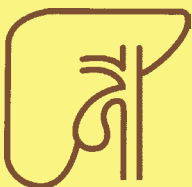
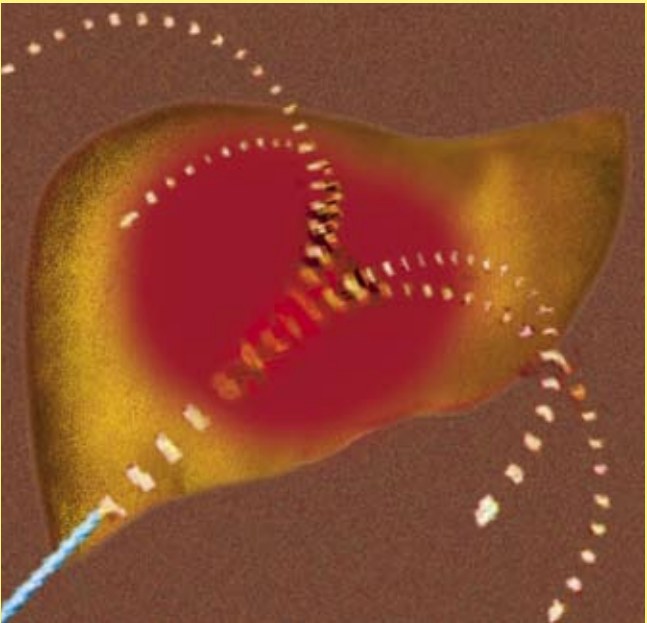


Leberzellkrebs beim Leberkranken –

Vorbeugung, Früherkennung
und Behandlung



Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Hans Scherübl
Dr. med. Joachim Steinberg
Klinik für Innere Medizin
Vivantes Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin

Tel.: 030/69 72 52 01

Fax: 030/69 72 52 05

E-mail: hans.scheruebl@vivantes.de

E-mail: joachim.steinberg@vivantes.de

In Zusammenarbeit mit



Deutsche Leberhilfe e.V.

Luxemburger Str. 150

50937 Köln

Tel.: 02 21/2 82 99 80

Fax: 02 21/2 82 99 81

E-mail: info@leberhilfe.org

www.leberhilfe.org

Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

© 2008 Falk Foundation e.V.

Alle Rechte vorbehalten.

2. Auflage 2008

Leberzellkrebs beim Leberkranken – Vorbeugung, Früherkennung und Behandlung

Hans Scherübl, Berlin
Joachim Steinberg, Berlin

Inhalt

	Seite
Einleitung	4
<i>Was ist Leberzellkrebs?</i>	6
<i>Kann ich mich vor Leberzellkrebs schützen?</i>	8
<i>Ist eine Heilung durch eine Leberoperation möglich?</i>	14
<i>Welche nicht-chirurgischen, lokalen Behandlungsverfahren gibt es?</i>	18
<i>Sind Rezeptorblocker die neuen Hoffnungsträger beim Leberzellkrebs?</i>	24

Einleitung

Leberzellkrebs ist die in der westlichen Welt am stärksten zunehmende Tumorart; in Deutschland erkranken daran pro Jahr etwa 6000 Menschen.

Bis zu 85% aller Leberzellkrebsfälle treten hierzulande bei chronisch leberkranken Menschen auf. Besonders gefährdet sind Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden. Da die Behandlungschancen bei Früherkennung des Leberzellkrebses am günstigsten sind, sollten Menschen mit Leberzirrhose regelmäßig hinsichtlich der Frühformen des Leberzellkrebses überwacht werden.

Die (Transplantations-)Chirurgie spielt bei der Heilung von einem Leberzellkrebs eine entscheidende Rolle. Andererseits ist es in den letzten Jahren zu einer schnellen Weiterentwicklung von minimalinvasiven Techniken wie der Radiofrequenz- und Lasertherapie von Lebertumoren gekommen; diese Behandlungsmöglichkeiten werden heutzutage als alternative oder überbrückende Verfahren zur Chirurgie eingesetzt.

