

Prof. T. Greten
NIH, Bethesda

Früherkennung von Karzinomen des Verdauungstrakts am Beispiel des Leberzellkarzinoms

Prinzipien der Krebsprävention

Die Krebsforschung konzentriert sich heutzutage häufig darauf, neue Medikamente zu finden, die Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und potentiellen Metastasen heilen. Es erscheint jedoch nicht wahrscheinlich, dass dies langfristig zu einer Verringerung der krebsbedingten Mortalität führen wird. Wenn wir an kardiovaskuläre oder Infektionskrankheiten denken, konnten hier die größten Erfolge durch die Prävention z. Bsp durch die Entwicklung von Impfstoffen bzw. einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch entsprechende Therapien erreicht werden, nicht aber durch eine Behandlung der Vollerkrankung (Chang et al., 1997; Colditz et al., 2012; Vogelstein et al.). In der Tat ist es bereits gelungen durch verschiedene Maßnahmen das Risiko für ausgewählte Tumorerkrankungen zu reduzieren.

Intervention	Target	Magnitude of reduction	Period of time (years)	Evidence
Aspirin	Total cancer mortality	20%	20	Follow-up of eight RCTs (14)
Aspirin	Colon cancer mortality	40%	20	Five RCTs (6) and RCT in Lynch syndrome (11)
SERMs (tamoxifen, raloxifene)	Breast cancer incidence	40–50%	5+	RCT (5, 69)
Salpingo-oophorectomy	Familial breast cancer	50%	3+	Synthesis of observational data (34)
Screening for colon cancer (sigmoidoscopy and colonoscopy)	Colon cancer mortality	Sigmoidoscopy, 30–40% Colonoscopy, 50%	10	UK RCT sigmoidoscopy (33) Observational data and disease modeling (70, 71)
Vaccines (HPV and hepatitis)	Cervical cancer incidence	50–100%	20+	Modeling vaccination rates and persistence of protection (23)
	Liver cancer incidence	70–100%		Observational follow-up data from universal population vaccination program at birth (22, 72)
Mammography	Breast cancer mortality	30%	10–20	RCT and modeling (73, 74)
Spiral computed tomography for lung cancer	Lung cancer mortality	20%	6+	RCT (75)

Tabelle 1: Medizinische Maßnahmen, die zu einer Reduktion des Karzinomrisikos führen (Colditz et al., 2012)

Im Folgenden zeige ich Wege auf, wie die Prävention von Tumoren des Gastrointestinaltrakts umgesetzt wird und beziehe mich hierbei auf das primäre Leberzellkarzinom*.

* Es gibt sowohl gutartigen (benigne) als auch bösartige (maligne) Raumforderungen Leber. Maligne Raumforderungen entstehen entweder primär in der Leber (Leberzellkarzinome), die hier diskutiert werden oder aber sind Tochtergeschwülste (Metastasen) von Tumoren die an andere Stelle im Körper primär entstanden sind und in die Leber gestreut haben. Metastasen werden hier ausdrücklich nicht besprochen.

Hintergrund

Die Leber gehört neben Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse, Dünn- und Dickdarm zum Verdauungstrakt des Menschen. Sie stellt im Hinblick auf Prävention und Früherkennung in sofern ein besonders interessante Tumorform dar, als dass

- eine Prävention durch Impfung möglich ist
- Risikogruppen mit erhöhtem Risiko für die Entstehung von HCC identifizierbar sind und
- Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung und Heilung führen können.

Auf der anderen Seite ist das Leberzellkarzinom nach Angaben des „International Agency for Research and Cancer“, das zur WHO gehört (www.iarc.fr), die dritthäufigste Ursache für Krebs-bedingte Sterbefälle mit fast 700,000 Fällen jährlich weltweit.

