

Striktes Screening von Zirrhosepatienten kann Leben retten

Helfen Sie, das Leberzellkarzinom zu bekämpfen

VON K. H. WIEDMANN

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine der Haupttodesursachen bei Patienten mit Leberzirrhose. Deren Zahl steigt in letzter Zeit dramatisch an, v.a. durch die sich häufenden Fälle von Hepatitis-C-Infektionen und (sowohl alkoholischen als auch nicht alkoholischen) Fettlebern. Wichtig ist es daher, Risikopatienten herauszufiltern und strikt zu überwachen. Unser Beitrag zeigt, wer in die HCC-Risikogruppe fällt, welche Maßnahmen zur Überwachung geeignet sind und wie man im Verdachtsfall – Raumforderung im Leberultraschall – vorgeht.



**MMW-Fortbildungsinitiative:
Gastroenterologie für den Hausarzt**

Regelmäßiger Sonderteil
der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Gesellschaft für Gastroenterologie
in Bayern e. V.; Tassilostr. 2, D-85540 Haar
Tel.: 089/3265-3672
E-Mail: info@gfgb.org
Internet: www.gfgb.org

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. med. A. Meinung,
Prof. Dr. med. R. M. Schmid,
Dr. med. M. Strauch,
Prof. Dr. med. H. S. Füeßl (alle München)

**Prof. Dr. med. Karl
Hermann Wiedmann**

Klinik für Innere
Medizin II,
Krankenhaus
Barmherzige Brüder,
Regensburg



— Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der fünfthäufigste Tumor weltweit und fordert schätzungsweise 250 000 bis eine Million Todesfälle/Jahr. Die höchste Inzidenz findet man in den Hochendemiegebieten der Hepatitis-B-Virusinfektion (Südostasien, Japan, China, Südafrika) mit über 35 Erkrankungen pro 100 000 Menschen [14].

Ansteigende HCC-Inzidenz, vor allem auch bei Diabetikern

Auch in der westlichen Welt hat der Tumor zugenommen und ist mit bis zu acht Erkrankungen pro 100 000 Einwohnern keine Seltenheit mehr. Und die Inzidenz steigt weiter: Das HCC ist der Tumor mit der größten Zunahme in den letzten zwölf Jahren; in den nächsten 20 Jahren geht man von einer weiteren Zunahme aus [7]. Dies ist in unseren Breiten vorwiegend assoziiert mit dem gehäuften Auftreten der chronischen Virushepatitis (v.a. Hepatitis C) [5], aber auch der äthylichen und nicht äthylichen Steatohepatitis (NASH) mit Zirrhose. Eindrucksvoll ist dies an der ansteigenden HCC-Inzidenz bei Diabetikern zu sehen [4].

90% der Leberzellkarzinome treten in einer Zirrhose auf. Bei kompensierter Zirrhose ist mit einer jährlichen HCC-Inzidenz von 1–6% zu rechnen [14]. Neben der Zirrhose per se beeinflussen die unterschiedlichen Zirrhoseätiologien (z. B. Virushepatitis C, Hämochromatose) die Größe dieses Risikos.

Frühzeitige Entdeckung ermöglicht kurative Ansätze

Das symptomatische hepatozelluläre Karzinom mit Bauchschmerzen, Fieber, abdominellen Blutungen, Anorexie, Ikterus oder Leberversagen ist immer Ausdruck eines weit fortgeschrittenen Karzinoms mit fataler Prognose und limitierten Therapiemöglichkeiten. Eine frühzeitige Entdeckung ermöglicht dagegen kurative Therapieansätze.

Aus diesem Grund wird für Risikopatienten eine regelmäßige Überwachung gefordert. Zu diesen gehören Patienten

mit einer Zirrhose auf dem Boden

- einer chronischen Hepatitis B und C,
- einer hereditären Hämochromatose und
- eines chronischen Alkoholkonsums.

