

## **Abschlussbericht Teilprojekt 15.2**

**Projekttitlel:** Programm zur Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose durch chronische Virushepatitiden

**Projektleiter:** Prof. Dr. med. M. Wettstein  
Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

**Telefon:** +49(0) 211-8116330

**Fax:** +49(0) 211-8118752

**E-Mail:** wettstein@med.uni-duesseldorf.de

**Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.12.2004

## **II. 1 Aufgabenstellung**

Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) steigt in westlichen Ländern deutlich an. Eine kurative Behandlung durch Resektion, Lebertransplantation oder lokale Ablation ist nur möglich bei Frühstadien mit kleinen unilokulären Herden. Da derzeit 60-80% der HCC bei Erstdiagnose bereits inoperabel sind, sollte ein Früherkennungsprogramm begonnen werden, das Screening-Intervalle von 3 Monaten beinhaltet. Es werden jeweils qualitativ hochwertige Ultraschalluntersuchungen der Leber und Bestimmungen des Alpha-Fetoproteins durchgeführt. Bei Patienten mit Verdacht auf Vorliegen eines Lebertumors sollten die eingesetzten kontrastmittelverstärkten radiologischen und sonographischen Verfahren in ihrer Wertigkeit verglichen werden. Es sollte geprüft werden, ob die verbesserte Früherkennung zu einer höheren Rate kurativer Operationen und einem Überlebensvorteil für die Patienten führt. Für Vergleichsdaten kann das Hep-Net-geförderte nationale HCC-Register in Düsseldorf herangezogen werden. Zusätzlich sollte die Anlage einer Serumbank die retrospektive Evaluation neuer Tumormarker ermöglichen.

## **II.2 Voraussetzung für die Durchführung des Vorhabens**

Die Mittelfreigabe für das Projekt erfolgte Anfang Dezember 2003. Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission lag zu diesem Zeitpunkt ebenfalls vor. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Hepatitisambulanz der Klinik, die jährlich etwa 2000 Patienten überwiegend mit chronischen Virusinfektionen der Leber mitbetreut. Die Ultraschalluntersuchungen der in das Früherkennungsprogramm eingeschlossenen Patienten erfolgten in der ebenfalls der Klinik zugeordneten Ultraschallabteilung des Klinikums an zwei hochwertigen Geräten vom Typ Siemens Sonoline Elegra.

## **II.3 Wissenschaftlicher Stand**

Die Inzidenz des HCC hat in westlichen Ländern erheblich zugenommen. Besonders gefährdet sind Patienten mit Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen

Virushepatitis C und B. Das jährliche Karzinomrisiko beträgt hier etwa 3-6 % und liegt damit deutlich höher als im Stadium der chronischen Hepatitis (6,11). Nach den gegenwärtigen Leitlinien wird empfohlen, Risikopatienten für ein hepatozelluläres Karzinom in sechsmonatigen Abständen mittels Serum-AFP-Bestimmung und Sonographie der Leber zu überwachen. Ein fortgeschrittenes Lebensalter, lange Krankheitsdauer, männliches Geschlecht, ein bereits initial erhöhtes oder fluktuierendes AFP und chronischer Alkoholabusus gelten als zusätzliche Risikofaktoren (6). Zudem konnten neuere Untersuchungen bei Patienten mit Zirrhosen unterschiedlicher Ätiologie eine erhöhte Karzinominzidenz bei Vorliegen eines sonographisch echoarmen, nodulären Leberparenchyms (1) oder bei histologischem Nachweis von Leberzell dysplasien zeigen (3,6). Eine alleinige Bestimmung des AFP zum Screening von Risiko-Patienten kann als nicht ausreichend gelten, da nur 9-26 % der unter 3 cm großen hepatozellulären Karzinome richtungsweisend erhöhte AFP-Spiegel von > 200 ng/ml aufweisen (10). Darüber hinaus kommen falsch positive Resultate bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose vor (10).

