

# Leberzellkrebs/Hepatozelläres Karzinom in den Kantonen Graubünden und Glarus

## Einleitung

Leberzellkrebs ist eine ernste Erkrankung. Mit einer Inzidenz von 20 - 150/100'000 Einwohner in Afrika und Asien pro Jahr ist er weltweit der vierthäufigste maligne Tumor.

Die durchschnittliche Inzidenz in Westeuropa beträgt 1 - 5/100'000 Einwohner und Jahr. Männer sind (regional bestehen zum Teil deutliche Unterschiede) bis 4 - 5 mal häufiger betroffen als Frauen.

Das krebsspezifische Ueberleben ist insgesamt schlecht. Unbehandelt sterben praktisch alle Patienten innerhalb von 2 Jahren. Wobei die Erkrankung oft auch erst spät in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, aber auch kleine zufällig festgestellte Tumore zeigen einen aggressiven Verlauf mit einer Mortalitätsrate von bis 50%.

In Asien und Afrika ist insbesondere die hohe Infektionsrate mit dem HBV-Virus (Hepatitis B) verantwortlich für die hohe Inzidenz. Demgegenüber sind in Westeuropa derzeit vor allem Infektionen mit dem Hepatitis C Virus ursächlich relevant.

## Epidemiologie

In den Kantonen Graubünden und Glarus wurden zwischen 1992 und 2005 jährlich um 10 Neuerkrankungen bei Männern, respektive zwischen drei und fünf Neuerkrankungen bei den Frauen diagnostiziert (vgl. Tab.1 und 2. sowie Abb.1). Die Inzidenzzahlen für die Jahre 1989 und 1991 liegen durchschnittlich etwas tiefer, da für diese Jahre nur Zahlen aus Graubünden vorliegen.

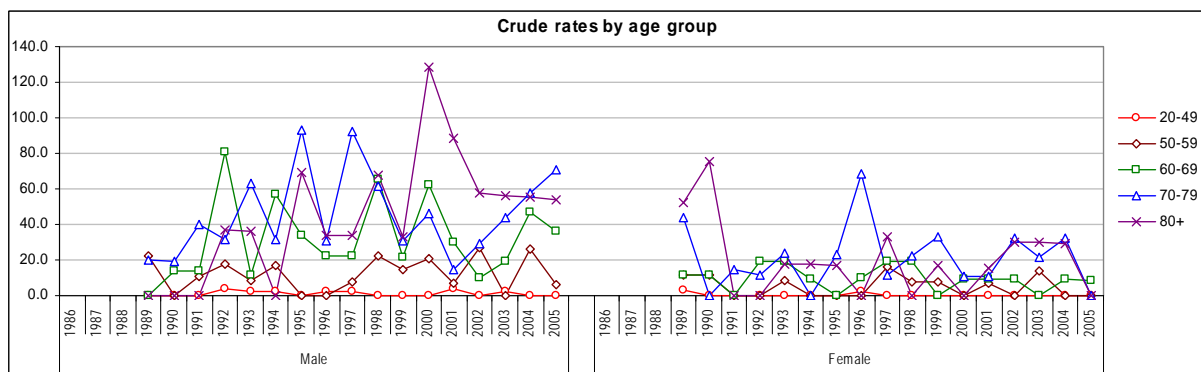


Abb.1: Standardisierte Inzidenzzahlen pro Altersgruppe in Graubünden und Glarus

Die Skalierung links spiegelt die auf eine europäische Standardpopulation hochgerechnete Inzidenz wider. Wichtig ist die Feststellung, dass Leberkrebs nicht nur eine Erkrankung der älteren Personen ist, sondern auch bei Patienten unter 20 Jahre und vor allem auch in den berufstätigen Altersgruppen (bis zu 5 Fälle pro Jahr bei den Männern) festgestellt wurde. Bei der ernstesten Prognose der Erkrankung zieht dies auch gravierende sozio-ökonomische Probleme nach sich. Die alterstandardisierte Inzidenz (für die Kantone Graubünden und Glarus zusammen) zeigt einen undulierenden Verlauf, was womöglich auf ein unregelmässiges Reporting zurückzuführen ist. Gemittelt dürften die Zahlen aber etwas über den Inzidenzzahlen der Deutschweiz liegen. Die Tatsache, dass die Gesamtschweizer Betrachtung bei den Männern höhere Inzidenzzahlen liefert, lässt die Annahme zu, dass Leberzellkrebs im Tessin und/oder der französischen Schweiz eine höhere Inzidenz und Prävalenz zeigt (vgl. Abb.2). Für die Frauen liegen die Inzidenzzahlen in der Schweiz und der Deutschweiz gleich hoch, für die Kantone Graubünden und Glarus aber leicht höher.

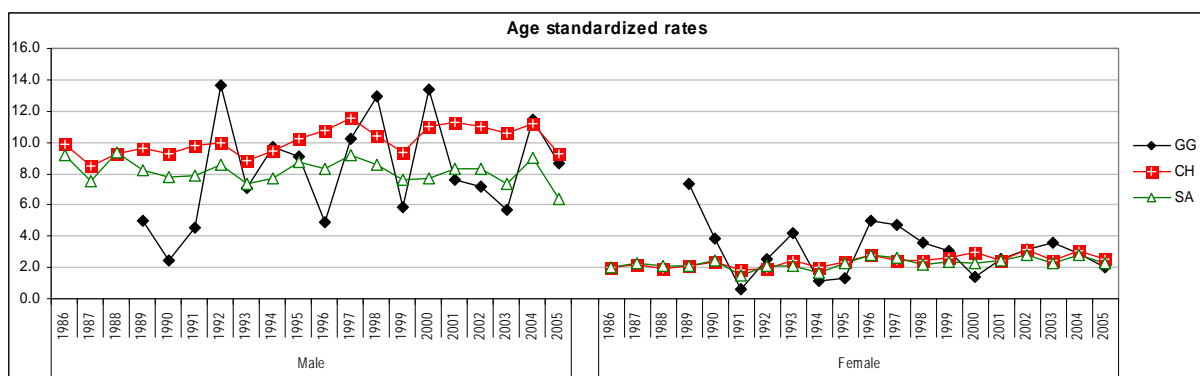


Abb.2: Altersstandardisierte Raten im Vergleich zur Schweiz, bzw. zum deutschsprachigen Teil der Schweiz.

Eine getrennte Betrachtung der beiden Kantone lässt für Graubünden eine nahezu identische Kurve darstellen, für Glarus ergeben sich gar noch grössere Schwankungen. Der subtile Unterschied kann erst bei genauer Würdigung der Skalierung links erkannt werden. Die hochgerechneten Daten für Glarus lassen hier aber im gemittelten Durchschnitt über die beobachteten Jahre eine deutlich über dem Schweizer Niveau liegende Inzidenzrate erkennen (Abb.4).

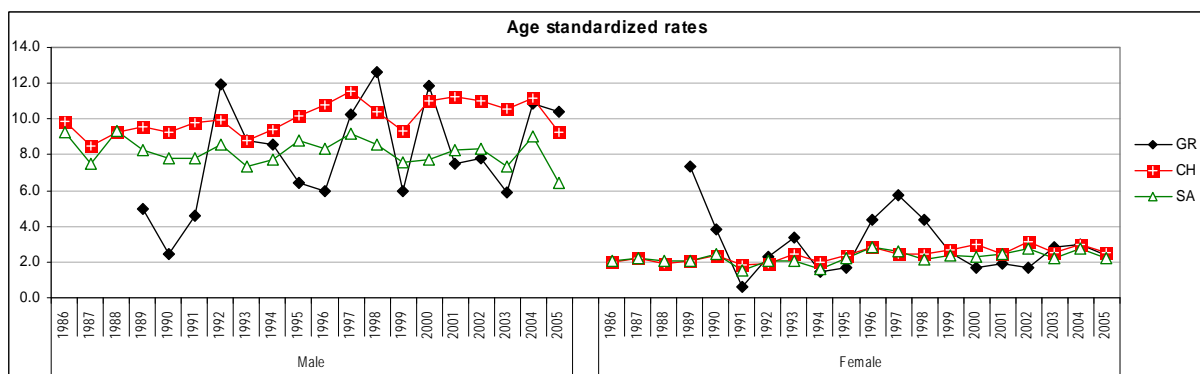


Abb.3: Altersstandardisierte Raten für den Kanton Graubünden

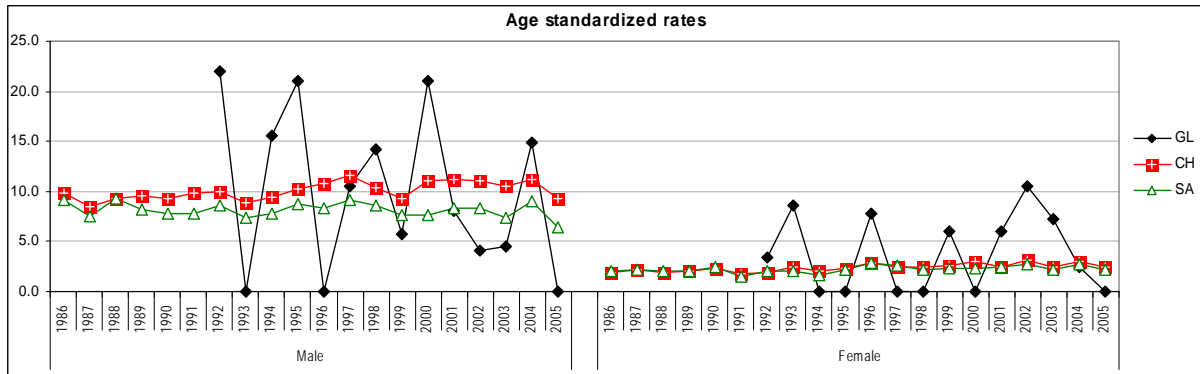


Abb.4: Altersstandardisierte Raten für den Kanton Glarus

Auch für die Frauen im Kanton Glarus liegen die altersstandardisierten Raten höher. Dabei muss natürlich immer kritisch betrachtet werden, dass von sehr geringen Rohdaten (jährlicher Durchschnitt an Neuerkrankungen um 2 Fälle) aus einer kleinen Population hochgerechnet wird.

Anzahl Neuerkrankungen; 3-Jahresperioden						
Gender	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1997 - 1999	0	4	2	6	2
	2000 - 2002	0	4	3	7	2
	2003 - 2005	1	2	1	4	1
Female	1997 - 1999	0	1	0	1	0
	2000 - 2002	0	2	2	4	1
	2003 - 2005	0	1	2	3	1
<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>3</b>

Tab.1: Neuerkrankungen im Kanton Glarus

Bezogen auf die Bevölkerungsdichte ergeben sich in der groben Betrachtung zwischen den beiden Kantonen Graubünden und Glarus keine wesentlichen Unterschiede (vgl. Tab.2).

Anzahl Neuerkrankungen; 3-Jahresperioden						
Gender	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1997 - 1999	2	12	14	28	9
	2000 - 2002	2	14	12	28	9
	2003 - 2005	0	14	17	31	10
Female	1997 - 1999	0	7	9	16	5
	2000 - 2002	0	2	6	8	3
	2003 - 2005	1	3	7	11	4
<b>Total</b>	<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>52</b>	<b>65</b>	<b>122</b>	<b>14</b>

Tab.2: Neuerkrankungen im Kanton Graubünden

## **Entstehung und Risikofaktoren**

Die Leberzirrhose ist die häufigste "Vorerkrankung" des Leberzellkrebses. Dabei können die Ursachen für die Zirrhose per se sehr mannigfaltig sein. Ca. 95% der Leberzellkrebsfälle finden sich in einer zirrhotisch umgebauten Leber, somit darf die Leberzirrhose faktisch als obligate Präkanzerose (Krebsvorstufe) gelten.

Bei Virus-Antigen Trägern (HBs-Antigen bei Hepatitis B) kann ein Leberzellkrebs auch in einer nicht zirrhotisch umgebauten Leber entstehen. Kofaktoren können dabei eine Rolle spielen.

Im Kanton Graubünden dürfte auch der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel statistisch ins Gewicht fallen. Bei dieser Stoffwechselerkrankung kann sich ein Leberzellkrebs entwickeln. Da es sich hier um eine vererbte Erkrankung handelt, können die betroffenen Personen gut identifiziert und somit entsprechend nachkontrolliert werden. Aus Gründen des Personen- und Datenschutzes sollen die (Wohn-)Regionen an dieser Stelle in einem öffentlich zugänglichen Dokument nicht erwähnt werden.

Nicht anders als in Westeuropa ist die alkoholbedingte Leberzirrhose auch in den Kantonen Graubünden und Glarus ein bekanntes Problem.

### **Virale Leberentzündung, Hepatitis B und Hepatitis C**

Da die Latenzzeit zwischen dem Auftreten einer chronischen viralen Leberentzündung und der Zirrhose stark schwankt, sind auch die Inzidenzzahlen des Leberzellkrebses starken Schwankungen unterworfen. Diese Tatsache lässt den unregelmäßigen Verlauf der Inzidenzkurve (Abb. 2 bis 4) besser verstehen, und annehmen, dass in den Kantonen Graubünden und Glarus möglicherweise die meisten Leberzellkrebsfälle in den letzten Jahren auf dem Boden einer chronischen viralen Leberentzündung (über das Stadium der Zirrhose) entstanden sind.

Dabei wäre aber zu berücksichtigen, dass die Latenzzeit zwischen der viralen Entzündung und dem etablierten Leberzellkrebs 15 (bis 60 Jahre!) beträgt. In den Jahren 1950 bis 1970 dürfte die chronische virale Hepatitis allerdings eine nicht so wesentliche Rolle gespielt haben wie heute die Hepatitis C, die oft zusammen mit dem HIV Virus bei entsprechend exponierten Risikopersonen auftritt. Somit müssen hier weitere Ursachen oder Kofaktoren ursächlich relevant sein. Eine Doppelinfektion durch das Hepatitis B-Virus und das Hepatitis C-Virus zeigt einen wesentlich schlechteren Verlauf.

### **Stoffwechselerkrankungen**

Wie bereits erwähnt ist der genetisch verankerte Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zumindest bei entsprechender chromosomaler Konstellation mit dem Risiko eines Leberzellkrebses behaftet. Wie andere Stoffwechselerkrankungen (z.B. Tyrosinämie) sind solche Erkrankungen zusammen mit den (Zucker- und Fett-)Speicherkrankheiten sehr selten. Des Weiteren sind Störungen im Eisen- und Kupferstoffwechsel bekannt, die ebenfalls bei langjähriger Erkrankungsdauer über eine Zirrhose zur Leberzellkrebsentwicklung führen können. Gemeinsam ist allen, dass sich der Leberzellkrebs erst nach langer Erkrankungsdauer über eine Zirrhose entwickelt.

### **Chemisch-toxische Schädigungen/Aflatoxine**

In Ostasien und einigen Regionen in Afrika ist das Pilzgift Aflatoxin als Krebsauslöser identifiziert worden.

Thorotrast wurde (bevor es 1955 aus dem Verkehr gezogen wurde) als Röntgenkontrastmittel verwendet. Der darin enthaltene Wirkstoff Thoriumdioxid führt nach mehrjähriger Latenzzeit zu Krebserkrankungen der Leber, wobei insbesondere das Gallengangskarzinom und das sog. Angiosarkom damit in Verbindung gebracht werden können.

Auch das (ehemals) in der Kunststoffindustrie verwendete Vinylchlorid wird in Zusammenhang mit Leberkrebserkrankungen gebracht. Auch hier beträgt die Latenzzeit bis zum Auftreten der Krebserkrankung 20 und mehr Jahre.

### Hormone

Hormonpräparate wurden in der Vergangenheit immer wieder als potentiell kanzerogen diskutiert; zumindest gutartige Adenome konnten in einigen Studien gehäuft bei langdauernder Hormoneinnahme festgestellt werden. Hochdosierte Hormonpräparate (Anabolika) führen zu Leberfunktionsstörungen. Gelegentlich wird eine Assoziation zu Leberzellkrebs (bis 1%) berichtet.

### Pathologie

Vor allem in der Vergangenheit wurden verschiedene Systeme entwickelt Krebserkrankungen der Leber einzuteilen. Das heute gebräuchliche TNM-System der UICC (International Union against Cancer) gilt speziell für die so genannten hepatozellulären Karzinome (HCC). Weichteilsarkome, wie das erwähnte Angiosarkom, werden nicht nach diesem System klassifiziert.

Das TNM-System klassifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung, d.h. es hält fest, wie weit fortgeschritten das Krebsleiden zum Zeitpunkt der Diagnose ist. Daraus ergeben sich grobe Anhaltspunkte über das potentielle prospektive Ueberleben des betroffenen Patienten.

pT1	Solitärer Tumor ohne Gefässeinbruch
pT2	Solitärer Tumor mit Gefässeinbruch oder multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm
pT3	Multiple Tumoren, mehr als 5 cm gross, oder Befall eines grösseren Astes der Pfortader oder Lebervene
pT4	Direkte Invasion von Nachbarorganen
pN1	Lokale Lymphknotenmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tab.3: TNM-Klassifikation des HCC

Das histopathologische Grading beschreibt die Morphologie des Krebses. Hochdifferenzierte Tumore ähneln dem Ursprungsgewebe, wenig differenzierte Karzinome lassen das Ursprungsgewebe kaum oder gar nicht mehr erkennen.

In der Regel wird (neben den Richtlinien der WHO) das 1954 von Edmondson und Steiner entwickelte Grading-System angewendet:

Grad 1: hochdifferenzierte Tumorzellen mit dünnen Trabekeln

Grad 2: Leberzellen mit grossen Kernen; Grundstruktur trabekulär mit drüsenartigem Aufbau

Grad 3: unregelmässige Tumorzellen mit Riesenzellen

Grad 4: undifferenzierte Tumorzellen, kaum Trabekel

Die Einteilung der WHO (1978) berücksichtigt vor allem das histologische Wachstumsmuster: trabekulär - pseudoglandulär - kompakt - szirrhös - Varianten.

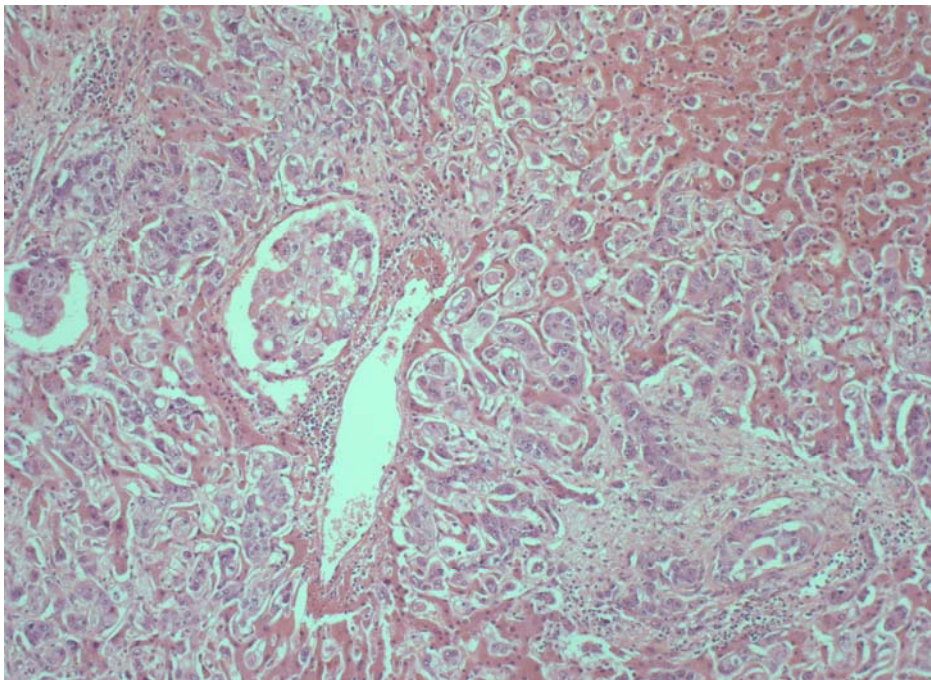


Abb.5: Beispiel eines Gewebeschnittes eines schlecht differenzierten Leberzellkrebses

## Prävention

Eine primäre Prävention des Leberzellkrebses muss in erster Linie eine Prävention einer chronischen Lebererkrankung sein, die mit dem Risiko der Entwicklung einer Zirrhose behaftet ist.

Eine flächendeckende Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus würde vor allem in belasteten Gebieten in Asien und Afrika zu einem deutlichen Rückgang der Erkrankung führen. Die derzeit zunehmende Inzidenz des Leberzellkrebses ist auf eine kritische Entwicklung der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus zurückzuführen. Gegen diesen Virustyp gibt es derzeit keinen Impfschutz. So kann nur durch restriktive Indikationsstellung bei der Gabe von Blutprodukten ein mögliches Ansteckungsrisiko reduziert werden. Vor allem aber gilt es Risikopersonen entsprechend zu schützen. Entsprechende Drogenprogramme können die Infektionsgefahr bei exponierten Risikopersonen reduzieren (kontrollierte Drogenabgaben, Spritzen und Nadeln zur Verfügung stellen).

Wichtig, und oft wenig beachtet wird, ist eine Aufklärung der Jugendlichen, die ihre ersten sexuellen Erfahrungen machen (wollen). Oft sind die Jungen zu wenig kritisch gegenüber einer potentiellen Ansteckungsgefahr. Ungeschützter Sexualkontakt muss vermieden werden - es sei denn in einer festen Bindung, die länger als 3 bis 6 Monate andauert. Hier ist offene Aufklärung ausserordentlich wichtig, um das Verständnis zu fördern, dass dieses Verhalten beide Partner schützen kann und eine Partnerschaft langfristig unterstützen wird. Die Motivation in den ersten Monaten geschützten Verkehr zu pflegen muss gefördert werden. Es kann darauf verzichtet werden, wenn es sich um den ersten (Sexual-)Partner handelt und eine Risiko-Exposition in der Vergangenheit sicher auszuschliessen ist.

Die Kampagnen, die sich intensiv mit der Problematik der HIV-Infektion auseinandersetzen, dürfen auch als Kampagnen gegen die Infektion durch das Hepatitis-C-Virus verstanden werden. Uebertragungsmodus und Risikopopulation sind praktisch identisch - das darf auch offen mitgeteilt werden.

Kampagnen mit dem Ziel die Alkohol-Sucht einzudämmen, greifen selbstverständlich auch indirekt durch eine mögliche günstige Beeinflussung bzw. Verminderung der Risikofaktoren des HCC auf dem Boden einer alkoholischen Leberzirrhose.

### **Chronische Lebererkrankungen**

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen müssen entsprechend überwacht und kontrolliert werden. So können Virus-Antigentträger beobachtet werden und das drohende HCC frühzeitig erkannt und entsprechend therapiert werden.

Chronische Entzündungen der Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis, primäre biliäre Zirrhose) bedürfen der Ueberwachung und regelmässigen Standortbestimmung. Stoffwechselerkrankungen müssen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Nur dann kann ein Leberzellkrebs verhindert werden, wenn die Grunderkrankung - zum Beispiel die Hämochromatose, eine Eisenstoffwechselstörung - gut eingestellt ist.

Wichtig ist, dass solche Screening-Methoden nebenwirkungsfrei sind und von den Patienten akzeptiert werden. Die Bestimmung des "Tumormarkers" Alpha-Fetoprotein im Blut ist nicht unproblematisch, da dieser Marker zu wenig spezifisch ist. Eine regelmässige Ultraschalluntersuchung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kann helfen ein HCC im Frühstadium zu erkennen und chirurgisch oder durch eine Chemo-Embolisation behandeln zu lassen.

Schwierig ist die Situation bei etablierter Zirrhose, z.B. bei einer Hepatitis-C-Infektion. Eine Krebsprophylaxe ist dann eigentlich nicht mehr möglich. Dennoch haben Untersuchungen gezeigt, dass eine Interferonbehandlung die Krebsentstehung zumindest verzögern kann.

Insgesamt ist beim Leberzellkrebs die Mortalität, d.h. das krebsspezifische Sterberisiko schwierig abzuschätzen, da auch die Leberzirrhose ohne den Krebs eine ernste Erkrankung darstellt. Das hepatozelluläre Karzinom stellt die dritthäufigste tumorassoziierte Todesursache dar.

Todesfälle bei Leberzellkrebs						
Gender	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1994 - 1997	2	14	15	31	8
	1998 - 2001	2	13	18	33	8
	2002 - 2005	1	14	15	30	8
Female	1994 - 1997	1	6	8	15	4
	1998 - 2001	0	5	7	12	3
	2002 - 2005	0	5	16	21	5
Total	Total	6	57	79	142	12

Tab.4: Todesfälle in den Kantonen Graubünden und Glarus

Zwischen 1997 und 2005 wurden 147 Neuerkrankungen (siehe Tab.1 und Tab.2) festgestellt, bei einem jährlichen Durchschnitt von ca. 10 Meldungen bei den Männern und drei bis fünf bei den Frauen. Die Mortalität (ungeachtet des Tumorstadiums und des Alters) liegt bei acht Patienten bei den Männern, resp. vier bei den Frauen, das heisst mindestens 80%.

Von ausserordentlicher Wichtigkeit ist somit neben der Prävention, resp. Verminderung der Risikofaktoren, eine Früherkennung, möglichst im Stadium pT1 oder pT2; nur bei früher Diagnose kann eine Therapie längerfristig Erfolg bringen und das tumorspezifische Ueberleben günstig beeinflussen.

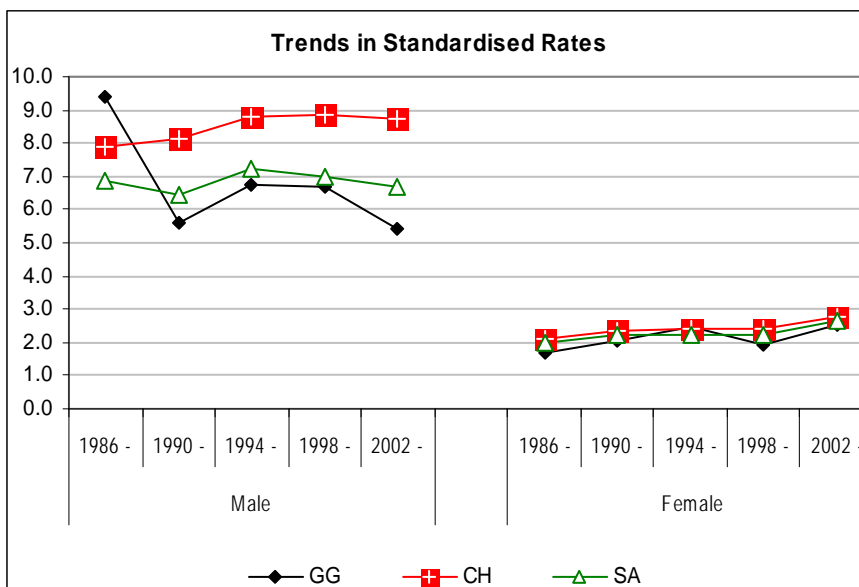


Abb.6: Trends der standardisierten Mortalitätsdaten im Vergleich zur Schweiz

Die Trendentwicklung der krebsspezifischen Mortalität (alle bösartigen Lebertumore eingeschlossen) zeigt für Graubünden und Glarus insbesondere für die Männer seit etwa 1990 wesentlich günstigere Werte als für die Schweiz und auch die deutschsprachige Schweiz. Bei den Frauen liegen die Werte gleichauf. Einerseits dürften Ernährungs- und Trinkgewohnheiten mitverantwortlich sein, andererseits ist erfahrungsgemäss der Anteil an Virus-assoziierten Leberentzündungen - und demzufolge das HCC - in den städtischen Regionen höher als in Gebirgskantonen wie Graubünden und Glarus.

## Fazit

Bei Patienten mit etablierter Leberzirrhose gehört der Leberzellkrebs (das HCC) zu einer der häufigsten Todesursachen. Fortschritte in Diagnostik und Therapie lassen Screening und Überwachung von Risikopersonen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen derart gestalten, dass ein HCC früh erkannt wird und auch erfolgreich behandelt werden kann. Auch Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden profitieren heute von entsprechenden Chemotherapieverfahren.

Wichtig für die Zukunft ist die Feststellung, dass die so genannte **Nicht-Alkoholische Steatohepatitis** infolge des Übergewichtes oder metabolischer Störungen vieler Personen zunehmen wird, damit ist langfristig die Gefahr der Entstehung einer Zirrhose und eben auch des HCC verbunden.

Dabei wird die Trendentwicklung aufgeschlüsselt nach Altersgruppen weiterhin interessant bleiben, wenn auch gewisse Interpretationsschwierigkeiten bei den kleinen Fallzahlen der kleinen Populationen in den Kantonen Graubünden und Glarus nicht von der Hand zu weisen sind.

So darf der oberflächlich auffallende grosse Unterschied bei der Gruppe der über 70 jährigen Männer interkantonal (vgl. Abb.7 und 8.) nicht dahingehend interpretiert werden, dass das HCC in Glarus zukünftig kaum mehr diagnostiziert werden wird. Bei der langen Latenz zwischen Erkrankung/Exposition und etabliertem HCC kann nur eine entsprechend lange Beobachtung über 20 und mehr Jahre Aufschluss geben und den potentiellen Einfluss der oben erwähnten nichtalkoholischen Steatohepatitis zukünftig abschätzen lassen.

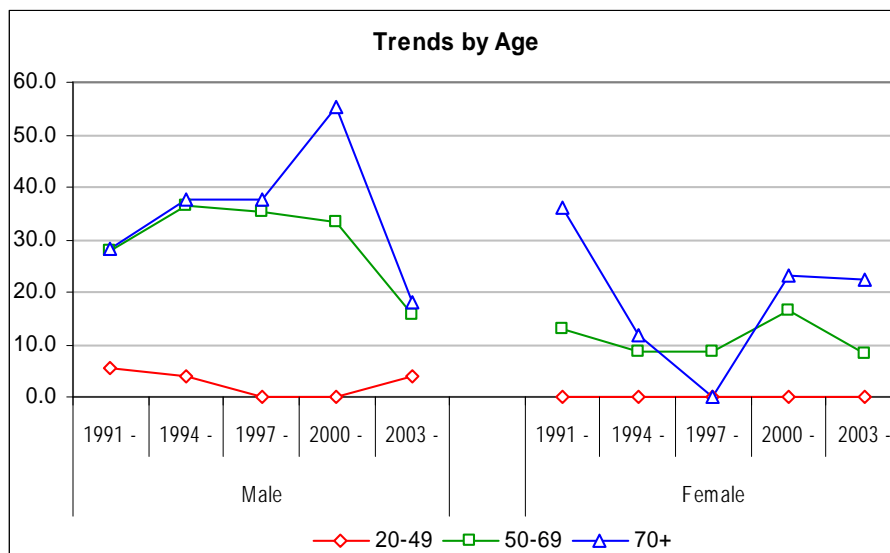


Abb.7: Trendentwicklung im Kanton Glarus nach Altersgruppen

**Ungeachtet dessen bleibt nach wie vor die Prävention der Virus-assoziierten Hepatitis, der alkoholinduzierten Leberentzündung und Zirrhose ein wichtiges Fundament in der Vorsorge für den Leberzellkrebs.**

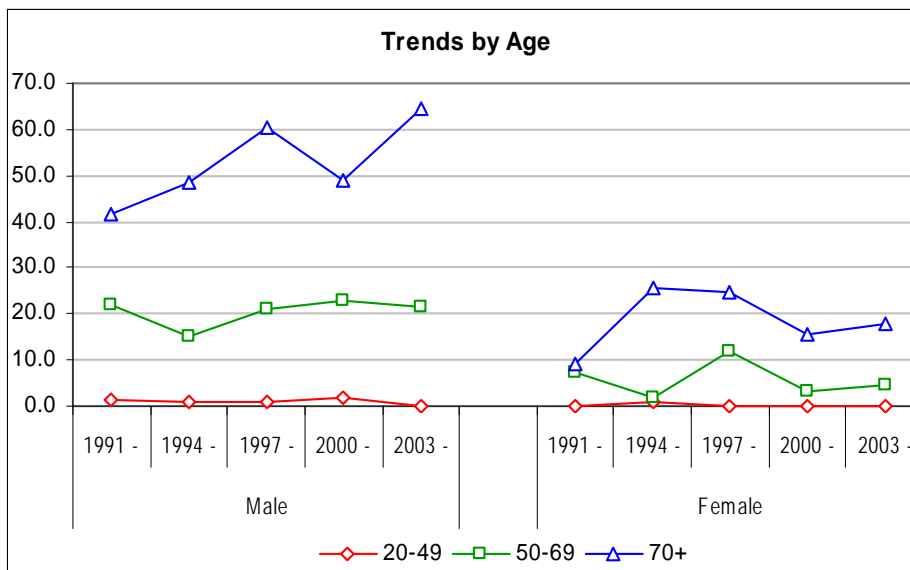


Abb.8: Trendentwicklung im Kanton Graubünden nach Altersgruppen

Klinische und bildgebende Verfahren (wie Ultraschall) lassen einen Leberzellkrebs mit ausreichender Sicherheit diagnostizieren. Eine Leberbiopsie ist nicht zwingend nötig. Die Indikation zur Biopsie soll ohnehin zurückhaltend gestellt werden, da die Gefahr einer Dissemination in den Stichkanal beim Leberzellkrebs - im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren - mit bis 2% als eher hoch einzustufen ist. Für die Zukunft wird sich allerdings die Frage stellen, wie Gewebe sicher zu gewinnen sein wird, da immer häufiger molekularbiologische Techniken eingesetzt werden können, die es erlauben, nicht nur die Diagnose am Gewebematerial exakt zu stellen, sondern auch Rückschlüsse auf mögliche Therapieoptionen und allenfalls Aussagen zum prospektiven biologischen Verhalten des Tumors zu ziehen.

Nur die Diagnosesicherung im Frühstadium lässt bei entsprechender Therapie ein Fünfjahresüberleben von 50 bis 70% erreichen.

## **Anhang**

### **Tabellen und Graphiken**

erstellt in Zusammenarbeit mit der Vereinigung der Schweizerischen Krebsregister,  
Herren J.-M. Lutz und Pierre Pury.

Harald Frick