

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Epidemiologie	2
2.2 Risikofaktoren	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	2
3.1 Vorbeugung (Prävention)	2
3.2 Früherkennung.....	2
4 Klinisches Bild	2
5 Diagnose	2
5.1 HCC-Kriterien in der bildgebenden Diagnostik.....	2
5.2 Histopathologische Beurteilung	2
5.3 Molekularpathologische Untersuchungen	2
5.4 Staging	2
6 Therapie	2
6.1 Grundprinzipien	2
6.2 Lebertransplantation	2
6.3 Primär operatives Vorgehen mit oder ohne neoadjuvante/adjuvante ... Therapie	2
6.4 Lokal ablativ Verfahren als Alternative zur Operation	2
6.4.1 Potentiell kurativer Ansatz	2
6.5 Lokale Therapieverfahren im intermediären Stadium.....	2
6.6 Systemtherapie	2
6.7 Systemische Erstlinientherapie.....	2
6.8 Systemische Zweitlinien- und Nachfolgetherapie	2
7 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen (alphabetisch) ...	2
7.1 Atezolizumab	2
7.2 Apatinib (siehe Rivoceranib).....	2
7.3 Bevacizumab	2
7.4 Cabozantinib.....	2
7.5 Camrelizumab.....	2
7.6 Durvalumab	2
7.7 Entrectinib	2
7.8 Ipilimumab.....	2
7.9 Larotrectinib	2
7.10 Lenvatinib	2
7.11 Nivolumab.....	2
7.12 Ramucirumab	2

7.13 Rivoceranib (vormals: Apatinib).....	2
7.14 Selpercatinib.....	3
7.15 Sorafenib	3
7.16 Tislelizumab	3
7.17 Tremelimumab	3
8 Rehabilitation.....	3
9 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	3
10 Literatur	3
12 Therapie - Protokolle	3
14 Zulassungsstatus in Deutschland	3
16 Anschriften der Verfasser	3
17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	3

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

ICD-10: C22.-

Stand: März 2025

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Sebastian Stintzing, Wolf O. Bechstein, Thomas Berg, Markus Borner, Felix Braun, Irene Esposito, Birgit Grünberger, Klaus Kraywinkel, Volker Kunzmann, Jens Ricke, Marianne Sinn, Arndt Vogel, Henning Wege, Lukas Weiss

1 Zusammenfassung

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) hat sich in den letzten Jahren durch neu zugelassene Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen sehr dynamisch entwickelt. Dadurch ergeben sich neue Fragen zur besten initialen Behandlung, der Sequenztherapie und dem sinnvollen Einsatz lokaler Therapiemöglichkeiten.

Um kurative Behandlungsmöglichkeiten sicher zu evaluieren und eine bestmögliche Therapiesequenz festzulegen, muss daher jeder Patient mit Verdacht auf HCC initial in einem Zentrum mit Lebertransplantationserfahrung vorgestellt werden.

2 Grundlagen

2.1 Epidemiologie

Das HCC ist mit rund 6.000 in den Krebsregistern erfassten Neuerkrankungen pro Jahr der häufigste maligne Tumor der Leber in Deutschland. Rund drei Viertel der Fälle betreffen Männer. Laut Todesursachenstatistik sind in den letzten Jahren etwa 4.300 Sterbefälle pro Jahr auf das HCC zurückzuführen. Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei den Männern zuletzt leicht rückläufig, bei den Frauen dagegen unverändert ([Abbildung 1](#)).

Das mittlere Erkrankungsalter (Median) beträgt bei Männern 71, bei Frauen 74 Jahre. [Abbildung 2](#) zeigt die aktuellen Inzidenzraten in Deutschland nach Alter und Geschlecht.

Das mediane Überleben lag zuletzt (2016-2020) für unter 60-jährige bei 13 Monaten, für 60 bis 74-jährige bei 12 Monaten und für über 75-jährige bei 8 Monaten. Die relativen Überlebensraten, die das beobachtete Überleben in ein Verhältnis zum Überleben in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts setzen, liegen nach 5 Jahren bei 20% und nach 10 Jahren bei 13%. Das relative 5-Jahres-Überleben hat sich damit in den letzten 10 Jahren um etwa 5 Prozentpunkte erhöht.

Abbildung 1: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für das HCC in Deutschland, nach Geschlecht (2010-2020/22, je 100.000 Personen, alter Europastandard)

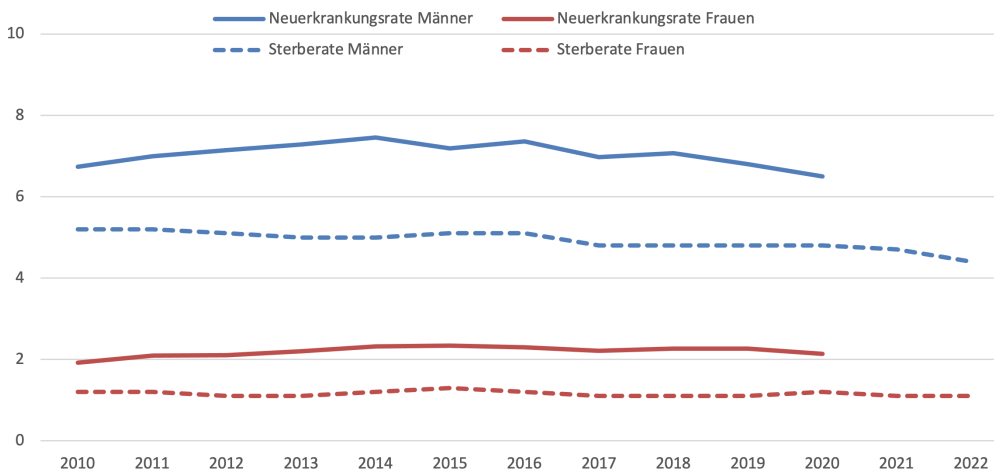


Abbildung 2: Inzidenzraten des HCC nach Alter in Jahren und Geschlecht (Deutschland 2018-2020, je 100.000 Personen)

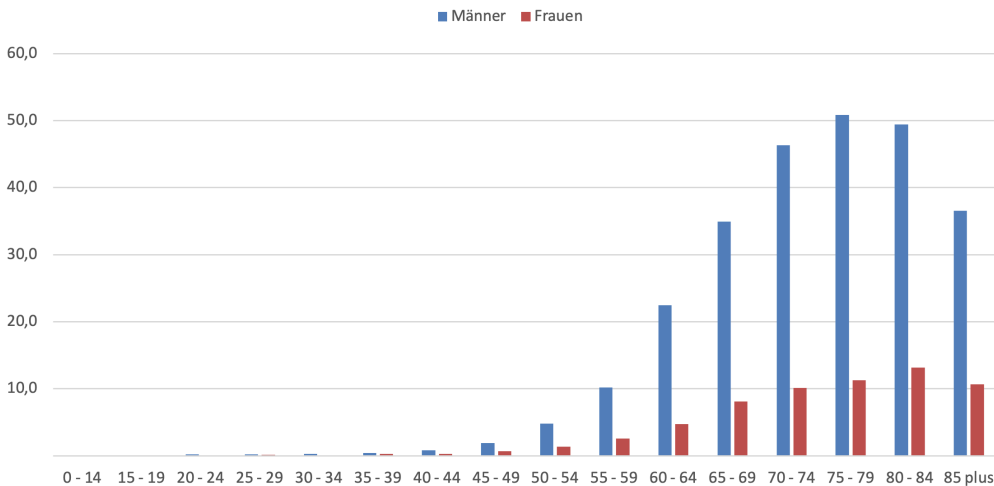
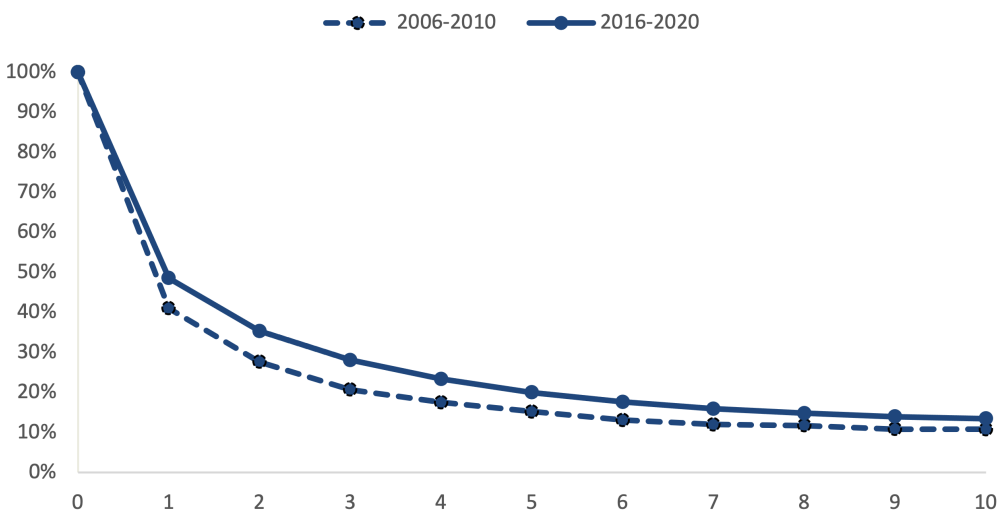


Abbildung 3: Relative Überlebensraten in Deutschland bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines HCC, nach Zeitperiode (Periodenanalyse, ausgewählte Register)



Nach den epidemiologischen Daten von GLOBOCAN wurden 2020 weltweit 905.700 Neudiagnosen von primärem Leberkrebs und 830.200 Todesfälle jährlich registriert [70], wobei hier die Cholangiokarzinome eingeschlossen sind. Die Inzidenz ist global in den letzten Jahren anstei-

gend. Bis zu 80% der globalen Erkrankungsfälle betreffen süd-ostasiatische Länder und Länder des afrikanischen Kontinents südlich der Sahara. Hier spielt die hohe Inzidenz einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion eine entscheidende Rolle.

2.2 Risikofaktoren

Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines HCC gilt die Leberzirrhose, in Deutschland vor allem auf Grund eines übermäßigen Alkoholkonsums und/oder einer chronischen Hepatitis C. Das jährliche Risiko der HCC-Entwicklung bei bestehender Leberzirrhose beträgt 2,5% pro Jahr [12]. Diese Rate variiert jedoch mit der Ursache und beträgt bei Hepatitis B-bedingter Zirrhose 2% und bei Hepatitis C-bedingter Zirrhose 3-8%. Bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (MASLD, bisher als NAFLD bezeichnet) und bei nichtalkoholischer Fettleberhepatitis (MASH, bisher NASH) werden Raten von 0,004% bis 7,6% angegeben [94].

Bei chronischer Hepatitis B bzw. C sowie bei MASLD besteht das Risiko der HCC-Entwicklung auch ohne Zirrhose und liegt bei 0,12% bzw. 1,3%.

Die zugrunde liegenden Risikofaktoren für primäre Leberzellkarzinome sind weltweit stark unterschiedlich [31]. So findet sich Alkoholkonsum als Ursache in Westeuropa bei 32%, in Osteuropa bei 53%, in Nordafrika und im mittleren Osten jedoch nur bei 13% der Betroffenen. In Lateinamerika und in Westafrika dominiert die chronische Hepatitis B mit jeweils 45%, während in Westeuropa, Nordafrika und im mittleren Osten die chronische Hepatitis C mit jeweils 44% und im asiatisch-pazifischen Raum gar mit 55% Hauptursache des HCC ist. MASH und MASLD sind in Europa, aber auch in den USA und China deutlich zunehmend als Auslöser von Leberzirrhose und HCC [61, 94].

Bei Pat. mit Hämochromatose besteht im Vergleich zu Patientinnen und Patienten (Pat.) mit anderen Formen der chronischen Lebererkrankung ein um den Faktor 1,8 erhöhtes HCC-Risiko [28].

