

# Ist Leberkrebs heilbar?

Etliche Therapieoptionen, aber Prävention bleibt wichtig

Das hepatozelluläre Karzinom nimmt weltweit, auch in der Schweiz und hier besonders bei Männern, an Häufigkeit zu und stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Heute profitieren jedoch sehr viele Betroffene von einer Therapie, wie Privatdozent Dr. Beat Müllhaupt, Leitender Arzt Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, am «Tag der Leber 2008» in Zürich, berichtete.



PD Dr. Beat Müllhaupt, Zürich

## HALID BAS

### Ein Karzinom der Risikopopulationen

Das hepatozelluläre Karzinom steht heute was die Häufigkeit betrifft, weltweit an 5. (bei Frauen an 8.) Stelle, was die Mortalität betrifft, an 3. Stelle aller Krebserkrankungen und hat eine sehr

**«Die Diagnose stützt sich heute weitestgehend auf bildgebende Verfahren wie CT, MRI oder Kontrast-Sonografie»**

hohe Fatalitätsrate von 0,97. «Das Ausmass der weltweiten Krankheitslast dokumentieren jährlich 250 000 bis 1 Million Todesfälle», so Beat Müllhaupt.

Bekannt sind Hochrisikogebiete wie China, Südostasien und das subsaharische Afrika, in denen mehr als 80 Prozent aller Leberkrebsfälle auftreten, wobei auch Umwelteinflüsse wie die

Nahrungsmittelbelastung mit Aflatoxinen eine Rolle spielen. Entgegen dem Trend bei manchen anderen Krebsformen ist auch in der Schweiz zwischen 1975 und 1994 für das hepatozelluläre Karzinom ein Mortalitätsanstieg bei den Männern dokumentiert. Die altersspezifische Mortalität bei den Männern ist hierzulande besonders ab 50 Jahren deutlich angestiegen, heute erkranken aber auch Jüngere mehr an Leberkrebs als früher.

Die Vorstellung, dass das hepatozelluläre Karzinom auf dem Boden einer Zirrhose entsteht, ist insofern einzuschränken, als doch 20 Prozent der Fälle keinen zirrhotischen Umbau zeigen. Risikofaktoren für Leberkrebs sind dennoch zunächst diejenigen, die zu einer Zirrhose führen: vor allem die Virushepatitiden (B und C), aber auch Alkohol und Eisenüberladung (Hämochromatose). Das Hepatitis-B-Virus (HBV) kann allerdings auch direkt, also ohne den Umweg über eine Zirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom hervorrufen. Weitere Risikofaktoren sind Alter, Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen), Rasse, Umgebung,

BMI, Diabetes mellitus, Medikamente und in sehr seltenen Fällen eine familiäre Belastung, die ein Screening erfordert.

### Diagnostik stützt sich auf Bildgebung

Die Diagnose stützt sich heute weitestgehend auf bildgebende Verfahren wie

## Tag der Leber

Der «Tag der Leber» ist eine Fortbildung, die jedes Jahr von der Schweizerischen Vereinigung für das Studium der Leber (Swiss Association for the Study of the Liver [SASL], [www.sasl.ch](http://www.sasl.ch)) durchgeführt wird. In diesem Jahr wurde die Veranstaltung von PD Dr. Beat Müllhaupt, Leitender Arzt Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, und Dr. Beat Helbling, Leitender Arzt Gastroenterologie, Stadtspital Waid, Zürich, zusammen mit den Hausärzten aus Zürich organisiert.

Computertomografie (CT), Magnetresonanz (MRI) oder Kontrast-Sonografie. In CT und MRI erlaubt die Anreicherung während der arteriellen Phase und der unterschiedliche «Wash-out» während der portalvenösen Phase das Erkennen von Leberkrebsknoten. Bei Knoten > 2 cm in einer zirrhotischen Leber sind die typischen Zeichen in der Bildgebung ausreichend, und es bedarf keiner Biopsie und keiner Zweituntersuchung. Bei einer verdächtigen Läsion ab 1 cm in einer eher atypischen, nichtzirrhotischen Leber ist eine Biopsie jedoch indiziert. Kleinere Knoten von 1 bis 2 cm bei Zirrhose erlauben eine Diagnose nach zweimaliger Bildgebung, für noch kleinere Knoten wird beispielsweise in den USA eine Überwachung mit Bildgebung alle 3 bis 6 Monate empfohlen, da zur Diagnose noch genug Zeit bleibt.

**Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom**

**potenziell kurativ:**

- radikale Resektion
- Lebertransplantation
- Radiofrequenzablation (RFTA)

**palliativ:**

- transarterielle Chemoembolisation (TACE)
- Pharmakotherapie (monoklonale Antikörper, «small molecules»)

unter Entfernung des Tumors mittels verschiedener Eingriffe und Verfahren sowie der palliativen Therapie (*Kasten*). Die Resektion des Tumors kann zu-

Gesamthaft betrug das Fünf-Jahres-Überleben nach Resektion in den Stadien 0 und A 51 Prozent. Wichtig erscheint die Korrelation zum Schweregrad der Leberzirrhose. Von Patienten ohne portale Hypertension überlebten 74 Prozent, bei klinischen Zeichen für Pfortaderhochdruck (Pfortaderdruckgradient > 10 mmHg, Ösophagusvarizen, Splenomegalie, Thrombozyten < 100 000) und Bilirubin < 17 µl/l waren es 50 Prozent, lag auch das Bilirubin darüber, nur noch 25 Prozent. Ein Tumorrezidiv wurde bei 26 Prozent beobachtet.

