

# Die neuen EASL-Leitlinien (Clinical Practice Guidelines) zum Hepatozellulären Karzinom 2018: Was ist neu?

Prof. Dr. Peter R. Galle

Im Jahr 2012 wurden die letzten Leitlinien zum Management des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) von der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) veröffentlicht, damals als Ergebnis einer gemeinsamen Aktivität mit der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Seither haben sich bedeutsame klinische und wissenschaftliche Neuerungen ergeben, die eine Neuauflage notwendig machten.

Zur Erstellung dieses Updates wurde von der EASL eine Leitlinien-Entwicklungsgruppe eingerichtet, die sich interdisziplinär aus internationalen Experten zusammensetzte. Vertreten waren die Fächer Hepatologie (Peter R. Galle (Vorsitz), Deutschland, Alejandro Forner, Spanien, Josep M. Llovet, Spanien, Fabio Piscaglia, Italien), Chirurgie (Vincenzo Mazzaferro, Italien), Radiologie (Valerie Vilgrain, Frankreich), Onkologie (Jean-Luc Raoul, Frankreich) und Pathologie (Peter Schirmacher, Deutschland). Die Leitlinienentwicklung wurde durch einen Moderator methodologisch begleitet (Markus Follmann, Deutschland).

In einem ersten Schritt identifizierte die Leitliniengruppe relevante Themenkomplexe, die priorisiert und ausgewählt wurden und zu denen nach dem PICO-Prinzip (PICO = Population + Intervention + Comparator + Outcome) Fragen entwickelt wurden.

Themenkomplexe und Fragen wurden als Grundlage der späteren Kapitelstruktur zusammengeführt und auf Arbeitsgruppen verteilt. Innerhalb der Arbeitsgruppen wurden anhand der Fragen Literaturrecherchen durchgeführt, die identifizierten Studien bewertet und nach dem GRADE-System auf dem Boden der Studienqualität und des erreichten Evidenzniveaus (hoch, mittel, niedrig) kategorisiert. Die Arbeitsgruppen erstellten Kapitelentwürfe sowie Vorschläge zu Stellungnahmen und Empfehlungen (hoch, niedrig).

Alle Empfehlungen sowie die Inhalte des Hintergrundtextes wurden in zwei ganztägigen Treffen, an denen alle Mitglieder der Leitliniengruppe teilnahmen, konsentiert. Mittels nominaler Gruppentechnik wurde formaler Konsens hinsichtlich der Empfehlungen erzielt und alle Gruppenmitglieder erhielten die Möglichkeit zur Abstimmung. Die beiden Treffen fanden im Juni und September 2017 in Frankfurt statt. Für die Bewertung des Evidenzniveaus wurden Nutzen und Risiken in Abwägung gebracht und die Qualität der Evidenz geprüft. Expertenmeinung und Erfahrung wurden ebenfalls hinzugezogen, insbesondere für Bereiche mit fehlender oder niedriger Evidenz und für weiterführende Aspekte wie Kosten, Zeit, weitere Nebenwirkungen, Lebensqualität, Ressourcenverfügbarkeit, etc.

Die folgende Kapitel-Gliederung wurde vorgenommen:

1. Epidemiology, risk factors and prevention
2. Surveillance
3. Diagnosis
4. Recall policy
5. Staging systems and treatment allocation
6. Response assessment
7. Liver resection
8. Liver transplantation
9. Local ablation and external radiation
10. Transarterial therapies
11. Systemic therapies
12. Palliative and best supportive care
13. Trial design and endpoints

Im Folgenden sollen auszugsweise unter Bezug auf die obigen Kapitel Neuerungen aufgeführt und kurz kommentiert werden:

Ad 1: Kommentar – Die Leitlinie betont, dass im Zirrhosestadium auch nach antiviraler Therapie weiterhin ein HCC-Risiko besteht. Dieses muss insbesondere bei Patienten mit DAA-Therapie berücksichtigt werden, die eine kurative HCC-Therapie erfahren haben.

Neu ist die Empfehlung zum Kaffeekonsum zur Reduktion des HCC-Risikos für Patienten mit Lebererkrankungen

- *Once cirrhosis is established, antiviral therapy is beneficial in preventing cirrhosis progression and decompensation. Furthermore, successful antiviral therapy reduces but does not eliminate, the risk of HCC development (evidence moderate). Antiviral therapies should follow the EASL guidelines for management of chronic hepatitis B and C infection.*
- *Patients with HCV associated cirrhosis and HCC treated with curative intent maintain a high rate of HCC recurrence even after subsequent directly acting antiviral (DAA) therapy. It is presently unclear whether this presents the inherent risk of advanced cirrhosis to develop HCC or if DAA therapy increases recurrence rates. Thus, further research is encouraged. Currently, in these patients close surveillance is advised and the benefit of viral cure must be outweighed against a potentially higher recurrence risk. (evidence low; recommendation high).*
- *Coffee consumption has been shown to decrease the risk of HCC in patients with chronic liver disease. In these patients, coffee consumption should be encouraged (evidence moderate; recommendation strong).*

Ad 3: Kommentar – Auch kontrastmittelverstärkter Ultraschall wird für die HCC-Diagnostik empfohlen, allerdings sind CT und MRT vorrangig einzusetzen.