Als Folge der aktuellen epidemiologischen Entwicklung besteht ein großer Bedarf an neuen medikamentösen Behandlungsformen. So wurden in den letzten Jahren erstmals große Patiententstudien zur medikamentösen Behandlung des Leberzellkrebses durchgeführt. Aufgrund der guten Verträglichkeit sind die sog. Rezeptorblocker die neuen Hoffnungsträger beim fortgeschrittenen Leberzellkrebs.

Definitionsgemäß hat Leberzellkrebs seinen Ursprung in der Leber. Weil für viele Patienten die Bezeichnung Leberzellkrebs verwirrend ist, möchten wir auf die korrekte Unterscheidung zwischen Leberzellkrebs und Lebermetastasen hinweisen: „Streukrebs“, d.h. Absiedelungen in der Leber (Lebermetastasen, Tochtergeschwülste in der Leber) von Tumoren, die ihren Ursprung in anderen Organen wie z. B. im Darm, in der Bauchspeicheldrüse, im Magen oder in der Brust haben, wird nicht als Leberzellkrebs bezeichnet und ist deshalb nicht Gegenstand dieser Broschüre. Diese Unterscheidung ist wichtig, da sich Behandlung und Prognose des Leberzellkrebses vom Streukrebs deutlich unterscheiden. Für die Behandlung von Lebermetastasen („Streukrebs“) verweisen wir auf entsprechende Broschüren der Deutschen Krebsgesellschaft und anderer Vereinigungen.

Die vielversprechendste Strategie im Kampf gegen den Leberzellkrebs ist und bleibt die Vorbeugung, d.h. Maßnahmen, die die Entstehung des Leberzellkrebses von vornherein verhindern. Dem Schutz vor chronischen Lebererkrankungen bzw. deren wirkungsvoller Behandlung kommt dabei die größte Bedeutung zu. Mit der Hepatitis-B-Impfung steht seit 20 Jahren eine der ersten erfolgreichen Impfungen gegen Krebs, sprich gegen Leberzellkrebs, zur Verfügung. Diese und andere Chancen gilt es zu nutzen.

*Prof. Dr. med. Hans Scherübl
Dr. med. Joachim Steinberg*

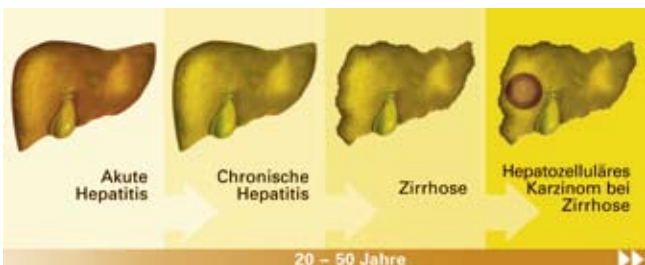


Was ist Leberzellkrebs?


Als Leberzellkrebs werden bösartige (maligne) Tumoren bezeichnet, die aus Leberzellen entstehen, d.h. ihren Ursprung in der Leber haben. Andere Bezeichnungen für den Leberzellkrebs sind Leberzellkarzinom oder hepatozelluläres Karzinom (im Englischen: hepatocellular carcinoma: HCC). Leberzellkrebs ist meist auf die Leber begrenzt;

allerdings kann er auch die lebernahen Lymphknoten befallen oder gar in entfernte Organe „streuen“.

Weltweit ist der Leberzellkrebs (HCC) der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Jährlich werden weltweit 500.000–1.000.000 neue HCC-Fälle festgestellt. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 6000 Menschen an einem HCC. Damit hat sich hierzulande die Häufigkeit dieses ehemals seltenen Tumors in den vergangenen 20 Jahren verdoppelt. Diese Zunahme ist u. a. durch die zunehmende Zahl von Menschen, die an einer Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektion leiden verursacht. Leider ist inzwischen in Europa das HCC die führende leberbedingte Todesursache von Patienten mit einer Leberzirrhose. Diese Tatsache war der Beweggrund, diese Broschüre zu erstellen und eine Initiativgruppe „Kampf dem Leberzellkrebs“ zu gründen. Auch heutzutage wissen viele Betroffene oftmals Jahre oder gar Jahrzehnte lang nichts von ihrer chronischen Lebererkrankung und dem damit verbundenen HCC-Risiko.