Zirrhosen bei nicht äthylicher Steatohepatitis, einem Alpha-1-Antitrypsinmangel und autoimmuner Genese haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, das aber geringer ausgeprägt ist.

Da Patienten mit chronischer Hepatitis B auch ohne Leberzirrhose bei hoher Viruslast und Entzündungsaktivität sowie Herkunft aus Südostasien/südlichem Afrika ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko haben, werden sie in Überwachungsprogramme eingeschlossen [2].

Signifikante Reduktion der HCC-Letalität durch Screening

Die Evidenz einer Lebensverlängerung durch ein striktes Überwachungsprogramm (sechsmonatlich Ultraschall der



Abb. 1a Sonografischer Nachweis einer Leber Raumforderung. Ausgeprägte Hypervaskularität in der Frühphase der Kontrastmittelsonografie (rechts).

Leber und AFP-Bestimmung) ist durch eine große prospektive Studie mit 18816 Patienten aus China gesichert [15]. Bei überwachten Personen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der HCC-Letalität erreicht werden, insbesondere durch die Entdeckung kleinerer noch gut resektabler Tumoren. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine Untersuchung aus Italien, in der beim Screening durch Entdeckung kleinerer HCCs eine hochsignifikante Reduktion der Sterblichkeit erzielt wurde [13].

Maßnahmen zur Überwachung

Zur Überwachung der Risikopatienten werden der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) und die Sonografie der Leber eingesetzt. Allerdings ist das AFP zum Screening und zur Überwachung aufgrund seiner Testcharakteristika nicht ideal – dies im Gegensatz zu seiner Bedeutung für die Diagnosestellung des HCC bei einer Raumforderung in einer zirrhotischen Leber. Deshalb wird die AFP-Bestimmung nicht als einzelner Test zur Überwachung empfohlen [2].

Der Leberultraschall erreicht unter Screeningbedingungen eine Sensitivität von 65–80% und eine Spezifität von > 90% und ist das derzeit beste Screening- und Überwachungsverfahren [1]. Die Kombination Lebersonografie und AFP erhöht die HCC-Detektionsrate, aber auch – neben den Kosten – die falsch positive Rate. Als Überwachungsintervall werden sechs bis zwölf Monate aufgrund der Tumorverdopplungszeit angegeben.

Diagnostik

Hochverdächtig: sonografische Raumforderung in zirrhotischer Leber

In der Regel entdeckt man Raumforderungen der Leber im Rahmen der Abklärung von erhöhten Leberwerten oder während einer Überwachung von Risikopatienten.

Zur Differenzierung dieser Raumforderungen kommen die kontrastmittelverstärkte Sonografie, die dynamische Spiral-CT und MRT-Untersuchungen

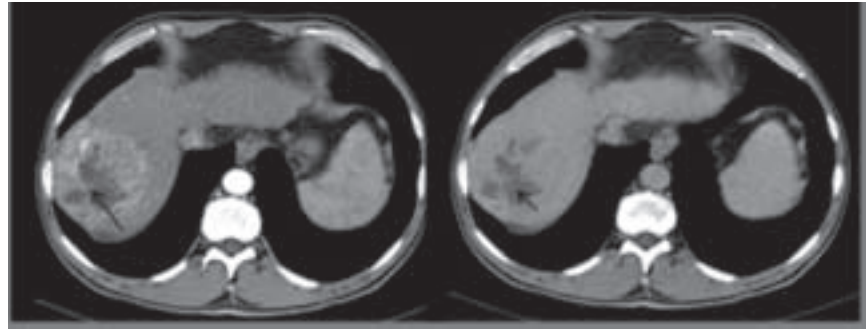


Abb. 1b Hypervaskularität eines hepatozellulären Karzinoms in der früharteriellen Phase eines CT. Rechts: Wash-out in der portalvenösen Phase. Zentrale Nekrose des HCC (Pfeil).