Neben ernährungs- und infektionsbedingten Ursachen spielen genetische Polymorphismen in der Keimbahn eine Rolle für das Risiko einer HCC-Entstehung. So sind die Phospholipase-PNPLA3-Variante rs738409 und die TM6SF2-Variante rs58542926 bei Pat. mit alkoholbedingter Leberzirrhose mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert. Ein Polymorphismus im Locus rs2242652(A) der Telomerase-reversen-Transkriptase TERT ist hingegen mit einer relativen Protektion gegen eine HCC-Entwicklung verbunden [87, 12]. Für die Abschätzung des Risikos, dass in einer MASH/MASLD Situation ein HCC entsteht sind verschiedene polygene Risiko-Scores entwickelt worden [8, 52], welche in Abhängigkeit der Genese der Leberschädigung und der jeweils untersuchten Population (asiatisch vs. nicht-asiatisch) die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines HCC aus einer Zirrhose beschrieben können.

Als molekularpathogenetische Treiber der HCC-Entstehung gelten TP53, TERT und die Aktivierung des hepatischen WNT-Signalwegs [74, 87].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung (Prävention)

Entscheidende Maßnahmen zur Reduktion des HCC-Risikos in westeuropäischen Ländern sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Tabelle 1: Wirksame Maßnahmen zur HCC-Prävention

A. Prävention der Zirrhoseentstehung (gesichert präventiv)
• Schutzimpfung gegen Hepatitis B
• Behandlung der Ursachen einer chronischen Lebererkrankung, insbesondere Alkoholkarenz, Gewichtskorrektur bei Adipositas [67]
• Behandlung von Hyperlipidämien mit Statinen, insbesondere bei Vorliegen einer Phospholipase-PNPLA3-Variante rs738409 [79, 75, 84]
• Metformin-Therapie bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus [17, 77]
• Antivirale Behandlung bei chronischer Hepatitis-B- /-C-Infektion mit und ohne HCC, bei Hepatitis B vorzugsweise mit Tenofovir [55]
B. Prävention des HCC (nicht gesichert - retrospektive Daten)
• Niedrig dosiert ASS zusätzlich zu Metformin [76, 77] <ul style="list-style-type: none">◦ Zufuhr von ≥ 3 Tassen koffeinhaltigen Kaffees pro Tag [7, 37]. Bei entkoffeiniertem Kaffee nicht belegt [7]◦ Für grünen Tee ebenfalls nicht belegt [25]

3.2 Früherkennung

Zur Früherkennung eines HCC werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei Pat. mit fortgeschrittener Leberfibrose, wie etwa bei chronischer HCV-Infektion oder MASLD, sowie bei Pat. mit seltenen prädisponierenden hereditären Erkrankungen wie akuter intermittierender Porphyrrie, hereditärer Hämochromatose, Glykogenspeicherkrankheit, Morbus Gaucher oder Tyrosinämie Typ I empfohlen [3].

Bei Pat. mit Leberzirrhose wird ein HCC-Screeningprogramm mit qualifizierter Sonographie \pm AFP-Bestimmung alle 6 Monate empfohlen. Die regelmäßige Bestimmung des AFP-Wertes erscheint sinnvoll, da APF-Werte ≥ 20 ng/mL mit einer Sensitivität von 49-71% und einer Spezifität von 49-86% ein HCC < 5 cm anzeigen [80]. Gleichzeitig zeigte eine retrospektive koreanische Analyse von mehr als 185.000 HCC-Pat., dass die regelmäßige AFP-Bestimmung das Überleben verbesserte [56]. Dieser Effekt war bei Hepatitis B-Erkrankten besonders groß.

Eine randomisierte Studie zeigte eine Verbesserung der Früherkennung von HCC sowie der Operabilität und des Gesamtüberlebens durch Screening [95], die Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse von 59 Studien mit 145.396 Pat. bestätigt [78]. Durch eine strukturierte Vorsorge bei Pat. mit Leberzirrhose konnten fast doppelt so viele Pat. in einem frühen HCC-Stadium (HR 1.83) erkannt und in kurativer Zielsetzung (HR 1,83) behandelt werden. Dies wirkte sich auch auf das Überleben (HR für OS 0,67) signifikant aus [78].

Bei Pat. mit Hämochromatose kann ein HCC auch ohne Zirrhose entstehen, sodass ein Screening empfohlen wird, sobald das Ausmaß der Leberfibrose einen bestimmten Schweregrad (METAVIR F3, Ishak Stadium 4-5) erreicht hat [24].

Einen Sonderfall stellen Pat. mit einer chronischer Hepatitis B und nicht-zirrhotoscher Leber dar. Hier wurde mit dem PAGE-B Score für kaukasische Pat. ein Prognostikator validiert [57] (Tabelle 2). Ein PAGE-B Score von <10 hatte dabei einen negativen Vorhersagewert für das Auftreten eines HCC in den nächsten 5 Jahre von 99%. Für Pat. mit HBsAg positiver Hepatitis B mit Zirrhose empfehlen die AASLD-Leitlinien eine Ultraschall- und AFP-Untersuchung alle 6 Monate.

Tabelle 2: PAGE-B Score-Berechnung (nach [57])

Alter in Jahren (Punkte)		Geschlecht (Punkte)		Thrombozytenwert (Punkte)	
16-29	0	weiblich	0	>200/nl	0
30-39	2	männlich	6	100-199/nl	6
40-49	4			<100/nl	9
50-59	6				
60-69	8				
>70	10				

4 Klinisches Bild

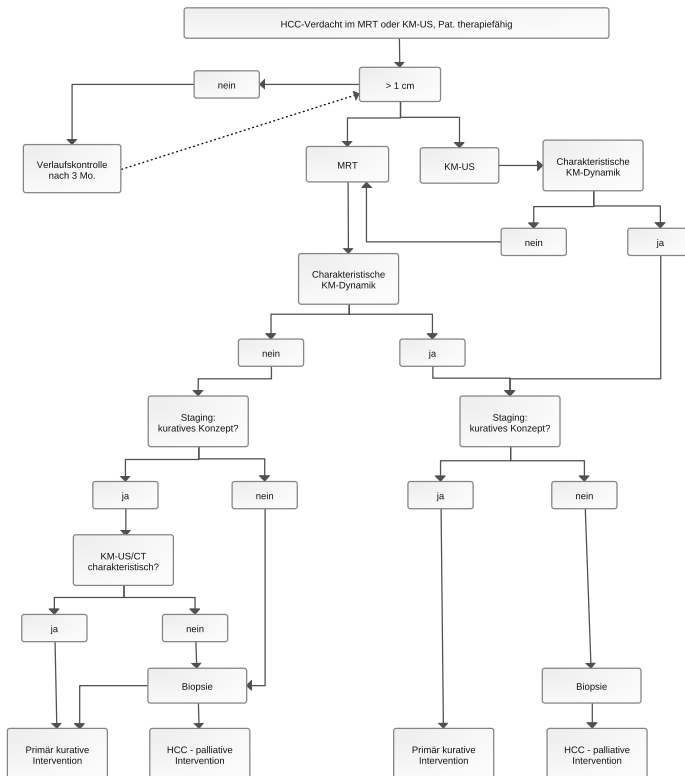
Im Frühstadium eines HCC, in dem eine kurative Therapieoption besteht, zeigen die Pat. meist keine spezifischen Symptome. In entwickelten Gesundheitssystemen wird deshalb die Diagnose typischerweise im Rahmen der empfohlenen Surveillance bei Zirrhose oder anderer schwerer chronischer Lebererkrankung gestellt. Klinische Zeichen bei fortgeschrittener Erkrankung sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Mögliche klinische Zeichen eines fortgeschrittenen HCC

• Druckschmerz im Oberbauch
• Tastbare Schwellung unter dem rechten Rippenbogen
• Appetitlosigkeit, Übelkeit oder erhöhte Körpertemperatur ungeklärter Ursache
• Schwäche, Leistungsminderung
• Ungewollte Gewichtsabnahme
• Zunehmender Ikterus und Juckreiz
• Zunahme des Bauchumfangs durch Aszites (bereits fortgeschrittene Zirrhose, Pfortaderinfiltration)

5 Diagnose

Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei HCC-Verdacht (abgeglichen mit [3])



Legende:

MRT = Kernspintomographie; KM-US = kontrastmittelgestützte Sonographie; CT = Computertomographie

Zur Diagnosesicherung eines hepatozellulären Karzinoms stehen die **Bildgebung** mit pathognomonischen Befunden und die **histopathologische** Untersuchung zur Verfügung (Abbildung 4). Eine histologische Sicherung ist in jedem Fall erforderlich vor Beginn einer palliativen Therapie sowie auch in der potentiell kurativen Situation, wenn das Kontrastmittelverhalten in zwei unabhängigen Bildgebungen unklar bleibt [87]. Wird ein primär operatives Therapiekonzept in kurativer Intention beschlossen, kann die histopathologische Sicherung am resezierten Tumorgewebe erfolgen. Für Pat., welche für eine Lebertransplantation geeignet sind, werden die LI-RADS-Kriterien bevorzugt und nur bei unklaren Befunden (LR3 oder LR4) sollte eine Biopsie zum Ausschluss eines Mischtumors (HCC/CCC) erfolgen [73]. Bei Pat. mit HCC-Verdacht, bei denen keine Leberzirrhose vorliegt, ist eine histopathologische Sicherung erforderlich [31].

5.1 HCC-Kriterien in der bildgebenden Diagnostik

Diagnostische Kategorien der Diagnosesicherung durch **Bildgebung** mittels dynamischer MRT nach dem Liver Imaging and Reporting System (LI-RADS) umfassen die Tumorgöße, die Kontrastmitteldynamik (arterielle und Auswaschphase), das Kapsel-Enhancement und die Wachstumsdynamik ($\geq 50\%$ Zunahme in ≤ 6 Monaten, $\geq 100\%$ Zunahme in > 6 Monaten, neue Raumforderung ≥ 10 mm). Diese Kriterien resultieren in den LI-RADS-Kategorien [38], welche aktuell in der revidierten Fassung (revised LI-RADS oder rLI-RADS angewendet werden [34].

Trotz der hohen diagnostischen Treffsicherheit ergeben sich jedoch ca. 9% falsch-negative Beurteilungen bei alleiniger bildgebender Diagnostik [18], so dass insbesondere in der palliativen Situation eine histologische Sicherung empfohlen wird.

5.2 Histopathologische Beurteilung

Die histopathologische Typisierung des HCC soll sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation (zuletzt von 2019) richten [51], wofür eine Biopsie erforderlich ist. Die Diagnose erfolgt anhand definierter histomorphologischer Kriterien der hepatozellulärer Differenzierung (trabekuläres Wachstum, Galleproduktion, mittelgroße bis große Zellen mit runden Kernen und prominenten Nukleolen) und der Malignität (Architekturstörung mit Reduktion des Retikulinfasergerüsts, nukleäre Atypien, vaskuläre Invasion). Spezielle Subtypen (steatohepatitisch, klarzellig, makrotrabekulär, szirrhös, neutrophilenreich, lymphozytenreich, chromophob, fibrolamellär) können anhand der charakteristischen Morphologie, teilweise der molekularen Veränderungen (beispielsweise *DNAJB1-PRKACA*-Fusion beim fibrolamellären HCC) und des Aspektes des nicht-tumörösen Leberparenchyms identifiziert werden. Die immunhistochemische Expression von Arginase-1 und HepPar1 ist hilfreich in der Unterscheidung von nicht hepatozellulären Tumoren, beispielsweise Metastasen, und in der Bestimmung der Liniendifferenzierung bei kombinierten HCC-Cholangiokarzinomen. Besonders herausfordernd in der Biopsie ist die Unterscheidung des hochdifferenzierten HCC von gutartigen, präinvasiven und frühen hepatozellulären Läsionen. Dazu gehören die fokale noduläre Hyperplasie (FNH), das hepatozelluläre Adenom, die dysplastischen Knoten, das frühe HCC (<2 cm Durchmesser, hochdifferenziert, nicht umkapselt) und das kleine, progrediente HCC, bei dem intra- und extrahepatische Metastasen auftreten können [35]. Hierbei kann ein immunhistochemisches Panel mit den Antikörpern Glypican-3, HSP70 und Glutaminsynthetase hilfreich sein [87]. Bei Positivität von ≥ 2 dieser Marker besteht eine Spezifität von 100% für die HCC-Diagnose [22, 82]. Der Nachweis von Mutationen in *hTERT*-Promotor unterstützt ebenfalls die HCC-Diagnose.