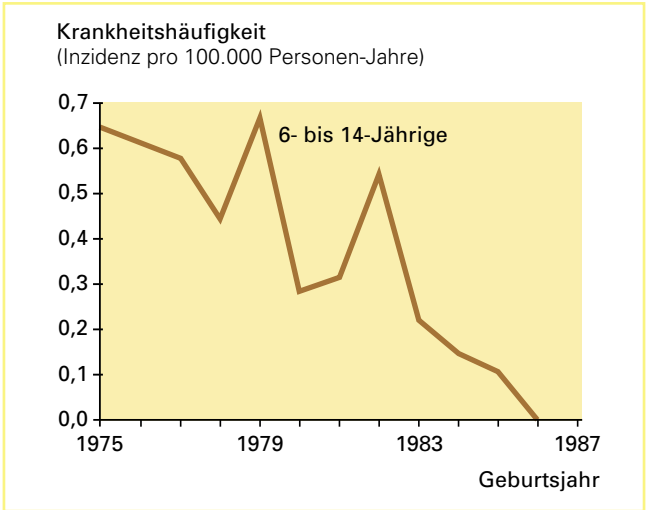
80–85% der hepatozellulären Karzinome (HCC) entstehen auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung



***Kann ich mich vor
Leberzellkrebs
schützen?***

Erfreulicherweise kann diese Frage für die meisten Menschen mit „ja“ beantwortet werden. Lebergesunde Menschen haben nämlich ein äußerst geringes Risiko, in ihrem Leben an einem Leberzellkrebs (HCC) zu erkranken. Bei Menschen, die an einer Leberzirrhose leiden, beträgt das HCC-Risiko hingegen 1–4% pro Jahr. Ist die Leber chronisch entzündet wie z. B. bei einer chronischen Hepatitis-C-Infektion oder anderweitig chronisch geschädigt, ohne dass bereits ein kompletter Leberumbau im Sinne einer Leberzirrhose vorliegt, so ist das HCC-Risiko in der Regel nur geringfügig gesteigert. Leider stellt hier aber die chronische Hepatitis B eine Ausnahme dar; bei der chronischen Hepatitis B ist das HCC-Risiko generell, d. h. auch ohne das Vorliegen einer Zirrhose, deutlich erhöht.

Es ist deshalb sehr wichtig, zu allererst die chronische Leberkrankheit überhaupt festzustellen und den Patienten darüber zu informieren. Als nächster Schritt erfolgt die Beratung des Patienten, dass er ab sofort alle leberschädlichen Faktoren meiden soll. So soll z. B. ein Alkoholenuss beendet, möglicherweise leberschädigende Medikamente (oder Drogen) abgesetzt werden und, sofern kein Hepatitis-B-Impfschutz besteht, die Hepatitis-B-Impfung erfolgen.



Abnahme des hepatozellulären Karzinoms nach Einführung der Hepatitis-B-Impfung (in Taiwan)

Hepatitis-B-Impfung schützt vor hepatozellulärem Karzinom!

