002) Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734–1739
11. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 1164–1171
12. Spangenberg HC, Mohr L, Blum HE (2007) Regional therapy of liver tumors. *Internist (Berl)* 48: 40–45

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

CME.springer.de
Zertifizierte Fortbildung für Ärzte



Automatische Übermittlung der CME-Punkte an die Ärztekammern

Die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

Dafür benötigen Sie nur die 15-stellige Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN), die viele Ärzte von ihrer Ärztekammer erhalten haben.

Geben Sie diese EFN bei der Registrierung auf CME.springer.de an. Wenn Sie bereits registriert sind, so können Sie Ihre EFN auf CME.springer.de unter dem Punkt

„Meine Daten“ nachtragen. Die elektronische Übermittlung übernimmt CME.springer.de für Sie dann automatisch.

Weitere Informationen zu dieser Initiative der Bundesärztekammer unter www.eiv-fobi.de.

Punkten Sie online!

Bei Fragen hilft Ihnen unser Helpdesk gerne weiter **CME@springer.com**

CME.springer.de

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Das hepatozelluläre Karzinom...

- ☐ nimmt in westlichen Industrienationen deutlich ab.
- ☐ ist ein chemotherapiesensibler Tumor.
- ☐ wird durch eine Angiographie diagnostiziert.
- ☐ entsteht durch chronische Hepatitis B auch ohne Zirrhose.
- ☐ ist weltweit ein seltener Tumor.

Eine zuverlässige Diagnose eines HCC aus einer 3 cm großen Raumforderung der Leber...

- ☐ ist nur histologisch möglich.
- ☐ erfordert keine Histologie, wenn eine AFP-Erhöhung >400 ng/ml vorliegt.
- ☐ erfordert keine Histologie, wenn eine Leberzirrhose und AFP-Erhöhung >400 ng/ml vorliegt.
- ☐ erfordert keine Histologie, wenn eine Leberzirrhose und AFP-Erhöhung >400 ng/ml und eine Hypervaskularisation der Raumforderung in einer Bildgebung vorliegt.
- ☐ erfordert keine Histologie, wenn keine Leberzirrhose, aber eine AFP Erhöhung >400 ng/ml und eine Hypervaskularisation der Raumforderung in einer Bildgebung vorliegt.

Nach den aktuell gültigen Behandlungsleitlinien ergibt sich die Indikation für eine Lebertransplantation bei hepatozellulären Karzinomen...

- ☐ nie.
- ☐ nur bei Leberzirrhose und sehr großen solitären Tumoren (>10 cm).
- ☐ nur bei Leberzirrhose und kleinen solitären Tumoren (≤ 5 cm) oder ≤ 3 Tumoren mit ≤ 3 cm Größe.
- ☐ nur bei Leberzirrhose und unilobulärem Befall der Leber.
- ☐ nur bei Tumoren mit Einbruch in die Pfortader.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinomen auf dem Boden einer Child-A-Leberzirrhose ist Sorafenib...

- ☐ ein Multikinaseinhibitor, der eine hohe Rate an Tumoremmissionen erzielt.
- ☐ ein Antikörper gegen VEGF, der eine Lebensverlängerung erzielt.
- ☐ ein Multikinaseinhibitor, der gegen EGFR und Her2Neu gerichtet ist und eine Lebensverlängerung erzielt.
- ☐ ein Multikinaseinhibitor, der gegen VEGF und RAF gerichtet ist und eine Lebensverlängerung erzielt.
- ☐ ein Antikörper gegen EGFR, der eine hohe Rate an Tumoremmissionen erzielt.

Welche Aussage zu perkutanen Verfahren bzw. der transarteriellen Chemoembolisation trifft zu?

- ☐ Die transarterielle Chemoembolisation führt bei Patienten mit HCC zu relativ hohen Tumorsprechraten, aber der Einfluss auf die Lebensverlängerung ist gering.
- ☐ Die Ethanolinjektion (PEI) ist der Radiofrequenzthermoablation (RFA) überlegen, weil die Tumorrezidivrate nach PEI im Vergleich zur RFA niedriger ist.
- ☐ Tumoren >5 cm Größe stellen eine Kontraindikation für eine transarterielle Chemoembolisation dar.
- ☐ Die Ethanolinjektion (PEI) ist bei Patienten mit Pfortaderthrombose kontraindiziert.
- ☐ Die transarterielle Chemoembolisation ist die Methode der Wahl bei solitären hepatozellulären Karzinomen mit maximal 3 cm Größe.