Der Stellenwert eines konsequenten Screenings von Risikogruppen zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms für das Überleben und die weitere Therapie der Patienten ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Es liegen überwiegend Studien vor, deren Rekrutierungsphase 10-15 Jahre zurückliegt. Nur in kleineren neueren Studien (z. B. Farinati und Gianni) konnte ein Überlebensvorteil der Patienten in der Überwachungsgruppe im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Diagnose zufällig gestellt wurde, gesehen werden. Es war eine höhere Rate radikaler Therapien möglich (5). Solmi et al. (9) führten eine Ultraschalluntersuchung und AFP-Bestimmung alle 6 Monate durch. Die Tumoren konnten in früheren und häufiger noch resektablen Stadien diagnostiziert werden. Unoura et al. konnten zeigen, dass sich durch dreimonatige Screeningintervalle die Prognose bessern lässt (12). Bolondi et al. kamen zu gleichartigen Ergebnissen (2). Weitere Untersuchungen kamen dagegen zu dem Schluß, daß Früherkennung wenig kosteneffektiv ist, lediglich den Diagnosezeitpunkt vorverlegt und am Überleben letztlich nichts ändert (4,8). Die Qualität der Sonographiegeräte und damit die Aussagekraft der Screening-Sonographien hat sich in den letzten Jahren durch neue Techniken jedoch stark verbessert. Daten für Deutschland liegen zudem bisher nicht vor.

1. Barbara, L., G. Benzi, S. Gaiani et al.: Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-7
2. Bolondi L. et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 149-150
3. Borzio, M., S. Bruno, M. Roncalli et al.: Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 812-7
4. Colombo et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients. *NEJM* 1991; 325: 675
5. Farinati F., Gianni S. Surveillance for hepatocellular carcinoma: is it cost effective? *Eur J Cancer Prevention* 2001, 10: 111-115
6. Ikeda, K., S. Saitoh, I. Koida et al.: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47-53
7. Raedle, J., W. K. Roth, G. Oremek, W. F. Caspary, S. Zeuzem: Alpha-fetoprotein and p53 autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2587-94
8. Sarasin et al. Cost-effectiveness of screening for detection of small HCC in Western patients with Child A cirrhosis. *Am J Med.* 1996; 171: 422
9. Solmi L. et al. Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: results of a prospective study of 360 cases. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1189
10. Taketa, K.: Alpha-Fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12: 1420-32
11. Tsukuma, H., T. Hiyama, S. Tanaka et al.: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797-801
12. Unoura M. et al. High-risk groups and screening strategies for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepato-Gastroenterology* 1993; 40: 305-310

### III.1 Darstellung der Ergebnisse

Die Rekrutierung von Patienten wurde im Dezember 2003 begonnen. Es erfolgte jeweils eine ausführliche Aufklärung über das Projekt und eine schriftliche Zustimmung zur Verwendung und Lagerung von Serumproben für wissenschaftliche Zwecke und Verwendung der Daten. Es wurde eine Stammdatenbank zu den Patienten erstellt und die Patienten jeweils in dreimonatigen Untersuchungsintervallen neu einbestellt. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt werden zusätzlich zur AFP-Bestimmung Serumproben entnommen und bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert.

Kriterien für den Einschluss in das Programm sind:

- a) Chronische Hepatitis C + Leberzirrhose (HCV-RNA positiv)
- b) HBsAg pos. + Leberzirrhose oder HBV-DNA positiv + Leberzirrhose
- c) Leberzirrhose anderer Ätiologie

Für die Diagnose einer Leberzirrhose wurde nicht zwingend eine aktuelle Histologie gefordert. Als alternative Kriterien wurde das Vorliegen mehrerer der u.a. Kriterien akzeptiert (Vorliegen aller Kriterien nicht obligat !):

1. Histologische Sicherung einer Leberzirrhose zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Vergangenheit. Die zwingende Durchführung einer Leberhistologie für die Zirrhosediagnose vor Einschluss in das Früherkennungsprogramm wird aber nicht gefordert.
2. Inhomogene Binnenstruktur und höckrige Leberoberfläche in einem darstellenden Verfahren (Computer-Tomographie, Abdomensonographie, Magnetresonanz-Tomographie).
3. Laborkonstellation mit Thrombopenie und Hyper-Gammaglobulinämie.
4. Laborkonstellation mit erniedrigter Cholinesterase, erniedrigtem Albumin, erhöhtem Bilirubin und erniedrigtem Quick-Wert, die nicht durch eine akute Leberschädigung erklärbar ist.
5. Nachweis von Ösophagus- oder Fundusvarizen oder Aszites.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Früherkennungsprogramm wurde ein manifestes

hepatozelluläres Karzinom soweit möglich ausgeschlossen sein. Vor Studieneinschluss erfolgten hierzu eine Abdomensonographie und eine AFP-Bestimmung, bei fraglichen Befunden auch eine ergänzende Bildgebung.