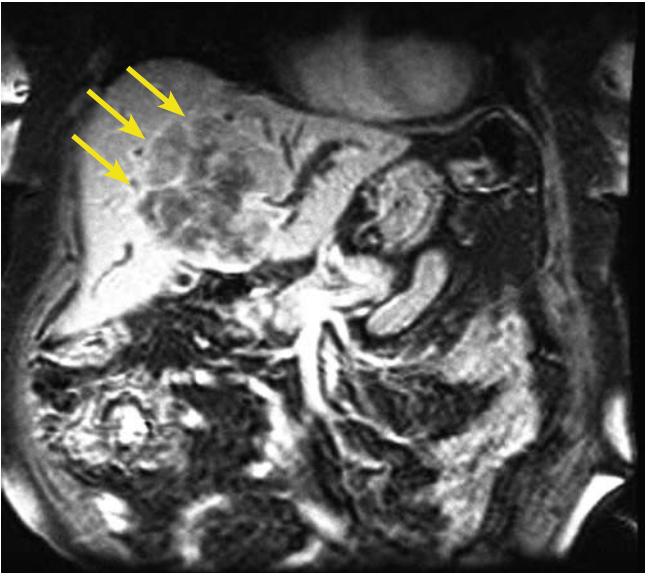
Parallel dazu muss eine Abklärung hinsichtlich der verschiedenen Ursachen der chronischen Lebererkrankung durchgeführt werden. In den allermeisten Fällen finden sich dabei eine oder mehrere Ursachen, die dann spezifisch behandelt werden können. So reduziert beispielsweise die antivirale Behandlung einer chronischen Hepatitis-B-Infektion das HCC-Risiko in dem Maße, in dem es gelingt, die Viren im Blut zu verringern. Analog verhindert die erfolgreiche antivirale Behandlung einer chronischen Hepatitis-C-Infektion das Fortschreiten der Leberentzündung (Hepati-

tis) und Leberfibrose und senkt dadurch das Zirrhose- und HCC-Risiko. Findet sich eine Eisen-speicherkrankheit (Hämochromatose), verhindert die effektive Senkung der Eisenspiegel (durch eine Aderlasstherapie) die Entwicklung der Leberzirrhose und damit eines HCC. Bei Alkoholmissbrauch muss dringend zu professioneller Hilfe hinsichtlich der Abhängigkeit geraten und der Missbrauch eingestellt werden. Als (sehr) seltene Ursachen für einen primären Leberkrebs müssen die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die Autoimmunhepatitis genannt werden, wenngleich das HCC-Risiko dieser Erkrankungen gering ist. Da sich zwischen den Leberzellen die kleinen Gallengänge befinden, muss hier der Vollständigkeit halber auch die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) genannt werden. Diese entzündliche Erkrankung der Gallenwege geht mit einem erhöhten Risiko für einen Gallengangskrebs einher; PSC-Patienten werden deshalb regelmäßige Untersuchungen der Gallenwege angeraten. Der Gallengangskrebs unterscheidet sich vom HCC; anders als das HCC entsteht der Gallengangskrebs nicht aus Leberzellen, sondern aus Gallengangszellen. Dennoch werden der in der Leber gelegene Gallengangskrebs und das HCC unter dem gemeinsamen Oberbegriff „primäre Leberkarzinome“ zusammengefasst.


- *Überwachung von Risikogruppen*

Personen mit Leberzirrhose haben ein hohes Risiko, an einem Leberzellkrebs zu erkranken. Aber auch Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion ohne Zirrhose weisen ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko auf. Patienten mit diesen Risiken werden deshalb halbjährliche Kontrolluntersuchungen angeraten. Im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen soll der Tumormarker Alpha-Fetoprotein im Blut bestimmt werden und insbesondere die Ultraschalluntersuchung der Leber durch einen darin erfahrenen Arzt erfolgen.