Der histopathologische Befund eines Resektats oder Explantats soll die Ausdehnung des Tumors (Staging) gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation, seinen Typ und Differenzierungsgrad (Grading) und die Frage des Tumorgewebnachsweises am Resektatrand (R-Klassifikation) enthalten. Für eine standardisierte Befundung ist das Template der International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) zu empfehlen [58]. Das Grading hat eine prognostische Relevanz nach Resektion und Transplantation; ein dreistufiges System wird derzeit empfohlen.

5.3 Molekularpathologische Untersuchungen

Zur Behandlung des HCC ist aktuell (noch) keine molekulare Testung notwendig. Allerdings können molekularpathologische Methoden zur Bestimmung der Entität und Dignität zum Einsatz kommen. Die molekulare Testung zur Identifikation eventueller therapeutischer Zielstrukturen ist beim kurativ behandelbaren HCC kein Standard, kann aber als individueller Heilversuch oder für den Einschluss in Therapiestudien sinnvoll sein. Mögliche Angriffspunkte molekular zielgerichteter systemischer Therapien sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Zur Unterstützung der Tumortypisierung und Dignitätsbestimmung von hepatozellulären Tumoren können molekularpathologische Methoden zum Einsatz kommen.

- Bei Untersuchungen an zellfreier DNA aus dem zirkulierenden Blut konnten in 92,2% molekulare Alterationen, und in 37% mögliche therapeutische Zielstrukturen (*TSC1/2* 18%, *BRCA1/2* 8% und *PIK3CA* 8%) nachgewiesen werden [19].
- Ein spezifisches Fusionstranskript (*DNAJB1-PRKACA*) ist pathognomonisch für ein fibrolamelläres HCC und wird auch als Angriffspunkt für eine molekular zielgerichtete Therapie evaluiert [4].

In der Regel findet sich bei molekularen Sequenzierungsverfahren beim HCC typischerweise eine niedrige bis mäßig erhöhte Tumormutationslast (TMB) mit durchschnittlich 2,9 Mut/Megabase, entsprechend etwa 40-60 kodierenden somatischen Mutationen. Rekurrente genetische

Alterationen betreffen *TERT*-Promotormutationen (50–60%), *TP53*-Alterationen (20–40%), *CTNNB1*-Mutationen (15–40%) und *ARID1A*-Mutationen (10–20%) [87].

Die Aktivierung onkogener Signalwege (*Wnt-TGFβ*, *PI3K-AKT-mTOR*, *RAS-MAPK*, *MET*-Überexpression, *IGF*) ist häufig nachweisbar; ebenso eine *FGF19/FGFR4*-Überexpression [43] und erlaubt potentiell den zielgerichteten Einsatz von *FGFR4*-Inhibitoren.

Die Bestimmung des MSI/MMR-Status, der Tumormutationslast (TMB) oder der PD-L1-Expression sind für die Diagnostik des HCC bislang nicht als Routineparameter für die Primärdiagnostik etabliert. Der Einsatz immuntherapeutischer Behandlungsverfahren wird bislang nicht nach diesen Befunden stratifiziert (siehe Kapitel 6 Therapie). Die routinemäßige Untersuchung auf *NTRK*-Fusionen ist für die Primärdiagnostik ebenfalls nicht indiziert. Die Untersuchung dieser molekularpathologischen Alterationen kann aber im Kontext der Entscheidung über eine systemische Therapie nach Ausschöpfung der gesicherten Standardoptionen indiziert sein. Bei Vorliegen einer (sehr seltenen) *NTRK*-Fusion oder einer TMB > 10 Mutationen/Megabase kann auf bestehende tumoragnostische Zulassungen von Entrectinib oder Larotrectinib bzw. Pembrolizumab Bezug genommen werden.

Die Testung auf Keimbahnmutationen wird bislang nicht regulär empfohlen (NCCN 4.2024).

Tabelle 4: Mögliche Angriffspunkte für molekular zielgerichtete Therapien (modifiziert nach [54])

Extrazelluläre Domäne	VEGF	PDGF	FGF	EGF	IGF	SCF	HGF	Angiopoetin	FL	GDNF
Rezeptor/Signalweg	VEGFR	PDGFR	FGFR	EGFR	IR	c-KIT	c-MET	Tie-2	FLT3	RET
Medikamente	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Ramucirumab Sunitinib Brivanib Vandetanib Nintedanib Donafenib Dovitinib Linifanib	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Sunitinib Linifanib Nintedanib Dovitinib Donafenib	Lenvatinib Regorafenib Brivanib Nintedanib Dovitinib Fisogatinib	Erlotinib Vandetanib	Cixutumumab	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Sunitinib Donafenib	Cabozantinib Tivantinib Tepotinib Capmatinib Foretinib Emibetuzumab	Regorafenib Trebantinib	Sorafenib Sunitinib Cabozantinib	Sorafenib Lenvatinib Regorafenib Cabozantinib Sunitinib Vandetanib Donafenib

5.4 Staging

Das Staging eines HCCs soll ein kontrastmittelverstärktes CT des Thorax und des Abdomens beinhalten. Falls das kontrastverstärkte MRT das gesamte Abdomen diagnostisch abdeckt, soll lediglich eine native CT-Thorax ergänzt werden. Bezüglich der bildmorphologischen Tumoraspekte sollen bildgebende Analyseverfahren verwendet werden, die die Vaskularität berücksichtigen [3]. Für die Abklärung einer eventuellen Gefäßinfiltration, welche einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt, wird ein mit Gadobutrol (Gadovist®) durchgeführtes kontrastmittelverstärktes MRT empfohlen. Im weiteren Verlauf wird ein leberspezifisches Kontrastmittel präferiert.

Das Staging dient der Festlegung der TNM-Formel, der daraus resultierenden Stadienzuordnung (aktuell gemäß AJCC 8th edition 2017), der Festlegung des Grading und des Fibrosegrades sowie der Ermittlung des BCLC-Stadiums nach den Barcelona-Kriterien [68] (Tabelle 5). Zur Beurteilung der Therapiemöglichkeiten ist die Festlegung der hepatischen Funktionsreserve bei

Leberzirrhose nach dem Child-Pugh-Score erforderlich [62] (Tabelle 6). Die alleinige Fokussierung auf das BCLC-Stadium spiegelt bei der Therapieentscheidung nicht die aktuelle klinische Praxis wider. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung des multidisziplinären Tumorboard des jeweiligen Zentrums bzgl. der für den Pat. passenden Therapie bessere Erfolgsraten haben kann als die alleinige BCLC gesteuerte Entscheidung [33, 47].

Die Indikation zur Lebertransplantation (LTx) besteht bei Ausschluss Makrogefäßinvasion, Ausschluss extrahepatischer Tumormanifestation und grundsätzlicher Eignung zur LTx. Die Zuteilung eines match-MELD durch Standardausnahme [88, 48] erfolgt anhand der Milan-Kriterien [49], wobei Tumoren unter 20 mm reseziert werden sollen und somit Milan-Kriterien durch UNOS T2 ersetzt wurden. Die statische Einteilung dient lediglich der Priorisierung auf der Warteliste.

Es zeigt sich zunehmend, dass die dynamischen Selektionskriterien (biological response, AFP-slope, G3, V+) besser geeignet sind als die statischen.

Tabelle 5: Barcelona-Stadien des HCC (nach [53])

Stadium	Definition
Sehr frühes Stadium (0)	Einzelne Leberläsion ≤ 2 cm Erhaltene Leberfunktion, Allgemeinzustand ECOG 0
Frühes Stadium (A)	Einzelne oder bis zu 3 Leberläsionen, jeweils ≤ 3 cm Erhaltene Leberfunktion, Allgemeinzustand ECOG 0
Intermediäres Stadium (B)	Multiple Leberläsionen Erhaltene Leberfunktion, Allgemeinzustand ECOG 0
Fortgeschrittenes Stadium (C)	Portale Invasion und/oder extrahepatische Ausbreitung Erhaltene Leberfunktion, Allgemeinzustand ECOG 1-2
Terminales Stadium (D)	Jedwede Tumorausbreitung Leberinsuffizienz im Endstadium, Allgemeinzustand ECOG 3-4

Tabelle 6: Child-Pugh Score zur Beschreibung des Grades der Leberfunktionsreserve bei Leberzirrhose (nach [62]).

Klinische/biochemische Parameter	Score-Punkte für zunehmende Abnormität		
	1	2	3
Grad der Enzephalopathie	Keine	1-2	3-4
Aszites	Nicht vorhanden	Leicht	Mäßig
Albumin (g/dL)	Über 3,5	2,8-3,5	Unter 2,8
PTT Sekunden über Norm INR	Weniger als 4 Unter 1,7	4-6 1,7-2,3	Mehr als 6 über 2,3
Bilirubin (mg/dL) - bei primärer biliärer Zirrhose	Unter 2 Unter 4	2-3 4-10	Über 3 Über 10

Legende:

Klasse A = 5-6 Punkte; Klasse B = 7-9 Punkte; Klasse C = 10-15 Punkte

Klasse A: Günstiges Operationsrisiko; Klasse B: Moderat erhöhtes Operationsrisiko; Klasse C: hohes Operationsrisiko

6 Therapie

6.1 Grundprinzipien

Zur Entscheidung über das adäquate Therapieverfahren sollen alle Pat. mit HCC in einer interdisziplinären Tumorkonferenz eines Zentrums mit Assoziation zu einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Hier ist die Teilnahme fachkompetenter Vertreter(innen) aus den Disziplinen Radiologie (diagnostisch und interventionell), Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Pathologie, Gastroenterologie/Hepatology, Viszeralchirurgie und Hämatologie/Onkologie erfor-

derlich. Zur korrekten Entscheidung müssen dabei ggf. der histopathologische Befund, der radiologische Befund, der Infektionsstatus (Hepatitis), die Tumorlast (Stadium und TNM-Formel nach UICC), BCLC-Stadium, die aktuellen Leberfunktionsparameter, der AFP-Wert, die Thrombozytenzahl, das Child-Pugh/ALBI-Stadium bei Leberzirrhose und der Allgemeinzustand (Karnofsky oder ECOG) vorliegen.

Bei Pat. mit einer chronischen HBV-Infektion und HCC ist eine leitliniengerechte antivirale Therapie indiziert. Hier sind Tenofovir und Entecavir als Standard etabliert. Die Indikation zur antiviralen Therapie gilt auch für Pat. mit einer chronischen HCV-Infektion und HCC, hier ggf. angepasst an den HCV-Genotyp und den entsprechenden Zulassungsstatus, wobei hier der Benefit bei Pat. mit weit fortgeschrittenem und nicht kurativ behandelbarem HCC noch nicht belegt ist [59]. In der kurativ intendierten Behandlung ist durch antivirale Therapie der HCV-Infektion eine Verbesserung des Gesamtüberlebens belegt [13].

6.2 Lebertransplantation

Zur primären Entscheidungsfindung bei einem kurativ behandelbaren HCC wird die Einbeziehung eines Zentrums für Lebertransplantationen empfohlen. Dies gilt auch für Pat. mit resektablem HCC; insbesondere aber für Pat. mit nicht resektablem HCC bei Zirrhose innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC A), kann aber auch bei resektablem bzw. grenzwertig resektablem HCC in Zirrhose bei Erfüllung der Mailand-Kriterien [49] erfolgen [3] (siehe [Tabelle 7](#)). Die Indikation und Dringlichkeit zu einer Lebertransplantation muss daher schnellstmöglich in einem Lebertransplantationszentrum getroffen werden. Die Transplantation kann auch außerhalb der UNOS T2-Kriterien indiziert sein (siehe [Tabelle 7](#)). In Deutschland ist bei diesen Tumoren keine Listung mittels „Standard-Exceptions“ (SE)-Kriterien möglich, so dass mit dem jeweiligen Transplantationszentrum andere Möglichkeiten der Listung evaluiert werden müssen (Lebenspende, Listung ohne SE-Kriterien, Zentrumsangebote). Diese gilt insbesondere für Tumore, die sehr gut auf lokale und systemische Therapie angesprochen haben. Die Höhe des AFP-Wertes weist eine Korrelation mit dem Transplantationsergebnis auf [6] und ein AFP > 1.000 ng/ml wird in vielen Ländern als Kontraindikation einer Lebertransplantation betrachtet. Ein Abfall auf < 500 ng/ml durch eine lokale oder systemische Therapie führt zu einer Verbesserung der Prognose nach Transplantation [50].