Zu den jeweiligen Untersuchungsterminen alle 3 Monate wurden neben der körperlichen Untersuchung und Anamneseerhebung durchgeführt:

a) AFP-Bestimmung im Serum

b) Ultraschalluntersuchungen alle 3 Monate

Für die Ultraschalldiagnostik wurden durchgeführt: B-Bild- Sonographie; B-Bild- Sonographie mit Tissue harmonic imaging; standardisierte Kontrastmittelsonographie (z.B. eine Spätphase).

c) Serumgewinnung und Einlagerung in Serumbank.

Diese dient der späteren bestimmung neuer Tumormarker, z.B. des DCP= Des-gamma-carboxyprothrombin. Die Testkits für die DCP-Bestimmung sind nicht kommerziell verfügbar, werden aber voraussichtlich von der Firma Eisai (Japan) für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung gestellt.

Die wissenschaftliche Betreuung des Projektes erfolgte zunächst durch Herrn Lars Hanker (Arzt im Praktikum; 10/03-09/04). Durch die Abschaffung des AiP und das Auslaufen der Ausbildungsverträge zum 30.09.2004 änderte sich zwangsläufig der Finanzierungsplan, so dass nur noch Personalmittel für 2 weitere Monate zur Verfügung standen (Frau Dr. Verena Keitel; 10/04-11/04).

Bis 12/04 konnten 119 Patienten in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen werden. Davon hatten 16 eine nichtviral bedingte Leberzirrhose, wurden aber dennoch als Vergleichskollektiv aufgenommen. Die mittlere Beobachtungsdauer beträgt zum Stichtag 13.12.2004 20,5 Wochen. Im Beobachtungszeitraum traten bisher 3 hepatozelluläre Karzinome auf, alle bei HCV-bedingten Zirrhosen. Daraus ergibt sich eine Inzidenz des HCC von etwa 8%/Jahr bei HCV-assoziiierter Zirrhose, was dem erwarteten Wert entspricht. Alle 3 Patienten hatten kleine solitäre Leberumherde (T1-Tumoren).

Eingeschlossene Patienten (Stand 13.12.2004)	119  Davon: 89 HCV-Infektion 14 HBV-Infektion 8 Äthyltoxisch 6 Autoimmunhepatitis 1 PSC 1 Kryptogene Zirrhose
Mittlere Beobachtungszeit	20,5 Wochen
Neu aufgetretene HCC	3 (Nach im Mittel 34 Wochen) Alle bei HCV-assoziiierter Zirrhose

### III.2 Weiterführung des Projektes

Die Auslegung des Projektes war als Anschubfinanzierung einer längerfristigen Studie gedacht. Aus der Projektauslegung ergibt sich, dass erst nach einer Laufzeit von 2-3 Jahren weitergehende Aussagen zu erwarten sind, als Gesamtdauer sind 6 Jahre vorgesehen. Wie ursprünglich geplant sollen bis Ende 2005 insgesamt 200 Patienten in Düsseldorf eingeschlossen und dann 4 Jahre nachbeobachtet werden. Dies erscheint bei aktuell 119 eingeschlossenen Patienten realistisch. Das Projekt ist jetzt eingebunden in die Versorgungs- und Studientätigkeit der Hepatitisambulanz der Klinik. Die erwartete hohe Inzidenz des HCC in den Risikogruppen scheint sich zu bestätigen.

Als Ziele werden weiterhin angestrebt:

1. Evaluation des Stellenwertes eines Früherkennungsprogramms für Therapieoptionen und Überleben bei Hochrisikopatienten vor dem Hintergrund neuer sensitiver Ultraschallverfahren. Zielparameter sind Überleben und rezidivfreies Überleben.
2. Evaluation neuer Tumormarker unter Verwendung der angelegten Serumbank . Es wird mit zunehmender Laufzeit des Projektes eine grössere Zahl von Serumproben von Patienten vor und nach Diagnose eines HCC vorliegen. Dies wird für die Evaluation neuer Tumormarker wertvoll sein, da diese dann unter Verwendung der Serumbank getestet werden können.
3. Erkennung und Bindung von Patienten für Therapiestudien. Es wird erhofft, eine grössere Zahl von Frühstadien des HCC zu diagnostizieren, die dann kurativen Therapieverfahren zugänglich sind.
4. Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren zur detektion kleiner HCC (CT, MRT, Kontrastmittelsonographie). Patienten mit im Screening auffälligen Befunden haben die standardisierte Bildgebung entsprechend dem Antragsprotokoll erhalten. Auch hier sind weitergehende Aussagen erst möglich, wenn eine grössere Zahl von HCC aufgetreten ist.