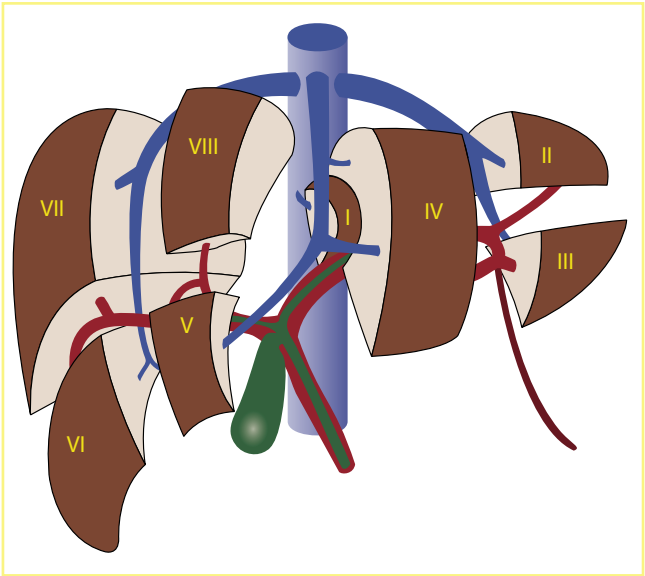
Der Grund für die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen liegt in dem Überlebensvorteil, der bei Patienten beobachtet wurde, deren HCC in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert wurde. Bei der Auswertung der Daten des gemeinsamen Krebsregisters der Neuen Bundesländer und Berlins zeigte sich, dass es in den letzten 20 Jahren gelang, das Überleben der HCC-Patienten signifikant zu verbessern. In erster Linie ist dieser Überlebensvorteil auf eine frühzeitige Diagnosestellung und frühere Behandlung zurückzuführen. Da Patienten mit Leberzirrhose ein hohes HCC-Risiko tragen, vor dem sie nicht ausreichend geschützt werden können, muss es das Ziel sein, ein eventuell auftretendes HCC so früh wie möglich festzustellen.



Hepatozelluläres Karzinom (HCC): Nachweis durch Magnetresonanz (NMR)



***Ist eine Heilung
durch eine
Leberoperation
möglich?***



Anatomische Darstellung der verschiedenen Lebersegmente (I–VIII) mit Blutgefäßen und Gallenwegen

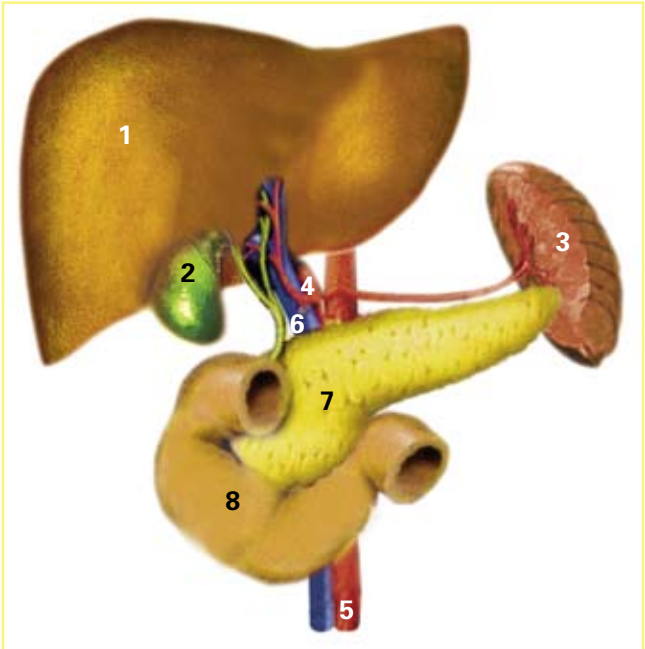
Die operative Entfernung des HCC (Tumorresektion) und in ausgewählten Fällen die Lebertransplantation stellen prinzipiell Behandlungsformen dar, die bei frühzeitig festgestelltem HCC eine Heilung ermöglichen. Die chirurgischen Verfahren kommen bei fortgeschrittenen Tumorstadien aber nicht infrage. Die operative Entfernung eines HCC ist nur bei ausreichender Funktion der verbleibenden Leber möglich. Nach der chirurgischen Entfernung des HCC müssen die Patienten weiterhin in der regelmäßigen HCC-Überwachung bleiben.