Es bestehen Gründe für die berechnete Annahme, dass die Inzidenz des HCC insbesondere in der westlichen Welt aufgrund unserer Lebensgewohnheiten und der Fettleibigkeit zunehmen werden (European Association For The Study Of The Liver and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012; Calle et al., 2003). Auch in Deutschland ist nach Schätzungen des Robert-Koch Instituts mit einer Zunahme der Mortalität insbesondere bei Männern zu rechnen [†].

Prävention durch Impfung

Das Leberzellkarzinom entsteht in fast 90% aller Fälle bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberzirrhose. Häufige Ursache für eine Leberzirrhose sind die Virushepatitiden (Greten et al., 2006). Eine große Studie aus Taiwan aus den 90er Jahren konnte eindeutig zeigen, dass eine Impfung gegen Hepatitis B zu einer Verringerung des Risikos führt an einem HCC zu erkranken (Starley et al., 2010; Chang et al., 1997). Diese Studie ist neben anderen ein Grund dafür, dass heutzutage eine Impfung mit Hepatitis B von dem Robert Koch Institut für Kinder und Erwachsene mit entsprechendem Risiko empfohlen wird (www.rki.de).

Identifikation von Risikogruppen, bei denen Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden sollten und medikamentöse Optionen der Leberkrebsrisikoreduktion

Patienten mit chronischer Lebererkrankung haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung einer Leberzirrhose und entsprechend einem HCC (El-Serag et al., 2004; European Association For The Study Of The Liver and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, 2012). Neben der bereits oben erwähnten Hepatitis B Infektion gehören hierzu die Hepatitis C Infektion, Alkohol und verschiedene genetische bedingte Erkrankungen (Hämochromatose, alpha 1-Antitrypsinmangel etc.). Es konnte

[†] Krebs in Deutschland 2007/2008. Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012

nachgewiesen werden, dass die Behandlung der viralen Hepatitis auch zu einer Reduktion des HCC Risikos führt (Zhang et al., 2004; Greten et al., 2006).

Aktuelle Daten legen nahe, dass die Fettleberhepatitis ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC darstellt (Starley et al., 2010). Diese Daten sind insofern von großem Interesse als dass die Fettleberhepatitis häufig bei Patienten mit Übergewicht und Diabetes auftritt. Bisher gibt es keine wirksame medikamentöse Möglichkeit, die Fettleberhepatitis unmittelbar zu behandeln, und die Behandlung beschränkt sich entsprechend in der Regel in Empfehlungen zum „life-style“, Gewichtsreduktion und Diabetesbehandlung (falls vorhanden). Interessanterweise erhöht der Diabetes mellitus das Risiko für die Entstehung eines HCC unabhängig von der Lebergrunderkrankung (El-Serag et al., 2004). Verschiedene retrospektive Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, dass die Einnahme von Statinen, welche zur Behandlung der Hypercholesterinämie erfolgreich eingesetzt werden mit dem Ziel das Risiko einer koronaren Herzerkrankung zu reduzieren, auch das Leberkrebsrisiko reduzieren (Singh et al., 2013).

Vorsorgeuntersuchung

Zunächst sollte bei allen Patienten mit auffälligen Leberwerten (ALT/AST) eine Abklärung erfolgen. Sollte die Abklärung Hinweise für eine chronische Lebererkrankung ergeben und Hinweise für eine Leberzirrhose bestehen (teilweise besteht ein erhöhtes Risiko auch ohne eine manifeste Zirrhose), sollten diese Patienten regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen mittels Ultraschall zugeführt werden. Eine Studie aus China, an der fast 20,000 Patienten teilnahmen konnte zeigen, dass regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen in der Tat in der Lage sind, das Risiko an einem HCC zu versterben, um 37% zu reduzieren. Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass eine Studie in dieser Form in der wesentlichen Welt nicht durchführbar wäre (Zhang et al., 2004). Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften sollten Patienten mit Leberzirrhose und anderen ausgewählten Lebererkrankungen aufgrund des erhöhten Krebsrisikos einer entsprechenden Vorsorgeuntersuchung zugeführt werden (<http://www.dgvs.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom/>).