Vergleicht man Pat., welche innerhalb der Mailand-Kriterien eine Lebertransplantation erhalten haben, mit denen, die erst nach einem Downstaging die Mailand-Kriterien erreicht haben, so ist das 10-Jahresüberleben und auch die Rate an Rezidiven vergleichbar (61,5% vs 52,1% bzw. 13,3% vs 20,6%) [81].

Bei einem rezidivfreiem Intervall von mehr als 2 Jahren darf, nach Richtlinie der Bundesärztekammer, ein de-novo HCC angenommen werden, wodurch sich die Indikation für eine LTx ergeben kann.

Nicht indiziert ist die Lebertransplantation bei extrahepatischen HCC-Manifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße.

Wird die Indikation zur Lebertransplantation gestellt, sollte ein Bridging mittels lokaler Ablation (s.u.), chirurgischer Resektion oder transarterieller Embolisation (s.u.) angestrebt werden. Die Indikation zu einer Bridging-Therapie sollte immer in Absprache mit einem Transplantationszentrum getroffen werden.

Außerhalb von Studien sollen Pat. mit HCC nach Lebertransplantation nicht adjuvant systemisch behandelt werden. Die interdisziplinär zu entscheidende Weiterführung einer antiviralen Therapie bei HBV-/HCV-bedingtem HCC (s.o.) bleibt hiervon unbenommen.

Tabelle 7: Kriterien für eine Lebertransplantation bei HCC (S2k-Leitlinie AWMF/DGAV/DGVS, [5])

<ul style="list-style-type: none">• Geeignete Patienten mit Leberzirrhose und einem nicht-resektablen HCC innerhalb der Mailand-Kriterien (BCLC-A/UNOS T2) sollen für eine Lebertransplantation evaluiert werden.
<ul style="list-style-type: none">• Auch bei formal resektablen oder grenzwertig resektablen HCC-Befunden in Zirrhose kann innerhalb der Mailand-Kriterien eine Indikation zur Transplantation bestehen, insbesondere, wenn eine portale Hypertension besteht.
<ul style="list-style-type: none">• Bei Patienten mit HCC ohne bestehende Leberzirrhose sollte nur in Ausnahmefällen eine Lebertransplantation erfolgen.
<ul style="list-style-type: none">• Bei extrahepatischen Tumormanifestationen und/oder einer makrovaskulären Invasion der Lebergefäße soll eine Lebertransplantation nicht durchgeführt werden.
<ul style="list-style-type: none">• Bei einem AFP-Wert > 1.000 ng/ml sollte keine Indikation zur Transplantation ohne neoadjuvante Therapie gestellt werden.
<ul style="list-style-type: none">• Bei AFP-Anstieg auf > 1.000 ng/ml unter Downstaging-/Bridging-Therapie sollte die Transplantation nicht durchgeführt werden.
<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit HCC (BCLC A) innerhalb der Mailand-Kriterien sollen eine Bridging-Therapie erhalten, sofern es die Leberfunktion zulässt
<ul style="list-style-type: none">• Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none">• Vor Beginn einer Bridging-Therapie soll eine Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum erfolgen.

6.3 Primär operatives Vorgehen mit oder ohne neoadjuvante/adjuvante Therapie

Voraussetzung für eine primäre chirurgische Resektion ist die Möglichkeit der R0-Resektion. Zuvor sollte eine portale Hypertension (Splénomegalie, Ösophagusvarizen, Ascites, Thrombopenie), ggf. mittels Bestimmung des Wedgedrucks, ausgeschlossen werden.

Können nicht alle intrahepatischen HCC-Manifestationen R0-reseziert werden, ist prätherapeutisch über die Kombination mit lokal ablativen oder Embolisationsverfahren (s.u.) in kurativer Intention zu entscheiden.

Bei einem singulären HCC-Knoten <2 cm in Leberzirrhose mit funktioneller Resektabilität sollte eine Leberresektion erfolgen. In dieser Konstellation kann aber auch eine Lebertransplantation indiziert sein [5]. Bei Tumoren >2cm sollte eine individuelle Diskussion erfolgen in der die Lage des Tumors, die Tumorbiologie, das Rezidivrisiko und eine eventuelle Lebendspendeoption mit in die Entscheidung einfließen sollen. Die Leberresektion kann offen oder minimalinvasiv durchgeführt werden. Wird die Resektion als Bridging zu einer geplanten Lebertransplantation vorgenommen, sollte sie minimal-invasiv erfolgen.

Wird eine neoadjuvante oder adjuvante Systemtherapie vor/nach R0-Resektion geplant, ist die Einbringung in klinische Studien zu empfehlen. Die aktuelle Datenlage hierzu ist wie folgt:

- Für die adjuvante Therapie konnte erstmals für die Therapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab im randomisierten Vergleich zu alleiniger Nachkontrolle (Phase-III-Studie IMbrave 050) eine signifikante Verbesserung des PFS (primärer Endpunkt) gezeigt werden [64]. Auch wenn die Studie nicht für OS gepowert war, zeigten die reifen OS-Daten [93] keinen Vorteil der Therapie gegenüber der Nachkontrolle, so dass eventuell die Therapie mit Atezolizumab plus Bevacizumab nur als vorgezogene palliative Therapie zu diskutieren ist. Dies sollte im Gespräch mit den Pat. erörtert werden.
- Die neoadjuvante und postoperativ weitergeführte Immuntherapie mit Cemiplimab bei Pat. mit resektablen HCC ist bislang experimentell [46].
- Eine perioperative Systemtherapie mit Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab hat sich als sicher durchführbar erwiesen, histopathologisch wurde nach neoadjuvanter Gabe

bei einzelnen Pat. ein deutliches Ansprechen (major pathological response) dokumentiert [36].

- Bei histopathologischem Nachweis einer Gefäßinfiltration (V1) ist eine Senkung der Rezidivrate (von 55,7% auf 40,1%) durch intraarterielle Chemotherapie mit FOLFOX nachgewiesen worden [41].

6.4 Lokal ablativ Verfahren als Alternative zur Operation

6.4.1 Potentiell kurativer Ansatz

Pat. mit einem primär lokal-ablativen Therapiekonzept haben insgesamt ein kuratives Potenzial von 20-30%, bei kleinen HCC-Einzelherden auch bis 40% (n = 1.571) [20], wobei die perkutane Ablation des HCC mittels Radiofrequenz-Ablation (RFA) oder Mikrowellen-Ablation (MWA) durchgeführt werden soll.

Bei Pat. mit einem HCC von bis zu 3 cm sind die chirurgische Resektion und die Ablation äquivalente Verfahren hinsichtlich der klinischen Ergebnisse. Die Indikation zur primären Thermoablation besteht insbesondere bei HCC \leq 3 cm in für die Resektion ungünstiger Lokalisation oder bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion.

Die Vorteile einer perkutanen MWA sind die geringe damit verbundene Morbidität, insbesondere hinsichtlich anschließender Schmerzsymptomatik, eine kurze Hospitalisierung und die Option der Durchführung unter Sedierung statt Vollnarkose.

Bei Pat. mit einem HCC-Herd $>$ 3 cm und \leq 5 cm bei guter Leberfunktion (Child Pugh A) und gering- oder mäßiggradiger portaler Hypertension soll vor einer Thermoablation eine TACE erfolgen [3].

Eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) kann als Downstaging vor einer geplanten operativen Therapie indiziert sein [9].

6.5 Lokale Therapieverfahren im intermediären Stadium

Im intermediären Stadium sollte bei nicht resektablem HCC zunächst die Indikation für intraarterielle Therapieverfahren geprüft werden. Als lokale Therapieverfahren stehen dabei die TACE und die SIRT zur Verfügung. Wenn bei Pat. durch diese Therapien ein gutes Ansprechen erreicht werden kann, können die Behandlungen bei Pat. mit guter Leberfunktion wiederholt eingesetzt werden [11, 86]. Die Entscheidung dazu soll im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden und sollte nach zwei Behandlungen reevaluiert werden. Die beiden Verfahren wurden in zwei Meta-Analysen als gleichwertig ermittelt [10, 45, 16].

In den 2024 erstmals vorgestellten Ergebnissen der EMERALD-1-Studie zeigte sich bei 616 HCC-Pat. ein signifikanter Vorteil der Kombination von TACE mit Durvalumab und Bevacizumab im Vergleich mit TACE allein hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (HR 0,77, 95% CI 0,61-0,98, $p=0,032$), jedoch bislang ohne Vorteil im Gesamtüberleben [40]. Auch der randomisierte Vergleich von Lenvatinib + Pembrolizumab + TACE vs Placebo + TACE (LEAP-012) ergab bei 480 HCC-Pat. mit Child Pugh A in der Erstlinientherapie einen signifikanten PFS-Vorteil für die Kombinationstherapie (HR 0,66, 95% CI 0,51-0,84; $p=0,0002$), während auch hier noch keine reifen Daten zum Gesamtüberleben vorliegen [44].

6.6 Systemtherapie

Eine systemische medikamentöse Therapie unter Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI; Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib oder Cabozantinib) oder Immuntherapeutika (Atezolizumab,

Durvalumab, Pembrolizumab, Tislelizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Tremelimumab) bzw. anti-angiogenetische Antikörper, Bevacizumab, Ramucirumab, teils in Kombinationstherapien) ist seit Publikation der Ergebnisse der SHARP-Studie [42] als Standard etabliert worden. Während in der SHARP-Studie der Vergleich von Sorafenib mit Placebo erfolgte, wurde in den nachfolgenden Studien der neue Therapieansatz jeweils gegen Sorafenib und/oder Lenvatinib als Kontrollarm verglichen. Ein randomisierter Vergleich mit Placebo erfolgte aus ethischen Gründen nicht mehr, allerdings auch kein randomisierter Vergleich neuerer Therapieverfahren gegeneinander, was die differenzierte Bewertung des Nutzens der zahlreichen neueren Therapieoptionen nicht erlaubt.

Prinzipiell ist bei Pat. bei denen das Lebertransplantationszentrum keine kurative Behandlungsoption sieht, mit einer Zirrhose im Stadium Child-Pugh A eine Behandlung mit Atezolizumab plus Bevacizumab, Durvalumab mit und ohne Tremelimumab sowie mit Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab möglich. Im Stadium Child-Pugh B liegen für Sorafenib Daten aus Beobachtungsstudien vor sowie für Immuncheckpointinhibitoren aus kleineren Phase-2-Studien. In einer Meta-Analyse über bislang publizierte Berichte mit PD1-Antikörpern bei Pat. in diesem Stadium konnte insgesamt ein vertretbares Sicherheitsprofil für die Substanzen bestätigt werden, wenngleich mit höherer assoziierter Morbidität als bei Pat. mit Child Pugh A Leberzirrhose [89]. Dementsprechend kann bei selektierten Pat. mit Child-Pugh B in einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS \leq 1) auch eine systemische Therapie erwogen werden [3]. Bei Pat. mit Zirrhose-Stadium Child-Pugh C ist eine medikamentöse systemische HCC-Therapie nicht indiziert.

Eine Systemtherapie sollte nicht über den Zeitpunkt eines nachgewiesenen Therapieversagens fortgeführt werden, jedoch nach Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz bei entsprechender Indikation auf eine andere Systemtherapie umgestellt werden.

Sollte sich bei Pat. mit primär nicht kurativ angebarem HCC ohne Fernmetastasen ein sehr gutes Ansprechen auf eine systemischen Tumorthherapie zeigen, ist eine erneute Vorstellung im Tumorboard mit der Frage einer sekundären, potentiell kurativen, Therapie zu empfehlen [3].

6.7 Systemische Erstlinientherapie

Die aktuell verfügbaren Studienergebnisse zu den o.g. Substanzen zur **systemischen Erstlinientherapie** bei HCC lassen sich wie folgt zusammenfassen:

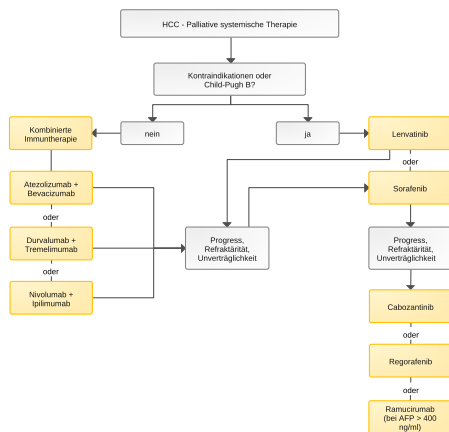
- Sorafenib zeigte im Vergleich zu Placebo eine Ansprechrate von 2,3%, ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 4,9 vs. 4,1 Monaten und ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) von 10,7 vs. 7,9 Monaten (HR 0,69; $p < 0,001$) [42]. In den aktuellen Phase-III Studien in denen Sorafenib als Kontrollarm fungierte, konnte ein Überleben von 13 - 15 Monaten erreicht werden, was wahrscheinlich primär auf den Einsatz Evidenzbasierter Zweitlinientherapien zurückzuführen ist.
- Lenvatinib zeigte im Vergleich zu Sorafenib ein PFS von 7,4 vs. 3,7 Monaten und ein OS von 13,6 vs. 12,3 Monaten (HR 0,92) [39]. Ähnlich wie bei Sorafenib, konnte mit Lenvatinib in aktuelleren Phase-3 Studien ein Überleben von bis zu 20 Monaten erreicht werden.
- Unter der Kombination von Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sorafenib wurde ein Gesamtansprechen von 27,3 vs. 11,9%, ein PFS von 6,8 vs. 4,3 Monaten (HR 0,66; $p < 0,001$) und ein 1-Jahres-OS von 67,2% vs. 54,6% beobachtet [26]. Die längere Nachbeobachtung ergab ein medianes OS von 19,2 vs. 13,4 Mo. (HR 0,65; $p < 0,001$) [69]. Die Ergebnisse konnten auch unter praktischen „Real World“-Bedingungen reproduziert werden [29]. Aufgrund von potentiellen Blutungsnebenwirkungen sollten vor Beginn einer Therapie mit Bevacizumab behandlungsbedürftige Ösophagusvarizen mittels ÖGD ausgeschlossen bzw. mit einer Ligatur versorgt werden.

- Die Kombination von Tremelimumab und Durvalumab („STRIDE“ Schema) (HIMALAYA Studie) vs. Sorafenib ergab eine Ansprechrate von 20,1% vs. 5,1% (für das STRIDE Schema), ein PFS von 3,8 vs 4,1 Mo. (für Sorafenib) (HR 0,90 für STRIDE) und ein OS von 16,4 Mo. vs. 13,8 Mo. (HR 0,76; p=0,0008) [1].
- Die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab (CheckMate-9DW Studie), getestet gegen Lenvatinib oder Sorafenib, zeigte eine Ansprechrate von 36% vs. 13%, ein PFS von 7,5 Mo. vs. 7,5 Mo. (HR 0,72) und ein OS von 23,7 Mo. vs. 20,6 Mo (HR 0,79; p=0,018) [21, 32].
- Im Vergleich der Immuntherapie/TKI-Kombination von Atezolizumab plus Cabozantinib mit Sorafenib zeigte sich in der COSMIC Studie ein signifikant verlängertes PFS von 6,9 vs. 4,3 Mo. (HR 0,63; p= 0,0012), jedoch ein vergleichbares OS von 16,5 vs. 15,5 Mo. (HR 0,90; p=0,44) [91].
- Trotz der Unterschiede in den Studienergebnissen, die in erster Linie auf jeweils studien-spezifischen Selektionsmerkmalen beruhen dürften, zeigen Meta-Analysen keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen geprüften Kombinationstherapien [15, 30].
- In der Studie CARES-310 konnte mit Camrelizumab plus Rivoceranib (vormals Apatinib) gegen Sorafenib ein verbessertes PFS mit 5,6 vs. 3,7 Mo. (HR 0,52; p<0,0001) sowie deutlich längeres OS von 22,1 vs. 15,2 Mo. (HR 0,62; p<0,0001) erreicht werden. Insgesamt war mit dieser Kombination die Therapietoxizität erhöht, ohne dass allerdings ein negativer Einfluss auf die Lebensqualität der Pat. zu beobachten war [63].
- Eine Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor als **Monotherapie** ist nach derzeitiger Datenlage nicht überlegen gegenüber Sorafenib:
 - Durvalumab vs Sorafenib ([1]) – es besteht jedoch eine EMA-Zulassung für Durvalumab als Monotherapie zur HCC-Erstlinienbehandlung.
 - Tislelizumab vs Sorafenib [63]
 - Nivolumab vs Sorafenib [91]
 - Eine Rücknahme der zuvor beschleunigt erfolgten FDA-Zulassung von Nivolumab für diese Indikation erfolgte im Juli 2021.
- Die Kombination von Lenvatinib mit einer TACE hat in einer randomisierten Phase-III-Studie aus China im Vergleich zu Lenvatinib allein eine signifikante OS-Verbesserung (17,8 vs. 11,5 Mo.) und PFS-Verbesserung (10,6 vs 6,4 Mo.) sowie bessere Ansprechrate gemäß mRECIST (54,1% vs. 25,0%) bei Pat. im fortgeschrittenen Stadium gezeigt [60]. Der Einsatz von lokalen Therapien bei BCLC C gilt aber nicht als akzeptierter Standardoption [3] und sollte nur nach interdisziplinärer Diskussion im Tumorboard erfolgen.
- Die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren ist nach den Ergebnissen der CATCH-IT-Studie bei Pat. mit einer HIV-Infektion mit vergleichbarer Effektivität und Sicherheit wie bei HIV-negativen Pat. einsetzbar [23].

Daraus ergibt sich für die **systemische Erstlinientherapie** bei nicht kurativ behandelbaren Pat. im Zirrhose-Stadium Child-Pugh A ohne Kontraindikationen die Empfehlung, hier die Kombination von Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab oder Nivolumab plus Ipilimumab, jeweils bis zur radiologisch nachweisbaren Tumorprogression einzusetzen.

Bei Pat. mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber diesen Substanzen soll primär Lenvatinib oder Sorafenib als Monotherapie eingesetzt werden (siehe [Abbildung 5](#)).

Abbildung 5: Empfohlene Erstlinien- und Folgetherapien bei Pat. mit HCC ohne kurative Behandlungsoptionen



Legende:
 palliative Intention

6.8 Systemische Zweitlinien- und Nachfolgetherapie

Nach Versagen einer systemischen Erstlinientherapie sollte eine Zweitlinientherapie erfolgen. In Phase-3-Studien konnte die Wirksamkeit von Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab nach Versagen einer Therapie mit Sorafenib gezeigt werden. Für Pat., die nicht mit Sorafenib behandelt worden sind, liegen formal bislang keine Phase-3-Daten vor, es wird aber insbesondere bei Pat. mit gut erhaltener Leberfunktion eine Therapie mit den zugelassenen Substanzen empfohlen. Bislang liegen keine randomisierten Vergleiche zwischen den TKIs in dieser Indikation vor.

Es besteht für keines der o.g. Immuntherapeutika (Atezolizumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Nivolumab, Ipilimumab, Tremelimumab) eine Zulassung für die Zweitlinientherapie nach TKI-Versagen. Sollte bei Pat. in der Erstlinie keine Immuntherapie-basierte Therapie erfolgt sein (z.B. auf Grund von relativen Kontraindikationen), kann diese in der Therapiesequenz erwogen werden. Die bislang durchgeführten Studien ergaben die folgenden Resultate:

- In der Checkmate-040-Studie zeigte sich unter der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab nach Sorafenib-Vorbehandlung eine Ansprechrates von etwa 30% [90].
- Pembrolizumab als Monotherapie im randomisierten Vergleich zu Placebo führte zu einem PFS von 3,0 vs 2,8 Mo. und einem OS von 13,9 vs. 10,6 Mo. [27].
- Bei asiatischen Pat. nach Vorbehandlung mit Sorafenib oder einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie führte eine Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Placebo zu einer Ansprechrates von 12,7% vs. 1,3%, einem PFS von 2,6 vs. 2,3 Mo. und einem OS von 14,6 vs. 13,0 Mo. [65].

Der VEGFR2-Inhibitor Ramucirumab ist jedoch als Monotherapie nach Sorafenib-Vorbehandlung für Pat. mit einem AFP-Wert von ≥ 400 ng/ml zugelassen. Während in dieser Indikation bei unselektierten Pat. im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Benefit beobachtet wurde [97], konnte in einer Nachfolgestudie bei Pat. mit einem AFP-Ausgangswert ≥ 400 ng/ml ein signifikanter OS-Vorteil (8,5 vs. 7,3 Mo.) gezeigt werden. Das PFS war mit 2,8 vs. 1,6 Mo. ebenfalls signifikant verlängert [96].

Als TKI stehen (nach Versagen von Sorafenib) Lenvatinib und Cabozantinib, Regorafenib und Ramucirumab (bei AFP ≥ 400 ng/mL) und (nach Versagen von Lenvatinib) Sorafenib und Cabozantinib zur Verfügung (s. [Abbildung 5](#) zur Sequenztherapie). Lenvatinib ist für die Zweitlinientherapie nach Sorafenib-Versagen nicht zugelassen.

Auch für die Zweitlinientherapien gilt generell eine Beschränkung auf Pat. mit einem ausreichenden Allgemeinzustand (ECOG \leq 1) und einem Zirrhose-Stadium Child-Pugh A, nur im selektierten Einzelfall ist eine solche Therapie bei Child-Pugh B zu diskutieren.

Experimentelle Therapieoptionen, die sich aus molekularpathologischen Befunden ableiten lassen, so etwa Dostarlimab bei MSI-H/dMMR, Selpercatinib bei Nachweis einer *RET*-Fusion, Larotrectinib oder Entrectinib bei (extrem seltenem) Nachweis einer *NTRK*-Fusion oder Pembrolizumab bzw. Nivolumab plus Ipilimumab bei erhöhter Tumormutationslast [53], sofern zuvor noch keine Immuncheckpointinhibition eingesetzt wurde, sind Einzelfallentscheidungen außerhalb gesicherter Therapiestandards, die von einem molekularen Tumorboard vorgeschlagen werden können.

7 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen (alphabetisch)

7.1 Atezolizumab

Atezolizumab ist ein gegen PD-L1 gerichteter humanisierter IgG1-Antikörper und gehört zur Wirkstoffklasse der Immuncheckpointinhibitoren. Er ist zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms [27] in Kombination mit Bevacizumab sowie eines breiten Spektrums weiterer maligner Neoplasien zugelassen. Für den Einsatz beim HCC ist dabei kein Nachweis einer PD-L1-Expression gefordert. Wie bei anderen gegen PD1 oder PD-L1 gerichteten Immuncheckpointinhibitoren wurden in klinischen Studien immunvermittelte Nebenwirkungen wie Hepatitis, Pneumonitis, Kolitis, Endokrinopathien oder Hautreaktionen dokumentiert, sowie eine teils ausgeprägte Fatigue. Es besteht das Risiko der Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung. Klinisch bedeutsame pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurden nicht beschrieben, bei vorausgehender Verabreichung immunsupprimierender Medikamente ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Atezolizumab zu erwarten.

7.2 Apatinib (siehe Rivoceranib)

Siehe Kapitel 7.13 Rivoceranib.

7.3 Bevacizumab

Bevacizumab ist ein monoklonaler, antiangiogenetisch wirksamer Antikörper gegen den endothelialen Wachstumsfaktor *VEGF*. Die Fachinformation zu Atezolizumab weist die Zulassung in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinientherapie des HCC aus, während in Fachinformationen zu den verschiedenen Bevacizumab-Präparaten diese Indikation fehlt. Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4), die bei mehr als 5% der Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt. Der im Leitlinientext enthaltene Vermerk zum Blutungsrisiko bei Vorliegen von Ösophagusvarizen ist zu beachten.

Bevacizumab wird im Körper proteolytisch abgebaut. Die Elimination erfolgt weder über die Niere noch über die Leber. Eine relevante pharmakokinetische Beeinflussung der Wirkung von Bevacizumab durch andere Arzneistoffe ist daher unwahrscheinlich. Es wurden Fälle von mikroangiopathischer hämolytischer Anämie bei Pat. unter der Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Sunitinib berichtet, auf die auch in der Fachinformation von Bevacizumab hingewiesen wird.

7.4 Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Neben den *VEGFR1*-, *VEGFR2*- und *VEGFR3*-Kinasen hemmt es auch *AXL* und *MET*. Cabozantinib ist für die Zweitlinienbehandlung nach Versagen von Sorafenib bei Leberzellkarzinom (verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo) sowie bei Nierenzellkarzinom und differenziertem Schilddrüsenkarzinom zugelassen. In der Erstlinientherapie wurde in der Kombination mit Atezolizumab keine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Sorafenib gefunden [92]. Die in größeren klinischen Studien am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen unter Cabozantinib-Monotherapie waren palmo-plantare Erythrodyästhesie (17%), Hypertonie (16%), Diarrhoe (10%) und Fatigue (10%).

Cabozantinib weist eine sehr hohe Plasmaeiweißbindung auf. Dadurch kann es andere stark an Plasmaproteine gebundene Arzneistoffe aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen. Dies kann bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite zu einer Verstärkung erwünschter und unerwünschter Wirkungen führen, wenn gleichzeitig deren Abbau- und Ausscheidungswege eingeschränkt sind. Wird Cabozantinib mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen, erhöht sich dessen orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand von Cabozantinib um 57%. Der Abbau von Cabozantinib erfolgt hauptsächlich über *CYP3A4*. Die gleichzeitige Behandlung mit Cabozantinib und starken Induktoren von *CYP3A4* kann die systemische Verfügbarkeit von Cabozantinib und somit dessen klinische Wirksamkeit verringern. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Cabozantinib und starken Inhibitoren von *CYP3A4* können vermehrt unerwünschte Wirkungen auftreten. Die gleichzeitige Behandlung mit Cabozantinib und Arzneistoffen, die starke *CYP3A4*-Induktoren oder *CYP3A4*-Inhibitoren sind, sollte vermieden werden. Während der gesamten Dauer der Behandlung mit Cabozantinib ist auf den Verzehr von Grapefruits, grapefruitartigen Früchten (z.B. Pomelo, Bitterorange) und deren Zubereitungen zu verzichten. Eine durch Cabozantinib verursachte und sehr häufig auftretende Myelosuppression kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer myelosuppressiver Arzneistoffe verstärkt werden. Da unter der Therapie mit Cabozantinib sehr häufig Elektrolytstörungen beobachtet wurden, kann eine gleichzeitige Behandlung mit Cabozantinib und *QTc-Zeit* verlängernden Arzneistoffen das Risiko für das Auftreten polymorpher ventrikulärer Arrhythmien, sogenannter „Torsade de pointes“, erhöhen. Während der Behandlung mit Cabozantinib sollte auf eine mögliche Verminderung der Werte einzelner oder aller Blutzellreihen geachtet werden. Gegebenenfalls sind entsprechende Maßnahmen zu ergreifen. Die gleichzeitige Behandlung mit Cabozantinib und *QTc-Zeit*-verlängernden Arzneistoffen sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollten auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt geachtet und regelmäßig die *QTc-Zeit* kontrolliert werden. Die Einnahme von Cabozantinib kann zu teilweise schweren Blutungen führen. Dieses Risiko wird durch die gleichzeitige Gabe von Cabozantinib mit gerinnungshemmenden Arzneistoffen erhöht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Cabozantinib und gerinnungshemmenden Arzneistoffen sollten regelmäßig gerinnungsbezogene Laborparameter kontrolliert werden. In klinischen Studien wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet. Dieses Risiko kann durch gleichzeitige Einnahme von Cabozantinib mit Substanzen mit bekanntem Risiko für gastrointestinale Perforationen erhöht sein. Die gleichzeitige Behandlung mit Cabozantinib und Arzneistoffen mit einem Risiko für gastrointestinale Perforationen sollte vermieden werden.

7.5 Camrelizumab

Camrelizumab ist ein gegen PD1 gerichteter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der zur Substanzklasse der Immuncheckpointinhibitoren gehört. Eine Zulassung in der EU besteht bislang nicht. Camrelizumab wurde in Kombination mit Rivoceranib (vormals: Apatinib) zur Erstlinientherapie des HCC im Vergleich zu Sorafenib in der CARES-310-Studie geprüft [63] und hat dort einen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt. Anfang August 2024 erfolgte durch die EMA eine „Orphan Drug“-Zulassung dieser Kombination für die Erstlinientherapie des HCC (<https://elevatortherapeutics.com/2024/08/01/elevator-therapeutics-granted-orphan-designation/>). Unter

Monotherapie bei HCC wurden als hauptsächliche therapieassoziierte Nebenwirkungen vaskuläre Hautreaktionen (bis 70%), Proteinurie (23%), Transaminasen- und Bilirubinerhöhungen (15-20%) sowie Thrombopenien (15%) berichtet.

Gravierende pharmakologische Interaktionen sind auf Grund der Eigenschaften von Camrelizumab nicht zu erwarten; es liegen dazu noch keine zuverlässigen Daten vor.

7.6 Durvalumab

Durvalumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen PD-L1 und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Eine Zulassung besteht für die Behandlung kleinzelliger und nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome, hepatozellulärer und biliärer Karzinome. Beim HCC besteht die Zulassung als Monotherapie sowie in Kombination mit Tremelimumab zur Erstlinientherapie. In der Anwendung als Monotherapie bei HCC wurden bei 8,2% der Pat. schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen berichtet [1]. Wie bei anderen Immuncheckpoint-inhibitoren wurden bei der Anwendung von Durvalumab immunvermittelte Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Kolitis, Endokrinopathien, Hautreaktionen, Hepatitis, Pankreatitis u.a. dokumentiert. Es besteht das Risiko der Exazerbation vorbestehender Autoimmunerkrankungen. Daneben werden häufig Fatigue und gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben. Klinisch relevante pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurden nicht festgestellt, bei vorausgehender Verabreichung immunsupprimierender Medikamente ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Durvalumab zu erwarten.

7.7 Entrectinib

Entrectinib ist ein starker Inhibitor der neurotrophen Tropomyosin-Rezeptorkinasen (*NTRK*) A, B, and C und zur Behandlung *NTRK*-fusionspositiver Tumoren sowie bei *ROS1*-mutiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen. Aus drei entitätsübergreifenden Studien wurden als unerwünschte Nebeneffekte Geschmacksstörungen, Obstipation, Diarrhoe, Fatigue, Verwirrtheit, Serumkreatininerhöhung, Parästhesien, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgien, Myalgien und Gewichtszunahme sowie Einzelfälle gravierender Neurotoxizität berichtet. Auch eine QT-Verlängerung kann auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten *CYP3A*-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Grapefruit oder Bitterorange) ist zu vermeiden bzw. bei Unvermeidbarkeit eine Dosisreduktion von Entrectinib gemäß der Fachinformation vorzunehmen. Die gleichzeitige Zufuhr starker *CYP3A4*-/*PGP*-Induktoren (z.B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Johanniskraut, Apalutamid, Ritonavir) ist zu vermeiden. Entrectinib kann P-Glykoprotein hemmen, klinisch relevante Auswirkungen z.B. auf Digoxin wurden jedoch nicht beobachtet.

7.8 Ipilimumab

Ipilimumab ist ein Medikament aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Es blockt den inhibitorischen T-Zell-Regulator CTLA-4 und verstärkt dadurch die autologe Immunantwort. Eine Zulassung besteht für die Erstlinientherapie des HCC, die Behandlung des Melanoms, des Nierenzellkarzinoms, des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, des malignen Pleuramesothelioms, des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sowie kolorektaler Karzinome. Außer beim Melanom ist diese Zulassung an die Kombination mit Nivolumab gebunden. In der Phase-I/II-Studie CheckMate 040 zur HCC-Behandlung in Kombination mit Nivolumab [90] wurden bei 3 unterschiedlichen Dosierungsvarianten bei 70-94% der Pat. therapiebedingte Nebenwirkungen verzeichnet. Im Vordergrund standen dabei Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe sowie immunvermittelte Entzündungsreaktionen bzw. Organfunktionsstörungen. Eine interstitielle Pneumonitis trat bei 10% der Pat. auf.

Klinisch relevante pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurden nicht festgestellt, bei Verabreichung immunsupprimierender Medikamente vor Beginn der Ipilimumab-Therapie ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Ipilimumab zu erwarten.

7.9 Larotrectinib

Larotrectinib ist ein selektiver NTRK-Inhibitor, der zur Behandlung *NTRK*-fusionspositiver Tumoren zugelassen ist. Aus klinischen Studien wurden als Nebenwirkungen Fatigue, Leberenzym erhöhungen, Verwirrtheit/Schwindel, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen und Obstipation berichtet, daneben aber auch in weniger häufigen Fällen Muskel- und Gelenkbeschwerden, Ödeme, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Hyperglykämie und periphere Neuropathie.

Pharmakologische Interaktionen sind mit Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol oder Grapefruit) sowie Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin oder Johanniskraut) von **CYP3A** und P-Glykoprotein zu erwarten. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass wenn die gleichzeitige Verabreichung mit einem starken **CYP3A4**-Inhibitor erforderlich ist, die Larotrectinib-Dosis um 50% reduziert werden sollte.

7.10 Lenvatinib

Lenvatinib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, der eine Hemmung von *VEGFR1-3*, *FGFR1-4*, *PDGFR* alpha, *PDGF*, *KIT* und *RET* bewirkt. Eine Zulassung besteht für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Aus der Phase-III-Studie zum Vergleich mit Sorafenib in der Erstlinientherapie des HCC [39] wurden vor allem kutane Erythrodyssäthesien an Hand- und Fußsohlen, Hypertonie, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Inappetenz und Gewichtsverlust), Hypothyreose und Leberenzym erhöhungen berichtet. Laut Fachinformation können zudem Proteinurie, Aneurysmen, Aortendissektionen, Nierenversagen, ZNS-Toxizität, Fisteln/Perforationen, Blutungen, arterielle Thromboembolien, Wundheilungsstörungen, Kieferosteonekrosen und kardiale Funktionseinschränkungen wie **QT**-Zeitverlängerung auftreten.

Eine durch Lenvatinib verursachte Myelosuppression kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer myelosuppressiver Arzneistoffe verstärkt werden. Da unter der Therapie mit Lenvatinib Verlängerungen der ventrikulären Repolarisation beobachtet wurden, kann die gleichzeitige Gabe von Lenvatinib mit **QTc-Zeit** verlängernden Arzneistoffen das Risiko für das Auftreten polymorpher ventrikulärer Arrhythmien, sogenannter „Torsade de pointes“, erhöhen. Die gleichzeitige Behandlung mit Lenvatinib und **QTc-Zeit** verlängernden Arzneistoffen sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt geachtet und regelmäßig die **QTc-Zeit** kontrolliert werden. Bei der Anwendung von Lenvatinib treten außerdem sehr häufig Blutungen auf. Die gleichzeitige Behandlung mit Lenvatinib und gerinnungshemmenden Arzneistoffen kann das Blutungsrisiko zusätzlich erhöhen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lenvatinib und gerinnungshemmenden Arzneistoffen sollten regelmäßig gerinnungsbezogene Laborparameter kontrolliert werden. Unter der Behandlung mit Lenvatinib treten häufig Störungen der Nierenfunktion, vor allem eine akute Niereninsuffizienz auf. Bei der gleichzeitigen Gabe von Lenvatinib und Arzneistoffen, die in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eingreifen, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitiger Gabe von Lenvatinib und Arzneistoffen, die in das RAAS eingreifen, sollte die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Die Gabe von Kortikosteroiden oder NSAR während der Therapie mit Lenvatinib sollte vermieden werden.

Unter der Therapie mit Lenvatinib wurden gastrointestinale Perforationen beobachtet. Das Risiko hierfür kann sich durch die gleichzeitige Gabe Lenvatinib und Arzneistoffen, die in den Prostaglandinstoffwechsel eingreifen (z.B. NSAIDs, Kortikosteroide) erhöhen.

Der Abbau von Lenvatinib erfolgt hauptsächlich über eine Oxidation durch die Aldehydoxidase. Die N-Demethylierung über CYP3A4 und die Glutathion-Konjugation stellen Nebenwege des Abbaus dar. Daher haben sowohl CYP3A4-Inhibitoren als auch CYP3A4-Induktoren keinen bedeutsamen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Lenvatinib.