- *Lebertransplantation*

Die Lebertransplantation stellt prinzipiell eine optimale Behandlungsform dar, da nicht nur das früh erkannte HCC entfernt, sondern auch die dem HCC zugrunde liegende Leberzirrhose behandelt wird. Organmangel, lebenslange Medikamenteneinnahme und Immunsuppression stellen die Hauptprobleme bzw. Nachteile der Lebertransplantation beim frühen HCC dar. In Deutschland muss derzeit mit einer Wartezeit von deutlich über 1 Jahr gerechnet werden, bis ein Patient eine Allotransplantation erhält, d. h. die transplantierte Leber stammt von einem Verstorbenen. Aus diesem Grund spielt die Leberlebendspende, d. h. das transplantierte Organ (halbe Leber) stammt beispielsweise von dem gesunden Bruder oder der gesunden Schwester, eine zunehmend wichtigere Rolle. Heutzutage können viele Transplantationszentren von einem 5-Jahres-Überleben der schließlich transplantierten Patienten von über 70% berichten. Diese Ergebnisse konnten u. a. durch eine verbesserte Sorgfalt bei der Entscheidung für oder gegen eine Lebertransplantation erzielt werden.


Personen mit Leberzirrhose mit gesichertem oder dem Verdacht auf ein frühes HCC sollten deshalb so früh wie möglich in einem Lebertransplantationszentrum vorgestellt werden. Jeder Patient wird dabei von Ärzten verschiedener Fachrichtungen beurteilt und die Behandlung erst nach ausführlicher gemeinsamer Diskussion geplant. Aufgrund des häufig fortgeschrittenen Tumorleidens kommt allerdings eine Lebertransplantation bislang in weniger als 5% der HCC-Patienten infrage.

Somit ist die Heilung des HCC durch eine Leberoperation möglich. Allerdings gilt dies infolge der meist fortgeschrittenen Tumorstadien nur für einen kleinen Teil der betroffenen Patienten.



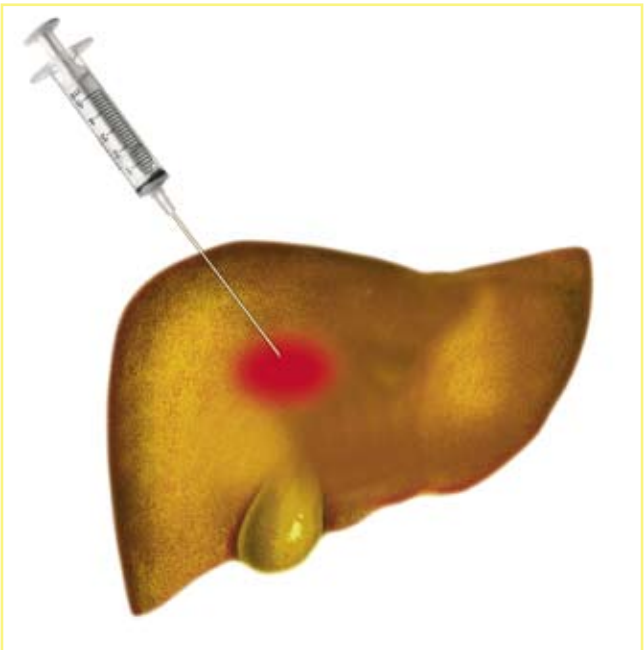
Anatomie der Leber und Nachbarorgane:

1 Leber, **2** Gallenblase und Gallengang, **3** Milz, **4** Leberarterie (Hauptstamm), **5** Hauptschlagader (Aorta), **6** Portalvene (bringt venöses Blut vom Dünn- und Dickdarm sowie der Milz zur Leber) = Pfortader, **7** Bauchspeicheldrüse (Pankreas), **8** Zwölffingerdarm (Duodenum)



***Welche
nicht-chirurgischen,
lokalen Behandlungs-
verfahren gibt es?***

Nicht-chirurgische, örtliche (lokal-ablative) Behandlungsverfahren haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in der Behandlung des HCC gewonnen. Die Zerstörung der Tumorzellen erfolgt dabei durch die Injektion chemischer Substanzen wie Alkohol (PEI) oder Essigsäure, oder durch das Einführen einer speziellen Sonde in den Tumor, die mittels Radiofrequenz (RFTA), Mikrowelle oder Laser (LITT) das Tumorgewebe zerstört. Jedes der genannten Verfahren wird nach einer örtlichen Betäubung in der Regel perkutan, d.h. von außen, durch einen Stich in die Haut durchgeführt; es kann dadurch auf eine offene Bauchoperation verzichtet werden.