Ein 55-jähriger Patient mit Leberzirrhose (Child A), einem multilokulären HCC (5 Herde von 2 cm, 2 cm, 3 cm, 3 cm und 7 cm) mit Gefäßeinbruch des Tumors und Pfortaderthrombose, aber ohne extrahepatische Metastasen sollte behandelt werden durch...

- ☐ eine Chemoembolisation und dann PEI oder RFA.
- ☐ Lebertransplantation.
- ☐ systemische Therapie mit Sorafenib.
- ☐ eine PEI oder RFA.
- ☐ eine Chemoembolisation.

Ein 38-jähriger Patient mit Leberzirrhose (Child C), einem multilokulären HCC (2 Herde von 2 cm und 2 cm im linken Leberlappen) ohne Gefäßeinbruch des Tumors und ohne extrahepatische Metastasen sollte behandelt werden durch...

- ☐ eine Chemoembolisation und dann PEI oder RFA.
- ☐ Lebertransplantation.
- ☐ systemische Therapie mit Sorafenib.
- ☐ Resektion der Tumorherde.
- ☐ eine Chemoembolisation.

Ein 40-jähriger Patient ohne Leberzirrhose, einem multilokulären HCC (3 Herde von 2 cm, 2 cm, 3 cm im linken Leberlappen) ohne Gefäßeinbruch des Tumors und ohne extrahepatische Metastasen sollte behandelt werden durch...

- ☐ eine Chemoembolisation und dann PEI oder RFA.
- ☐ Lebertransplantation.
- ☐ systemische Therapie mit Sorafenib.
- ☐ Resektion der Tumorherde.
- ☐ eine Chemoembolisation.

Ein 66-jähriger Patient mit Leberzirrhose (Child B), einem solitären HCC (2 cm im linken Leberlappen) ohne Gefäßeinbruch des Tumors und ohne extrahepatische Metastasen sollte behandelt werden durch...

- ☐ eine Chemoembolisation.
- ☐ Lebertransplantation.
- ☐ systemische Therapie mit Sorafenib.




Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**

- ☐ Resektion der Tumorherde.
- ☐ Radiofrequenzthermoablation (RFA).


Welche Aussage ist richtig?

- ☐ Die dosislimitierende Toxizität von Sorafenib ist die sensorische Neuropathie.
- ☐ Sorafenib führte in Studien zu Grad-3-Hand-Fuß-Haut-Toxizität und Grad-3-Diarrhöen.
- ☐ Therapie der Wahl bei nicht chirurgisch oder interventionell behandelbarem HCC ist die konventionelle systemische Chemotherapie.
- ☐ Die Therapie des HCC mit Sorafenib führt zur Durchbrechung der Chemotherapie-resistenz.
- ☐ Sorafenib wurde bisher nicht zur Therapie des HCC zugelassen.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



CME.springer.de
 Zertifizierte Fortbildung für Ärzte



Abonnenten sammeln kostenlos CME-Punkte

Ihre Fachzeitschrift bietet Ihnen in jeder Ausgabe einen Fortbildungsbeitrag, der mit 3 CME-Punkten zertifiziert ist. Wenn Sie Abonnent sind, ist die Teilnahme auf CME.springer.de für Sie kostenlos.

So einfach geht's:

➤ 1. Registrieren/Anmelden
Bei der ersten Teilnahme registrieren Sie sich bitte auf CME.springer.de mit Ihrer Abonnementnummer. Sie finden diese auf Ihrem gelben Adressticket oben rechts.

➤ 2. Beitrag auswählen
Entscheiden Sie, mit welchem Beitrag Sie als nächstes CME-Punkte sammeln möchten.

➤ 3. Fragen beantworten
Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit mindestens 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden!

➤ 4. CME-Punkte sammeln
Sie erhalten sofort per E-Mail eine Teilnahmebestätigung mit 3 CME-Punkten.

Ob Sie Ihr Wissen auffrischen möchten oder sich auf die Facharztprüfung vorbereiten – mit den CME-Beiträgen von Springer sind Sie immer auf dem neuesten Stand.

CME.springer.de

SOC Haberstr. 7 69126 HD 347 **Abo-nummer**
POST DRUG Beta Inc. **MUSTERFRAU**
 A1173#1234567890#0302 221

Frau
 Dr. Vorname Musterfrau
 Musterstr. 99
 12345 Musterhausen

Hier steht eine Anzeige.