Ausblick

Eigentlich stellt das HCC eine Tumorerkrankung dar, deren Inzidenz in den nächsten Jahren nicht mehr ansteigen dürfte, wenn Ärzteschaft, Patienten, Krankenkassen und Wissenschaftler gewissenhaft gemeinsam an einem Strang ziehen. Es gibt zahlreiche Probleme, die gut bekannt sind, warum es bisher nicht gelungen ist mit Hilfe einer entsprechenden Vorsorge Prävention und Früherkennung das Risiko an Leberkrebs und anderen Krebsformen zu reduzieren. In diesem Zusammenhang sei einerseits auf eine sehr interessante allgemeine Übersicht zu diesem Thema in Science verwiesen, in grundlegende Überlegungen zur Präventionsforschung beschrieben werden (Calle et al., 2003; Vogelstein et al.; Colditz et al., 2012).

Hindernisse in der Prävention von Karzinomen:

1. Zweifel, dass die Entstehung von Karzinomen wirkungsvoll verhindert werden kann
2. Kurzsichtigkeit in der Erforschung von Krebs
3. Präventionsmassnahmen werden häufig erst zu spät im Leben gestartet.
4. Die Krebsforschung beschäftigt sich zu viel mit der Behandlung von Krebs und nicht in ausreichendem Maße mit der Prävention.
5. Uneinigkeit unter Wissenschaftlern
6. Der Einfluss sozialer Faktoren auf die Prognose
7. Mangelnde multidisziplinäre Ansätze
8. Schwierigkeiten in der Umsetzung

Am einfachsten für den praktizierenden Arzt ist es häufig, den Finger auf den Patienten zu richten, der u.a. die empfohlenen Untersuchungen und Maßnahmen nicht in dem gewünschten Masse durchführt. Aber auch die Ärzteschaft zeigt Mängel auf, wie eine Untersuchung aus den USA zu der Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein HCC aufweist. In dieser Studie zeigte sich, dass erschreckenderweise empfohlene Vorsorgeuntersuchungen nur in 20% aller Fälle von den betreuenden Ärzten angeordnet wurden (Greten et al., 2006; Colditz et al., 2012; Singal et al., 2012).

Referenzen

Calle, E.E., C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, and M.J. Thun. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 348:1625–1638.

Chang, M.H., C.J. Chen, M.S. Lai, H.M. Hsu, T.-C. Wu, M.S. Kong, D.C. Liang, W.Y. Shau, and D.S. Chen. 1997. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.* 336:1855–1859.

Colditz, G.A., K.Y. Wolin, and S. Gehlert. 2012. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Science Translational Medicine.* 4:127rv4. doi:10.1126/scitranslmed.3003218.

El-Serag, H.B., T. Tran, and J.E. Everhart. 2004. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 126:460–468.

European Association For The Study Of The Liver, and European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. 2012. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 56:908–943.

doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001.

Greten, T.F., H. Wedemeyer, and M.P. Manns. 2006. Prävention Virus-assoziiierter Karzinomentstehung. *Deutsches Ärzteblatt*. 103:A1817–A1822.

Singal, A.G., A.C. Yopp, S. Gupta, C.S. Skinner, E.A. Halm, E. Okolo, M. Nehra, W.M. Lee, J.A. Marrero, and J.A. Tiro. 2012. Failure Rates in the Hepatocellular Carcinoma Surveillance Process. *Cancer Prevention Research*. 5:1124–1130. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0046.

Singh, S., P.P. Singh, A.G. Singh, M.H. Murad, and W. Sanchez. 2013. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 144:323–332. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.005.

Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison. 2010. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology*. 51:1820–1832. doi:10.1002/hep.23594.

Vogelstein, B., N. Papadopoulos, V.E. Velculescu, S. Zhou, L.A. Diaz, and K.W. Kinzler. Cancer Genome Landscapes.

Zhang, B.-H., B.-H. Yang, and Z.-Y. Tang. 2004. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 130:417–422. doi:10.1007/s00432-004-0552-0.