Da eine randomisierte Kontrollgruppe (Risikopatienten, die nicht gescreent werden) ethisch nicht vertretbar war, sollen die Daten der Patienten im Früherkennungsprogramm mit dem ebenfalls über das Kompetenznetz Hepatitis geförderten nationalen HCC-Register abgeglichen werden.



## Erfolgskontrollbericht Hep-Net Start-up-Fund TP 15.2

"Programm zur Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose durch chronische Virushepatitiden"

Angesichts der steigenden Zahl hepatozellulärer Karzinome in westlichen Ländern sind Daten zur Sinnhaftigkeit eines Screenings von Hochrisikopatienten von erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz. Daten hierzu liegen für Deutschland bisher nicht vor und sollen durch das Projekt gewonnen werden. Die hohe Inzidenz des HCC in den Risikogruppen scheint sich auch im laufenden Programm abzuzeichnen, so dass auch bei kleineren Patientenzahlen relevante Ergebnisse zu erwarten sind.

Die Förderung war als Anschubfinanzierung für das längerfristig ausgelegte Projekt vorgesehen. Entsprechend dem Zeitplan konnten im ersten Jahr 119 Patienten eingeschlossen werden. Bis Ende 2005 sind 200 Patienten geplant. Der Finanzrahmen konnte eingehalten werden, durch die Abschaffung des AiP standen jedoch nur für 14 statt für die ursprünglich vorgesehenen 18 Monate Personalmittel zur Verfügung. Sachmittelinvestitionen sind im Projekt nicht mehr erforderlich. Es wird angestrebt, dass das Projekt wie vorgesehen im Rahmen der Infrastruktur und der anderweitigen Drittmittelförderung der Hepatitisambulanz der Klinik fortgeführt werden kann.

## Kurzfassung Schlussbericht Hep-Net Start-up-Fund TP 15.2

"Programm zur Früherkennung des hepatozellulären Karzinoms bei Patienten mit Leberzirrhose durch chronische Virushepatitiden"

Da derzeit 60-80% der HCC bei Erstdiagnose bereits inoperabel sind, wurde ein Früherkennungsprogramm für Hochrisikopatienten (Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis B und C) begonnen. Als Screeninguntersuchungen werden hochqualitative Ultraschalluntersuchungen der Leber und Bestimmungen des Alpha-Fetoproteins in dreimonatigen Intervallen durchgeführt, da die bisher empfohlenen 6monatigen Intervalle als zu lang erscheinen.

Von Dezember 2003 bis Dezember 2004 wurden 119 Patienten in das Früherkennungsprogramm eingeschlossen. Davon hatten 16 eine nichtviral bedingte Leberzirrhose, wurden aber dennoch als Vergleichskollektiv aufgenommen. Die mittlere Beobachtungsdauer beträgt zum Stichtag 13.12.2004 20,5 Wochen. Im Beobachtungszeitraum traten bisher 3 hepatozelluläre Karzinome auf, alle bei HCV-bedingten Zirrhosen. Daraus ergibt sich eine Inzidenz des HCC von etwa 8%/Jahr bei HCV-assoziiierter Zirrhose, was dem erwarteten Wert entspricht. Alle 3 Patienten hatten kleine solitäre Leberumherde (T1-Tumoren). Es wird erhofft, durch das Programm eine grössere Zahl von Frühstadien des HCC zu diagnostizieren, die dann kurativen Therapieverfahren zugänglich sind oder in Therapiestudien eingebunden werden können. Zusätzlich werden bei jeder Vorstellung der Patienten Serumproben entnommen und eingelagert. Es wird mit zunehmender Laufzeit des Projektes eine grössere Zahl von Seren von Patienten vor und nach Diagnose eines HCC vorliegen. Dies wird für die Evaluation neuer Tumormarker wertvoll sein. In der Frühdiagnose des HCC werden verschiedene sonographische und radiologische Bildgebungsverfahren verglichen.

Bis Ende 2005 sollen etwa 200 Patienten eingeschlossen sein. Das Programm ist auf eine Gesamtlaufzeit von 6 Jahren angelegt, so dass mit ersten relevanten Ergebnissen in etwa 1-2 Jahren zu rechnen sein dürfte.