7.11 Nivolumab

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Eine Zulassung besteht in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des HCC sowie als Mono- oder Kombinationstherapie für die Behandlung eines breiten Spektrums maligner Neoplasien. Aus einer Phase-III-Studie zur Erstlinienbehandlung des HCC im Vergleich zu Sorafenib [91] wurden an therapieassoziierten Nebenwirkungen von Nivolumab vor allem Fatigue, Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Inappetenz) und Transaminasenerhöhungen berichtet. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Anämie, Hypoalbuminämie, Hyperkaliämie, Leberenzym erhöhungen, Herzinsuffizienz, Serumamylaseerhöhung, Hyponatriämie, Kreatinphosphokinaseerhöhung und Nierenfunktionsstörungen sowie teils schwerwiegende Pyrexien und interstitielle Lungenentzündungen (immunvermittelte Pneumonitis) sowie immunvermittelte Leber- oder Nierenentzündungen und Endokrinopathien.

Wie bei anderen humanisierten monoklonalen Antikörpern besteht keine pharmakologische Interaktion mit dem Cytochrom P450-Isoenzymssystem oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus. Bei vorausgehender Verabreichung immunsupprimierender Medikamente ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Nivolumab zu erwarten.

7.12 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, der spezifisch an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (*VEGFR2*) bindet. Eine Zulassung besteht für die Zweitlinientherapie nach Versagen von Sorafenib bei Pat. mit HCC und einem AFP im Serum von ≥ 400 ng/ml sowie für Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, kolorektale Karzinome und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. In der placebokontrollierten Phase-III-Studie REACH-2 zur Zweitlinientherapie bei HCC [96] wurden an therapieassoziierten Nebenwirkungen im Ramucirumab-Arm vor allem Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Inappetenz, Proteinurie, Hypertonie, Blutungsneigung, periphere Ödeme und Diarrhoe oder Obstipation berichtet. Zur Vermeidung infusionsassoziiertes Unverträglichkeitsreaktionen ist eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten zu empfehlen.

Klinisch relevante pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirkstoffen werden in der Fachinformation nicht beschrieben und sind wie bei anderen humanisierten monoklonalen Antikörpern nicht zu erwarten.

7.13 Rivoceranib (vormals: Apatinib)

Rivoceranib ist ein gegen *VEGFR2* gerichteter Tyrosinkinaseinhibitor, der bislang in den USA und in der EU nicht zugelassen ist. Er wurde in Kombination mit Camrelizumab zur Erstlinientherapie des HCC im Vergleich zu Sorafenib in der CARES-310-Studie geprüft [63] und hat dort einen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt. Anfang August 2024 erfolgte durch die EMA eine „Orphan Drug“-Zulassung dieser Kombination für die Erstlinientherapie des HCC (<https://elevarterapeutics.com/2024/08/01/elevart-therapeutics-granted-orphan-designation/>). Aus Monotherapie-Studien sind an Nebenwirkungen vor allem Hypertonie, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom und Hautreaktionen berichtet worden.

Der hauptsächliche Metabolisierungsweg ist **CYP3A4**, so dass relevante pharmakologische Interaktionen mit **CYP3A4**-Inhibitoren wie Itraconazol oder Voriconazol und **CYP3A4**-Induktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut zu erwarten ist. Eine Fachinformation ist noch nicht verfügbar.

7.14 Selpercatinib

Selpercatinib ist ein hochselektiver *RET*-Kinaseinhibitor. Eine Zulassung besteht entitätsübergreifend für die Behandlung *RET*-Fusions-positiver Tumoren sowie für *RET*-mutierte Schilddrüsenkarzinome. Hauptnebenwirkungen in der entitätsübergreifenden Phase-I-/Phase-II-Studie waren Hypertonie und Leberenzym erhöhungen, daneben Fatigue, Proteinurie und abdominelle Beschwerden. Schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden bei 40% der Pat. berichtet. Die Fachinformation führt als häufige Nebenwirkungen zudem Pneumonien, Überempfindlichkeitsreaktionen, Kopfschmerzen, **QT**-Verlängerung, Blutungen, interstitielle Pneumonitis, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation, Ödeme und Myelosuppression auf. Bei Pat. mit einer bekannten **QT**-Verlängerung werden vor dem Einsatz von Selpercatinib besondere kardiologische Untersuchungen empfohlen (s. Fachinformation). Selpercatinib weist auf Grund seiner Metabolisierung über **CYP3A4** und P-Glykoprotein sowie seinen Einfluß auf **CYP2C8** zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Wirkstoffen (Johanniskraut, Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, HIV-Virustatika u.v.a.m. für **CYP3A4**, sowie Cerivastatin, Enzalutamid, Paclitaxel, Repaglinid, Torasemid, Sorafenib, Rosiglitazon, Buprenorphin, Selexipag, Dasabuvir oder Montelukast für **CYP2C8**) auf und wird in seiner Resorption nach oraler Einnahme durch Protonenpumpenhemmer (PPI) beeinflusst. Hierzu sind die ausführlichen Angaben in der Fachinformation zu beachten.

7.15 Sorafenib

Sorafenib ist ein gegen *PDGFR*-beta, *VEGF*-Rezeptoren 2 und 3, *BRAF*, *CRAF*, *FLT3* und *c-KIT* gerichteter Tyrosinkinasehemmer, der zur Behandlung des HCC sowie des Nierenzellkarzinoms und des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zugelassen ist. In der Zulassungsstudie zur Behandlung des HCC wurden im Vergleich zu Placebo als therapieassoziierte Nebenwirkungen von Sorafenib vor allem Diarrhoe, Gewichtsverlust, palmo-plantare Erythrodysesthesie (Hand-Fuß-Syndrom) und Hypophosphatämie berichtet. Die Fachinformation führt zahlreiche weitere mögliche Sorafenib-assoziierte Nebenwirkungen auf, die beachtet werden sollten.

Sorafenib wird primär in der Leber durch oxidativen Abbau über **CYP3A4** wie auch durch UGT1A9-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. Klinisch relevant ist dabei nach Angaben der Fachinformation vor allem die Gruppe der **CYP3A4**-Induktoren (Rifampicin, Johanniskraut, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason), deren gleichzeitige Verabreichung zu einer Verminderung der Sorafenib-Konzentrationen führen kann.

7.16 Tislelizumab

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1, der spezifisch entwickelt wurde, um die Bindung an FcγR auf Makrophagen zu minimieren. Die Bindungsfläche von Tislelizumab an PD-1 überschneidet sich weitgehend mit der von PD-L1, was zu einer vollständigen Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion führt. Tislelizumab gehört zu den Immuncheckpointinhibitoren. Es besteht eine Zulassung zur Behandlung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome und von Ösophaguskarzinomen. In der Erstlinientherapie des HCC hat Tislelizumab im randomisierten Vergleich mit Sorafenib (RATIO-NALE-301) keine signifikante Überlegenheit gezeigt [66]. Als Tislelizumab-assoziierte Nebenwirkungen wurden vor allem Erhöhungen von Transaminasen und Bilirubin, Hautreaktionen, Thrombopenie und gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Inappetenz, Gewichtsverlust)

berichtet. Immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathie u.a.) traten bei 18,3% der Pat. auf.

Tislelizumab wird durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt. Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst (Fachinformation). Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab sollte mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden (Fachinformation).

7.17 Tremelimumab

Tremelimumab ist ein humaner monoklonaler gegen das zytotoxische T-Lymphozyten assoziierte Antigen 4 (*CTLA-4*) gerichteter IgG2a-Antikörper, der zu den Immuncheckpointinhibitoren zählt. Eine Zulassung besteht für die Erstlinienbehandlung des HCC in Kombination mit Durvalumab sowie für nicht-kleinzellige Lungenkarzinome.

Bei der Anwendung von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab zur Behandlung des HCC wurden immunvermittelte Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Kolitis, Endokrinopathien, Hautreaktionen, Hepatitis, Pankreatitis u.a. dokumentiert. Es besteht das Risiko der Exazerbation vorbestehender Autoimmunerkrankungen. Daneben werden häufig Fatigue und gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben. Aus früheren Monotherapie-Studien zur Melanombehandlung wurden unter Tremelimumab vor allem Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe/Kolitis, Hautreaktionen und Endokrinopathien, aber auch zahlreiche weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen berichtet.

Klinisch relevante pharmakologische Interaktionen mit anderen Wirkstoffen wurden nicht festgestellt, bei Verabreichung immunsupprimierender Medikamente vor Beginn der Ipilimumab-Therapie ist eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Tremelimumab zu erwarten.

8 Rehabilitation

Hierzu wird verwiesen auf: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/reha-und-nachsorge.html>

9 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Im Abgleich mit [3]:

- Nach Resektion eines HCC ohne Leberzirrhose sollte eine regelmäßige Nachsorge über 5 Jahre erfolgen.
- Nach Leberresektion beim HCC in Zirrhose soll eine regelmäßige Nachsorge erfolgen.
- Erfolgskontrollen nach lokaler Therapie sollten mittels biphasischer kontrastmittelgestützter CT oder dynamischer MRT in einem Intervall von 4-12 Wochen nach Ablation/Resektion bzw. nach jedem TACE-Zyklus erfolgen.
- Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate mittels biphasischer kontrastmittelgestützter CT oder dynamischer MRT stattfinden.

- Beim HCC unter Systemtherapie sollte alle 6-12 Wochen die geeignete Schnittbildgebung (CT oder MRT), optional auch die Kontrolle des Serum-AFP, durchgeführt werden.
- Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich an den Auswertepinzpien von RECIST 1.1 und mRECIST sowie für Pat. unter einer Immuntherapie an iRECIST orientieren.
- Unter Systemtherapie sollte die Verträglichkeit der Therapie engmaschig überprüft und zur Weiterführung bzw. Modifikation der Therapie berücksichtigt werden.
- Nach Abschluss der Nachsorge sollen die Pat. wieder in das Früherkennungsprogramm mit Ultraschall ± AFP-Bestimmung alle 6 Monate eingeschlossen werden.

10 Literatur

1. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1(8):EVIDoA2100070.. DOI:10.1056/EVIDoA2100070
2. Amin MB, Edge S, Greene F et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY Springer 2017. ISBN 978-3-319-40617-6
3. AWMF S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 4.0 vom 30.8. 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-053OL>, Zugriff 9.11.2023
4. Bauer J, Köhler N, Maringer Y et al. The oncogenic fusion protein DNAJB1-PRKACA can be specifically targeted by peptide-based immunotherapy in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Nat Commun* 2022;13:6401. DOI:10.1038/s41467-022-33746-3
5. Berg T, Aehling NF, Bruns T et al. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) Version 1.0, Dezember 2023; AWMF-Registernummer: 021 - 029. <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2023/12/ll-ltx-v1.0-leitlinienmanuskript>
6. Berry K, Ioannou GN. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2013;19:634-645. DOI:10.1002/lt.23652
7. Bhurwal A, Rattan P, Yoshitake S et al. Inverse association of coffee with liver cancer development: an updated systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2020;29:421-428. DOI:10.15403/jgld-805
8. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol* 2021;74:775-782. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.024
9. Borde T, Nezami N, Laage Gaupp F et al. Optimization of the BCLC staging system for locoregional therapy for hepatocellular carcinoma by using quantitative tumor burden imaging biomarkers at MRI. *Radiology* 2022;304:228-237. DOI:10.1148/radiol.212426
10. Brown AM, Kassab I, Massani M et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta-analysis. *Cancer Med* 2023;12:2590-2599 DOI:10.1002/cam4.5125
11. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430. DOI:10.1016/s0168-8278(01)00130-1
12. Buch S, Innes H, Lutz PL et al. Genetic variation in TERT modifies the risk of hepatocellular carcinoma in alcohol-related cirrhosis: results from a genome-wide case-control study. *Gut* 2023;72:381-391. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327196

13. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol* 2019;71:265-273. DOI:10.1016/j.jhep.2019.03.027
14. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol* 2017;67:727-738. DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.014
15. Cappuyns S, Corbett V, Yarchoan M, et al. Critical appraisal of guideline recommendations on systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *JAMA Oncol* 2024;10:395-404. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.2677
16. Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018;11:7315-7321. DOI:10.2147/OTT.S175715
17. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut* 2013 Apr;62:606-615. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301708
18. Childs A, Zakeri N, Ma YT et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit. *Br J Cancer* 2021;125:1350-1355. DOI:10.1038/s41416-021-01535-2
19. Cowzer D, White JB, Chou JF et al. Targeted molecular profiling of circulating cell-free DNA in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300272. DOI:10.1200/PO.23.00272
20. Cucchetti A, Elshaarawy O, Han G et al. 'Potentially curative therapies' for hepatocellular carcinoma: how many patients can actually be cured? *Br J Cancer* 2023;128:1665-1671. DOI:10.1038/s41416-023-02188-z
21. Decaens T, Yau T, Kudo M et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Expanded analyses from CheckMate 9DW. *Ann Oncol* 2024;35 (suppl_2): S656-S673. DOI:10.1016/annonc/annonc1595
22. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746-754. DOI:10.1016/j.jhep.2008.11.014
23. El Zarif T, Nassar AH, Adib E et al. Safety and activity of immune checkpoint inhibitors in people living with HIV and cancer: a real-world report from the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) consortium. *J Clin Oncol* 2023;41:3712-3723. DOI:10.1200/JCO.22.02459
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022;77:479-502. DOI:10.1016/j.jhep.2022.03.033
25. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD005004. DOI:10.1002/14651858.CD005004.pub3
26. Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. DOI:10.1056/NEJMoa1915745
27. Finn RS, Ryoo BY, Merle P et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202. DOI:10.1200/JCO.19.01307
28. Fracanzani L, Conte D, Fraquelli M et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*, 2001;33:647-651. DOI:10.1053/jhep.2001.22506

29. Fulgenzi CAM, Cheon J, D'Alessio A et al. Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study. *Eur J Cancer* 2022;175:204-213. DOI:10.1016/j.ejca.2022.08.024
30. Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Airolidi C et al. Comparative efficacy of novel combination strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of phase III trials. *Eur J Cancer* 2022;174:57-67. DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.058
31. Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019
32. Galle PR, Decaens T, Kudo M et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA4008). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4008
33. Galun D, Mijac D, Filipovic A, Bogdanovic A, Zivanovic M, Masulovic D. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: clinical perspective. *J Pers Med* 2022;12:149. DOI:10.3390/jpm12020149
34. Goins SM, Jiang H, van der Pol CB et al. Individual participant data meta-analysis of LR-5 in LI-RADS version 2018 versus revised LI-RADS for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Radiology* 2023;309:e231656. DOI:10.1148/radiol.231656
35. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-64. DOI:10.1002/hep.22709
36. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:208-218. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00427-1
37. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013739. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013739
38. Kim YY, Kim MJ, Kim EH, Roh YH, An C. Hepatocellular carcinoma versus other hepatic malignancy in cirrhosis: performance of LI-RADS version 2018. *Radiology* 2019;291:72-80. DOI:10.1148/radiol.2019181995
39. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30207-1
40. Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP et al; EMERALD-1 Investigators. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2025;405:216-232. DOI:10.1016/S0140-6736(24)02551-0
41. Li SH, Mei J, Cheng Y et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase III, randomized study. *J Clin Oncol* 2023;41:1898-1908. DOI:10.1200/JCO.22.01142
42. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. DOI:10.1056/NEJMoa0708857
43. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:6. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3
44. Kudo M, Ren Z, Guo Y et al; LEAP-012 investigators. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-

- metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025;405:203-215. DOI:10.1016/S0140-6736(24)02575-3
45. Lobo L, Yakoub D, Picado O et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1580-1588. DOI:10.1007/s00270-016-1426-y
 46. Marron TU, Fiel MI, Hamon P, et al. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:219-229. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00385-X
 47. Matsumoto MM, Mouli S, Saxena P et al. Comparing real world, personalized, multidisciplinary tumor board recommendations with BCLC algorithm: 321-patient analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021;44:1070-1080. DOI:10.1007/s00270-021-02810-8
 48. Mazumder NR, Fontana RJ. MELD 3.0 in advanced chronic liver disease. *Annu Rev Med* 2024;75:233-245. DOI:10.1146/annurev-med-051322-122539
 49. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699. DOI:10.1056/NEJM199603143341104
 50. Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Alpha-fetoprotein decrease from > 1,000 to < 500 ng/mL in patients with hepatocellular carcinoma leads to improved posttransplant outcomes. *Hepatology* 2019;69:1193-1205. DOI:10.1002/hep.30413
 51. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188. DOI:10.1111/his.13975
 52. Nahon P, Bamba-Funck J, Layese R et al; ANRS CO12 CirVir and CIRRAL groups. Integrating genetic variants into clinical models for hepatocellular carcinoma risk stratification in cirrhosis. *J Hepatol* 2023;78:584-595. DOI:10.1016/j.jhep.2022.11.003
 53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines. Hepatocellular carcinoma 4.2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf (Zugriff 15.3.2025)
 54. Niu M, Yi M, Li N, Wu K, Wu K. Advances of targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:719896. DOI:10.3389/fonc.2021.719896
 55. Ogawa E, Chien N, Kam L et al. Association of direct-acting antiviral therapy with liver and nonliver complications and long-term mortality in patients with chronic hepatitis C. *JAMA Intern Med* 2023;183:97-105. DOI:10.1001/jamainternmed.2022.5699
 56. Oh JH, Lee J, Yoon EL et al. Regular alpha-fetoprotein tests boost curative treatment and survival for hepatocellular carcinoma patients in an endemic area. *Cancers (Basel)* 2023;16:150. DOI:10.3390/cancers16010150
 57. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-806. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.035
 58. Paradis V, Fukuyama M, Park YN, Schirmacher P. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. In: WHO Classification of Tumours. WHO Classification of Tumours—Digestive System Tumours. 5th ed. WHO; Lyon, France: 2019. pp. 216–239.
 59. Peiffer KH, Zeuzem S. Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen im Zeitalter direkt wirkender antiviraler Medikamente (DAAs) [Treatment of hepatitis C infections in the era of direct-acting antivirals (DAAs)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022;65:246-253. DOI:10.1007/s00103-021-03481-z
 60. Peng Z, Fan W, Zhu B et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol* 2023;41:117-127. DOI:10.1200/JCO.22.00392

61. Pinter M, Pinato DJ, Ramadori P, Heikenwalder M. NASH and hepatocellular carcinoma: immunology and immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2023;29:513-520. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1258
62. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649. DOI:10.1002/bjs.1800600817
63. Qin S, Chan SL, Gu S et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study. *Lancet* 2023;402:1133-1146. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00961-3
64. Qin S, Chen M, Cheng AL et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:1835-1847. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01796-8
65. Qin S, Chen Z, Fang W et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2023;41:1434-1443. DOI:10.1200/JCO.22.00620
66. Qin S, Kudo M, Meyer T et al. Tislelizumab vs sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1651-1659. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.4003
67. Ramai D, Singh J, Lester J et al. Systematic review with meta-analysis: bariatric surgery reduces the incidence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:977-984. DOI:10.1111/apt.16335
68. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693. DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.018
69. Roy A. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:1575-1576. DOI:10.1016/j.jceh.2022.07.003
70. Runggay H, Arnold M, Ferlay J et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77:1598-1606. DOI:10.1016/j.jhep.2022.08.021
71. Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. *Cell* 2018;173:321-337. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.035
72. Sangro B, Maini CL, Ettorre GM et al. Radioembolisation in patients with hepatocellular carcinoma that have previously received liver-directed therapies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1721-1730. DOI:10.1007/s00259-018-3968-5
73. Seehawer M, Heinzmann F, D'Artista L et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. *Nature* 2018;562(7725):69-75. DOI:10.1038/s41586-018-0723-9
74. Shibata T, Arai Y, Totoki Y. Molecular genomic landscapes of hepatobiliary cancer. *Cancer Sci* 2018;109:1282-1291. DOI:10.1111/cas.13582
75. Simon TG, Duberg AS, Aleman S et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a nationwide Swedish population. *Ann Intern Med* 2019;171:318-327. DOI:10.7326/M18-2753
76. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med* 2020;382:1018-1028. DOI:10.1056/NEJMoa1912035

77. Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20:864-884. DOI:10.1038/s41571-023-00825-3
78. Singal AG, Zhang E, Narasimman M et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022;77:128-139. DOI:10.1016/j.jhep.2022.01.023
79. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144:323-332. DOI:10.1053/j.gastro.2012.10.005
80. Song PP, Xia JF, Inagaki Y et al. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016;22:262-274. DOI:10.3748/wjg.v22.i1.262
81. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2022;157:779-788. DOI:10.1001/jamasurg.2022.2800
82. Tremosini S, Forner A, Boix L et al. Prospective validation of an immunohistochemical panel (glypican 3, heat shock protein 70 and glutamine synthetase) in liver biopsies for diagnosis of very early hepatocellular carcinoma. *Gut* 2012;61:1481-1487. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301862
83. United Network for Organ Sharing (UNOS) 2023. <https://unos.org/news/policy-changes/updated-liver-allocation-policy-regarding-hcc-criteria-in-effect/>
84. Vell MS, Loomba R, Krishnan A et al. Association of statin use with risk of liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related mortality. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2320222. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.20222
85. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30683-6
86. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133488. DOI:10.1371/journal.pone.0133488
87. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2022;400:1345-1362. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01200-4
88. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96. DOI:10.1053/gast.2003.50016
89. Xie E, Yeo YH, Scheiner B et al. Immune checkpoint inhibitors for Child-Pugh class B advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023;9:1423-1431. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.3284
90. Yau T, Kang YK, Kim TY et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:e204564. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.4564
91. Yau T, Park JW, Finn RS et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00604-5

92. Yau T, Kaseb A, Cheng AL et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:310-322. DOI:[10.1016/S2468-1253\(23\)00454-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00454-5)
93. Yopp Y, Kudo M, Chen M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024; 35 (suppl_2): 1-72. DOI:[10.1016/annonc/annonc1623](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1623)
94. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20. DOI:[10.1038/nrgastro.2017.109](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109)
95. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422. DOI:[10.1007/s00432-004-0552-0](https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0)
96. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296. DOI:[10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9)
97. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY et al. 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* 2015;16:859-870. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9)

12 Therapie - Protokolle

- [Hepatozelluläres Karzinom \(HCC\) – medikamentöse Tumorthherapie](#)

14 Zulassungsstatus in Deutschland

- [Hepatozelluläres Karzinom \(HCC\) – Zulassungsstatus in Deutschland](#)

16 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Wolf O. Bechstein

Universitätsklinikum Frankfurt/Main
 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie
 Theodor-Stern-Kai 7
 60596 Frankfurt/Main
wolf.bechstein@unimedizin-ffm.de

Prof. Dr. med. Thomas Berg

Universitätsklinikum Leipzig
 Klinik und Poliklinik für Onkologie,
 Gastroenterologie, Hepatologie und Pneumologie
 Liebigstr. 20
 04103 Leipzig
thomas.berg@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeredspital
 Riedweg 15
 CH-3012 Bern
markus.borner@hin.ch

Prof. Dr. med. Felix Braun

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus C
24105 Kiel
felix.braun@uksh.de

Prof. Dr. med. Irene Esposito

Universitätsklinikum Düsseldorf
Institut für Pathologie
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
irene.esposito@med.uni-duesseldorf.de

PD Dr. Birgit Grünberger

Landeskrankenhaus Wiener Neustadt
Abteilungsvorstand Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und intern. Onkologie
Corvinusring 3-5
A-2700 Wiener Neustadt
birgit.gruenberger@wienerneustadt.lknoe.at

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

Prof. Dr. med. Volker Kunzmann

Universitätsklinikum Würzburg
Zentrum Innere Medizin (ZIM)
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6, Haus A3
97080 Würzburg
Kunzmann_V@ukw.de

Prof. Dr. med. Jens Ricke

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Marchioninistr. 15
81377 München
jens.ricke@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. Marianne Sinn

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik m.S. Onkologie und Hämatologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
sebastian.stintzing@charite.de

Prof. Dr. med. Arndt Vogel

General Hospital/Princess Margaret Cancer Center Toronto
Longo Family Chair in Liver Cancer Research
ON M5G 2C4 Toronto
vogela@me.com

Prof. Dr. med. Henning Wege

Klinikum Esslingen
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Onkologie / Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Hirschlandstr. 97
73730 Esslingen
h.wege@klinikum-esslingen.de

Ass.-Prof. Dr. med. univ. Lukas Weiss

Paracelsus Medizinische Universität Salzburg
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Müllner Hauptstr. 48
A-5020 Salzburg
lu.weiss@salk.at

17 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).