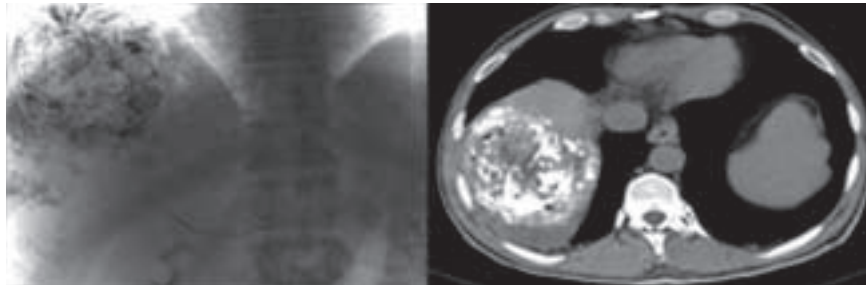


Abb. 1c Transarterielle Chemoembolisation: selektive Darstellung eines HCC und Injektion eines Chemo-Lipidolgemischs. Abgelagertes Lipidol im Nativ-CT (rechts).

mit Kontrastmitteln zum Einsatz. Ein erhöhter AFP-Wert besitzt einen großen diagnostischen Stellenwert. Ein negativer Befund schließt aber ein HCC nicht aus. In ausgewählten Fällen ist eine histologische Sicherung notwendig.

Charakteristische Hypervaskularität

Das charakteristische Erscheinungsbild in den dynamischen Bildgebungen mit Kontrastmitteln ist eine Hypervaskularität der Läsion in der früharteriellen Phase und ein Wash-out in der portalvenösen Phase, was allerdings nicht immer nachweisbar ist (Abb. 1a, b). Der Kontrastmittelsonografie kommt eine zunehmende Bedeutung zu.

Vorgehen abhängig von der Größe der Läsion

Nach den derzeitigen Empfehlungen spielt für den diagnostischen Algorithmus die bei einem Ultraschall der Leber entdeckte Größe der Läsion eine wichtige Rolle (Abb. 2) [2].

Läsionen < 1 cm: Hier sollten dreimonatliche sonografische Wiederholungsuntersuchungen erfolgen. Bei stabilem Verlauf nach 18 bis 24 Monaten kann

der Patient wieder in das reguläre Untersuchungsprogramm mit sechsmonatlichem Leberultraschall aufgenommen werden.

Läsionen > 2 cm: Bei charakteristischem Befund einer Hypervaskularität in einer dynamischen Bildgebung oder einem AFP-Spiegel > 200 ng/ml ist die Diagnose HCC sicher (positiv prädiktiver Wert > 95%), sodass hier auf eine histologische Verifizierung verzichtet werden kann.

Läsionen 1–2 cm: Hier ist eine zweite dynamische Bildgebung erforderlich. Ist der Befund in zwei Verfahren (CT, MRT oder Kontrastmittelsonografie) für ein HCC charakteristisch, ist die Diagnose HCC gesichert. Bei Unklarheit wird eine Histologie gefordert.

Die Problematik der sonografisch entdeckten Raumforderung < 2 cm kann im oft fehlenden Nachweis einer charakteristischen Hypervaskularität liegen, manchmal ist diese sogar hypovaskulär. Ferner sind die AFP-Spiegel oft undulierend und deshalb unzuverlässig. Auch kann die Differenzialdiagnose zu Regeneratknoten oder dysplastischen Knoten in der Zirrhose schwierig sein.

Staging des HCC

Die Festlegung des Tumorstadiums (TNM-Stadium) ist für viele Tumoren die Grundlage der Therapieentscheidung. Bei HCC-Patienten ist die Situation wesentlich komplexer. Neben der Tumorausdehnung (Größe und Zahl der HCC-Knoten, Infiltration größerer Lebergefäße, extrahepatische Manifestationen), die mittels bildgebender Verfahren (CT, MRT, Sonografie, evtl. Knochenszintigrafie) bestimmt wird, beeinflussen die zugrunde liegende Lebererkrankung und Leberfunktion entscheidend die therapeutischen Möglichkeiten und die Prognose. Deshalb ist die TNM-Klassifikation allein nicht anwendbar, da sie die Leberfunktion nicht berücksichtigt, wenig prognostische Aussagekraft hat und für die Therapiewahl nicht hilfreich ist.

Eine Stadieneinteilung aus Barcelona (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) wird diesen Anforderungen gerecht, indem sie neben dem Tumorstadium die Leberfunktion (Child-Pugh-Score), den Körperstatus und tumorassoziierte Symptome erfasst und je nach Stadium eine Abschätzung der Lebenserwartung mit verschiedenen Behandlungsmodalitäten verknüpft (Abb. 3) [10].

Therapie

Welche Therapiemodalität im konkreten Fall infrage kommt, muss sorg-

fältig zwischen Hepatologen, Leberchirurgen und interventionellen Radiologen diskutiert werden.

Frühes Stadium

Das frühe Stadium schließt Patienten mit erhaltener Leberfunktion mit solitärem HCC oder mit bis zu drei Knoten ≤ 3 cm ein.

Kurative Therapieansätze in diesem Stadium sind die Resektion, Lebertransplantation und ablativ Verfahren. Sie zeigen Überlebensraten von 50–75%. Die Vor- und Nachteile dieser drei verschiedenen Methoden erlauben eine differenzierte Abwägung im Einzelfall.

Chirurgische Resektion

Bei einem HCC in einer **nicht zirrhotischen Leber** (5% der Patienten) ist die chirurgische Resektion nahezu immer die Methode der Wahl, da diese Patienten auch ausgedehnte Resektionen mit geringer Mortalität tolerieren.

In der **zirrhotischen Leber** ist das lokalisierte HCC bei gut erhaltener Leberfunktion und ohne radiologischen Hinweis für eine Gefäßinfiltration ideal für eine Resektion. Die Größe der Läsion ist nicht klar definiert. Es können auch HCCs > 5 cm kurativ reseziert werden, da die Größe der Tumoren das Überleben nicht beeinflusst, wenn keine Gefäßinfiltration vorliegt.

Für die Beurteilung der Leberfunktion ist die Child-Pugh-Klassifikation nicht ausreichend, da auch solche Patienten durchaus bereits eine signifikante Verschlechterung der Leberfunktion bei erhöhtem Bilirubin, geringen Mengen Aszites und einer portalen Hypertension haben können [6]. Einer der besten Prädiktoren für ein ausgezeichnetes Ergebnis nach Resektion ist das Fehlen einer portalen Hypertension. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei über 70%.

In der klinischen Praxis sollte deshalb bei Vorliegen von Ösophagusvarizen, bei Notwendigkeit einer diuretischen Therapie zur Aszitesbehandlung oder bei Thrombozyten $< 100\ 000$ (als Ausdruck der portalen Hypertension mit Splenomegalie) von einer Resektion Abstand genommen werden.

Lebertransplantation

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte immer die Möglichkeit einer Lebertransplantation überlegt werden, da nur so die zugrunde liegende Leberzirrhose und Präkanzerose beseitigt wird. Die besten Langzeitergebnisse werden bei Patienten mit einem HCC erreicht, das max. 5 cm groß ist oder aus höchstens drei einzelnen Knoten ≤ 3 cm besteht (Milankriterien) [12]. Die Überlebensraten liegen bei $> 75\%$ (vergleichbar mit den Ergebnissen der Lebertransplantation bei nicht bösartigen Lebererkrankungen).

Grundsätzliche Probleme sind der Organmangel und damit die lange Wartezeit bis zur Transplantation, in der es zu einer Tumorprogression kommen kann. HCC-Patienten, die auf einer Transplantationsliste stehen, bekommen einen Punktezuschlag im derzeit angewandten Allokationssystem (MELD). Eine mögliche Alternative zur Fremdspende kann eine Lebendspende sein.

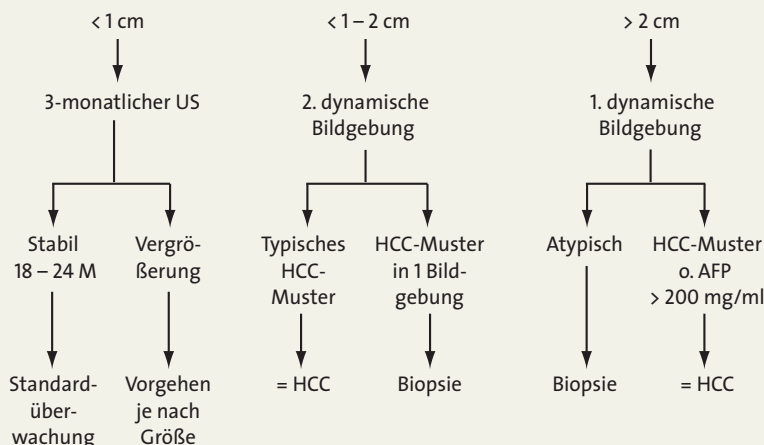
Bei HCC-Patienten auf der Transplantationsliste werden i. d. R. überbrückende Therapien durchgeführt wie z. B. Ablation oder transarterielle Chemoembolisation (s. u.), um das Tumorwachstum zu hemmen.

Ablative Verfahren

Für HCC-Patienten, für die eine Resektion oder Transplantation nicht infrage

Abbildung 2

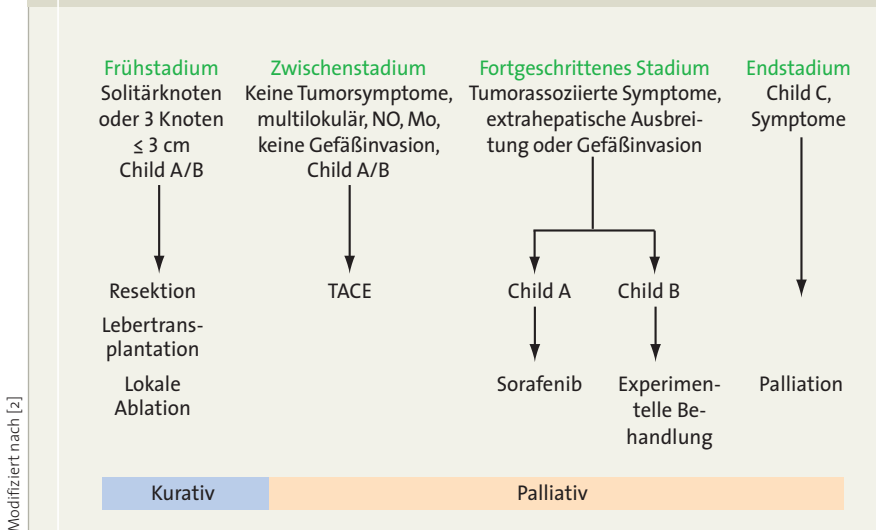
Ultraschall-Raumforderung in zirrhotischer Leber



Modifiziert nach [2]

Abbildung 3

Hepatozelluläres Karzinom – Stadieneinteilung



kommt, sind perkutane ablativ Verfahren die besten Therapieoptionen. Am häufigsten werden die perkutane Äthanolinjektion in den Tumor und die Radiofrequenzablation durchgeführt.

Die perkutane Äthanolinjektion mit ultraschallgeführter Nadel ist hocheffektiv und hat wenig Nebenwirkungen [8]. Die ideale Größe des Tumors liegt bei max. 2–3 cm, da nur hier eine weitgehend komplette Tumornekrose erreicht werden kann. Bei Tumoren > 3–5 cm treten sehr häufig Rezidive auf.

Effektiver als die perkutane Äthanolinjektion ist die Ablation mittels Radiofrequenz. Diese ist bei einer HCC-Größe ab 2–3 cm zu bevorzugen.

Die perkutane Ablation ist ein hocheffektives Verfahren, das mit den Ergebnissen einer chirurgischen Resektion von Herden ≤ 5 cm vergleichbar ist [3].

Zwischenstadium

Das intermediäre Stadium zeigt i. d. R. multilokuläre HCC-Knoten und umfasst Child-A- und -B-Patienten ohne krebsassoziierte Symptome und ohne makrovesikuläre Gefäßinvasion oder Metastasen. Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen bis zu 50%. Patienten in diesem Stadium eignen sich oft für eine transarterielle Chemoembolisation.

Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) der Tumorgefäße mit nachfolgender Nekrose des HCC ist möglich, weil das HCC ausschließlich arteriell versorgt wird. Bei dieser Technik werden elektiv die Arteria hepatica und die entsprechenden Lebersegmentarterien sondiert. Ein Chemotherapeutikum (z. B. Cisplatin, Epirubicin), vermischt mit einem lipophilen Kontrastmittel (z. B. Lipidol), wird in das hauptzuführende Tumorgefäß injiziert, das dann anschließend embolisiert wird (z. B. mit Gelfoam) (Abb. 1c).

Im Vergleich mit einer nur symptomatischen Behandlung wurde mit TACE bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC eine hochsignifikante 2-Jahres-Überlebensrate erreicht [9]. Möglicherweise kann die Kombination einer TACE mit einer perkutanen Ablation (Äthanol) zu einer Verbesserung der Ergebnisse führen. Die Hauptgefahr der TACE ist ein Leberversagen, das bei hoher Tumorlast (über 50%), schlechter Leberfunktion, Aszites, Bilirubin > 2 mg% und dem Vorliegen einer Pfortaderthrombose besonders hoch ist und i. d. R. in solchen Situationen eine Kontraindikation darstellt. Die besten Ergebnisse erzielt man mit einer TACE bei einer Tumorgröße von < 50% der Leber ohne Gefäßinvasion, bei gutem Allge-

meinzustand und einer Child-A-Leberzirrhose.

Fortgeschrittenes Stadium

Patienten mit klinischen Symptomen und Invasion des Tumors in große Lebergefäße oder Metastasen befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium mit sehr kurzer Lebenserwartung (50% 1-Jahres-Überleben).

Während die Wirkung und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener systemischer Chemotherapien im Therapiekonzept des HCC sehr begrenzt sind, verprechen sog. molekulare Therapien einen gewissen Fortschritt. Diese greifen an regulatorischen Rezeptoren des Tumorwachstums (z. B. Epidermal Growth Factor oder Vascular Endothelial Factor) an. Mit einem Multi-Tyrosinkinasehemmer (Sorafenib) konnte kürzlich erstmals in einer großen placebokontrollierten Studie ein signifikanter Behandlungsvorteil bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC auf dem Boden einer Zirrhose (Child A) nachgewiesen werden [11]. Die wesentlichen Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Durchfälle und Hand-Fuß-Haut-Reaktionen mit Blasenbildung in 8% der Behandelten. Sorafenib wurde als systemische Standardbehandlung des fortgeschrittenen HCC etabliert.

Endstadium

Im Endstadium der Erkrankung mit schlechter Leberfunktion (Child C), schlechtem Allgemeinzustand und einer Prognose von < 3 Monaten existiert keine lebensverlängernde Therapie.

Literatur unter www.mmw.de

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. K. H. Wiedmann
Klinik für Innere Medizin II
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Prüfeneringer Str. 86, D-93049 Regensburg
E-Mail: medklinik2@barmherzige-regensburg.de

Keywords

Hepatocellular Carcinoma – an Increasing Problem in the Western World
Liver Cancer – Screening – Epidemiology – Therapy