- *Non-invasive criteria can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s)  $\geq 1$  cm in the light of the high pre-test probability and are based on imaging techniques obtained by multiphase CT, dynamic contrast-enhanced MRI (evidence high; recommendation strong) or contrast-enhanced ultrasound (CEUS) (evidence moderate; recommendation weak). Diagnosis should be based on the identification of the typical hallmarks of HCC which differ according to imaging techniques or contrast agents (arterial phase hyper-enhancement (APHE) with washout in the portal venous or delayed phases on CT and MRI using extracellular contrast agents or gadobenate dimeglumine, APHE with washout in the portal venous phase on MRI using gadoxetic acid, APHE with late onset ( $> 60$  sec) of washout of mild intensity on CEUS).*
- *Due to their higher sensitivity and the analysis of the whole liver, CT or MRI should be used first (evidence high; recommendation strong).*

Ad 5: Kommentar – Alle Patienten sollten in multidisziplinären Teams diskutiert werden.

- *Patients should be discussed in multidisciplinary teams to fully capture and tailor individualized treatment options (evidence low; recommendation strong).*

Ad 7: Kommentar – Die Indikation zur Leberresektion sollte nach einer multi-parametrischen Analyse (Leberfunktion, portale Hypertension, Ausmaß der Hepatektomie, zukünftiges Restvolumen, Performance Status und Komorbidität) gestellt werden.

- *Indication to LR for HCC in cirrhosis should be based on multi-parametric, composite assessment of liver function, portal hypertension, extent of hepatectomy, expected volume of the future liver remnant, performance status and patients' comorbidities (evidence high; recommendation strong).*
- *LR is recommended for single HCC of any size and in particular for tumours  $> 2$  cm, when hepatic function is preserved and sufficient remnant liver volume is maintained (evidence moderate; recommendation strong).*

Ad 8: Kommentar – Die Lebertransplantation ist das Standardverfahren für Patienten innerhalb der Mai-

land-Kriterien. Kompositionelle und dynamische Kriterien sollten weiter untersucht werden.

- *Composite criteria defining transplantability considering surrogates of tumour biology – among which AFP is the most relevant – and response to neo-adjuvant treatments – to bridge or down-stage tumours – in combination with tumour size and number of nodules, are likely to replace conventional criteria. Composite criteria should be investigated and determined a priori, validated prospectively and auditable at any time (evidence low; recommendation strong).*

Ad 10: Kommentar – Die Datenlage war unzureichend, sodass keine konkrete Empfehlung zur TARE-/SIRT-Therapie gegeben werden konnte.

- *Transarterial Radioembolization (TARE) using Yttrium-90 microspheres has been investigated in BCLC A patients for bridging to transplantation, in BCLC B patients in comparison with TACE and in BCLC C patients in comparison with sorafenib. Current data show good safety profile and local tumour control but failed to show overall survival benefit compared to sorafenib in BCLC B and C patients. The subgroup of patients benefitting from TARE needs to be defined (evidence moderate).*

Ad 11: Kommentar – Die systemische Therapie wurde bedeutsam erweitert.

- *Sorafenib is the standard systemic therapy for HCC in first line. It is indicated for patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A) and with advanced tumours (BCLC C) or earlier stage tumours progressing upon or unsuitable for loco-regional therapies (evidence high; recommendation strong).*
- *Lenvatinib has been shown to be non-inferior to sorafenib and can be used in first line for HCC given its approval. It is indicated for patients with well-preserved liver function (Child-Pugh A), good performance status and with advanced tumours – BCLC C without main portal vein invasion – or those tumours progressing upon or unsuitable for loco-regional therapies (evidence high; recommendation strong).*
- *Regorafenib is recommended as second-line treatment for patients tolerating and progressing on sorafenib and with well-preserved liver function (Child-Pugh A) and good performance status (evidence high; recommendation strong). Recently, cabozantinib has shown survival benefits vs. placebo in this setting.*
- *Based on uncontrolled but promising data, immune therapy with nivolumab has been FDA approved in second-line, pending phase III data for conventional approval. At present, the data are not matured enough to give a clear recommendation (evidence moderate; recommendation weak).*

Zusammenfassend wurde in den aktualisierten Leitlinien der Wissenszuwachs der letzten sechs Jahre abgebildet. Insbesondere die systemtherapeutischen Fortschritte werden ausführlich gewürdigt. Eine Veröffentlichung ist für Mitte 2018 im Journal of Hepatology vorgesehen.



**Prof. Dr. Peter R. Galle**

Peter.Galle@unimedizin-mainz.de  
Universitätsmedizin Mainz