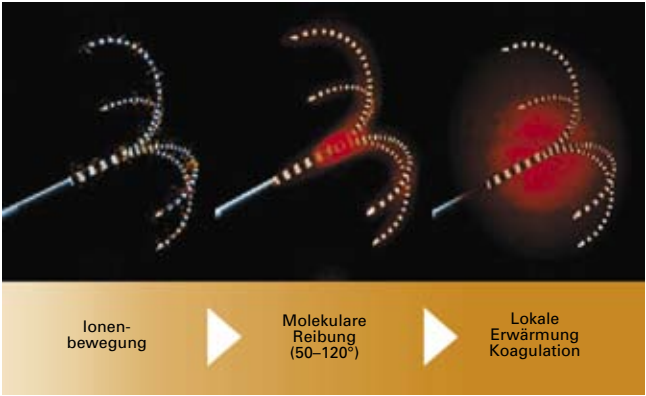


Nicht-chirurgische, lokale Therapieverfahren

Bei der Radiofrequenz-Thermoablation kommt es infolge des hochfrequenten Stroms in der Nadel-elektrode zu einer lokalen Wärmebildung und dadurch zu einem „Verkochen“ des Tumorge-webes. Bei größeren Tumoren müssen meist mehrere Nadeln verwendet werden, und/oder es müssen mehrere Sitzungen erfolgen. Eine eng-maschige Tumornachsorge ist aber erforderlich.

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser lokal-ablativen Therapien konnte in zahlreichen Untersuchungen für HCCs bis zu einer Größe von 3–5 cm (bei maximal 3 Herden) belegt werden. Die Erfolgsraten für kleine HCCs (< 2 cm im Durchmesser) liegen bei 90–100%, für HCCs von 3 cm Größe bei ca. 70%. 5-Jahres-Überlebens-raten von bis zu 47% können mithilfe dieser Ver-fahren bei Patienten mit einem einzelnen HCC (< 5 cm) und guter Leberfunktion erzielt werden. Somit ist die Heilung des HCC durch lokal-ablative Verfahren möglich; wie bei den chirurgischen Be-handlungsformen gilt diese Aussage infolge der leider meist fortgeschrittenen Tumorstadien aller-dings nur für einen kleinen Teil der betroffenen Patienten.

Der Einsatz lokal-ablativer Verfahren schließt eine spätere Leberoperation nicht aus. Ganz im Ge-genteil „überbrücken“ lokal-ablative Verfahren oft-mals die Wartezeit bis zur Lebertransplantation.




Radiofrequenz-Ablation: Nadelelektrode bündelt hochfrequenten Strom (375–500 kHz)

- *Chemoembolisation*

Die Chemoembolisation ist ein weiteres örtliches Behandlungsverfahren, bei dem die beiden Prinzipien der Embolisation (Verschluss einer Leberarterie) und der Chemotherapie (Medikamente gegen Krebszellen) kombiniert werden. Der interventionell-tätige Radiologe (Röntgenarzt) führt von der Leiste aus einen Katheter bis zur Leberarterie vor. Die Leberarterie zweigt sich in der Leber in kleine Arterien auf, und jeder Lebertumor wird über eine (mehrere) dieser kleineren Arterien mit Blut versorgt. Bei der Chemoembolisation werden durch den Katheter kleine Kunststoffteilchen in das den Tumor versorgende Gefäß gespritzt, bis das Gefäß und damit die Blutzufuhr des Tumors verstopft („embolisiert“) ist. Infolge der (weitgehenden) Unterbindung der Blut- und damit Nährstoff- und Sauerstoffversorgung sterben die Tumorzellen des embolisierten Bereichs ab. Ein Absterben der Tumorzellen kann zudem durch die örtliche Gabe eines Zytostatikums (Medikament gegen Krebszellen) erreicht werden. Deshalb gibt der Radiologe bei der Chemoembolisation nicht nur die Kunststoffteilchen zum Verstopfen, sondern zusätzlich ein Zytostatikum (und ein öliges Kontrastmittel) in die den Lebertumor versorgende Arterie.