Bei kleineren Einzelknoten (< 5 cm) oder bis zu drei Knoten < 3 cm verspricht demgegenüber die Lebertransplantation ein Fünf-Jahres-Überleben von etwa 80 Prozent. Allerdings kämpft auch dieses Vorgehen mit seinen Grenzen wie nicht erkannter extrahepatischer Ausbreitung des hepatozellulären Karzinoms, was unter der posttransplantationsellen Immunsuppression zu explosionsartigem Wachstum führt, Komorbidität und Organmangel. Sehr real ist auch das Risiko der Tumorprogression bis zum Zeitpunkt des Organersatzes. «Die Wartezeit bis zur Lebertransplantation darf nicht zu lang sein, sonst geht der Therapievorteil verloren», merkte Beat Müllhaupt an. In unselektionierten Serien sind so nur 1 bis 2 Prozent der Leberzellkarzinome einer Lebertransplantation zuzuführen.

In ungünstigeren Stadien, wenn weder Resektion noch Transplantation möglich sind, ist laut einer Beobachtungsstudie von einem Drei-Jahres-Überleben von 28 Prozent auszugehen. Wie eine

**«Die Wartezeit für die Lebertransplantation darf nicht zu lang sein, sonst geht der Therapievorteil verloren.»**

**Staging und Therapiemodalitäten**

Von grosser Wichtigkeit für Prognose und Therapie sind beim hepatozellulären Karzinom die Grösse und Ausdehnung des Tumorbefalls einerseits, aber auch der Schweregrad der Zirrhose und ihrer Folgeerscheinungen andererseits. Der Child-Pugh-Score für den Schweregrad der Zirrhose berücksichtigt das Vorliegen von Enzephalopathie und Aszites sowie Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit. Dies ergibt für hepatozelluläre Karzinome eine differenzierte Stadieneinteilung:

- 0 sehr frühes Stadium (Einzelknoten < 2 cm, Child A)
- A: frühes Stadium (einzelner oder bis 3 Knoten < 3 cm, Child A–B)
- B: mittleres Stadium (multinodulär, Child A–B)
- C: fortgeschrittenes Stadium (portale Invasion, N1, M1, Child A–B)
- D terminales Stadium (Child C).

In der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms ist zu unterscheiden zwischen potenziell kurativen Ansätzen

nächst wegen eingeschränkter funktioneller Reserven und zu geringen Regenerationspotenzials der zirrhotischen Leber an Grenzen stossen, ferner kann die Anatomie bei multiplen Knoten, zentraler Lage oder Befall beider Leberlappen zum Problem werden. Überschattet werden die Heilungschancen der Resektion auch durch Komorbiditäten und durch das hohe Rezidivrisiko, da die belassene kranke Leber ja eine Präkanzerose darstellt. «Diese Einschränkungen führen dazu, dass in unselektionierten Serien nur gerade etwa 10 bis 20 Prozent der hepatozellulären Karzinome einer radikalen Resektion zugeführt werden können», präzisierte Beat Müllhaupt.

**«Die Leberkrebsprävention stützt sich bei uns auf die Therapie chronischer Virushepatitiden und auf die Hepatitis-B-Impfung.»**

Metaanalyse randomisierter Studien gezeigt hat, ist in dieser Situation die transarterielle Chemoembolisation (TACE) jedoch effektiv und vergrössert die Überlebenschancen signifikant.

Neuerdings hat sich das Interesse im Rahmen der Palliativtherapie auch der zielgerichteten Therapie gegen Tumorstadiumsfaktoren mittels monoklonaler Antikörper (Cetuximab [Erbix®], Bevacizumab [Avastin®]) oder weiterer neuartiger antitumorale Moleküle wie beispielsweise Sorafenib (Nexavar®) zugewandt. In SHARP, einer Phase-III-Studie, wurde Sorafenib bei histologisch verifizierten Leberzellkarzinomen bei Patienten in der guten Child-Pugh-Klasse A geprüft und erwies sich im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des medianen Überlebens als effektiv (46,3 vs. 34,4 Wochen). Die Substanz ist seit Kurzem auch in der Schweiz beim hepatozellulären Karzinom zugelassen.

Den Hausärztinnen und Hausärzten gab der Leberspezialist als wichtige Botschaften auf den Heimweg mit:

- die Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms nimmt zu
- diese Tumorart betrifft definierte Risikogruppen
- 75 Prozent der Patienten mit Leberzellkarzinom profitieren von einer Therapie
- bei 25 Prozent ist eine potenziell kurative Behandlung möglich
- die Prävention muss sich auf die Therapie der chronischen Virushepatitis und auf die Hepatitis-B-Impfung stützen. ■

Interessenlage: Diese Berichterstattung erfolgt industrieunabhängig.

**Halid Bas**