Bei frühen HCCs wird die Chemoembolisation nicht angewandt, hier sind vielmehr die oben genannten lokal-ablativen Verfahren oder eine Leberoperation Erfolg versprechend. Die Chemoembolisation wird häufig zur Therapie großer chirurgisch nicht zu entfernender HCCs eingesetzt, welche auch nicht „lokal-ablativ“ behandelt werden können. Hierdurch kann eine Verzögerung des Tumorwachstums erreicht werden. Die Behandlung sollte in der Regel aber nur bei Patienten mit sonst guter Leberfunktion durchgeführt werden. Die Chemoembolisation wird in den letzten Jahren zunehmend als „überbrückende“ Behandlung vor einer Lebertransplantation eingesetzt, obwohl hierzu noch wenige verlässliche Daten vorliegen.



***Sind Rezeptor-
blocker die
neuen Hoffnungs-
träger beim
Leberzellkrebs?***

Besondere, neue Arzneistoffe (sog. Target-Medikamente) greifen gezielt in molekulare Abläufe der Krebsentstehung ein und sind die Hoffnungsträger für Patienten mit Tumoren. Möglicherweise sind sie auch eine vielversprechende Behandlungsform beim fortgeschrittenen HCC.



Sonografie der Leber: hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei Patientin mit Zirrhose infolge Hepatitis-B-Infektion

Bei etwa 7 von 10 Patienten ist das HCC zum Zeitpunkt der Diagnose bereits so weit fortgeschritten, dass eine Entfernung oder Abtragung des Tumors nicht mehr möglich ist. Eine Chemotherapie ist – außer bei Patienten ohne zugrunde liegende Leberkrankheit/Zirrhose – weder effektiv noch lebensverlängernd.

Wahrscheinlich werden neue, auf molekularer Ebene wirkende, Medikamente nun endlich die medikamentöse Behandlung des HCC voranbringen. Diese neuartigen Medikamente richten sich gegen einen oder gar mehrere Faktoren, die das Wachstum des HCC fördern. Der tumorfördernden Wirkung dieser Wachstumsstoffe bzw. deren Rezeptoren, die sich in der Mehrzahl der HCCs nachweisen lassen, kann durch die neuartigen Medikamente zumindest vorübergehend Einhalt geboten werden.

Die neuen Medikamente sind bei Tumorerkrankungen wie Lungen-, Nieren- oder Darmkrebs bereits zugelassen; beim HCC werden sie allerdings erst jetzt untersucht. Bei einigen HCC-Patienten konnte im Vergleich zu anderen Arzneistoffen ein deutlich längeres Überleben beobachtet werden; die Heilung des fortgeschrittenen HCC wurde allerdings noch nicht erreicht. Einschränkend muss für diese neuen Arzneistoffe gesagt werden, dass sie vorerst nur bei Patienten mit guter Leberfunktion geprüft werden. Das unterstreicht die Bedeutung einer optimalen palliativen (die Beschwerden lindernden) Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkrebs. Die palliative Behandlung beinhaltet u. a. die effektive Schmerztherapie, eine adäquate Ernährung und eine psychoonkologische Betreuung.

Als weitere Patientenbroschüren zu Leberkrankheiten sind kostenlos erhältlich:

- Wegweiser für den Leberkranken mit
Richtlinien zur Ernährung
Ernährung und Ernährungstherapie bei
Leberzirrhose und anderen chronischen
Leberkrankheiten (F80)
74 Seiten
- Medizinisches Stichwortverzeichnis zu
Lebererkrankungen (U81)
90 Seiten
- Patiententagebuch – Lebererkrankungen
Ratgeber für Patienten mit chronischen
Lebererkrankungen (U83)
61 Seiten

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 0761/1514-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany