

Deutsche
_Leberstiftung

Krebs der Gallenwege und der Gallenblase

Informationen für Betroffene
und Angehörige

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCA) – Krebs der Gallenwege und der Gallenblase

Entstehung und Risikofaktoren

Die Cholangiozellulären Karzinome können sowohl die Gallenwege innerhalb der Leber (intrahepatische CCAs/ iCCA) als auch außerhalb der Leber (extrahepatische CCAs/eCCA) oder die Gallenblase (Gallenblasenkarzinom) betreffen. Es handelt sich hierbei insgesamt um einen seltenen Tumor (ca. 7.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr), wobei die Inzidenz gerade des iCCAs in den letzten Jahren angestiegen ist. In westlichen Ländern sind die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines iCCAs eine Leberzirrhose, eine chronische Hepatitis C oder Hepatitis B, Alkoholkonsum und Diabetes. Zudem sind als weitere Risikofaktoren Steine in der Gallenblase oder den Gallenwegen, Polypen in der Gallenblase sowie Zysten im Bereich der Gallenwege zu nennen. Eine besondere Rolle spielt außerdem die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), bei der das kumulative Zehn-Jahresrisiko für die Entstehung eines CCAs bei 9% liegt.

Überwachung und Prophylaxe

Aufgrund der niedrigen Inzidenz sind Untersuchungen zur CCA-Früherkennung für die asymptotische Bevölkerung nicht im Allgemeinen zu empfehlen. Lediglich für bestimmte Patientengruppen mit erhöhtem Risiko (bekannte PSC, Gallenblasenpolypen) ist eine Ultraschalluntersuchung alle sechs bis zwölf Monate empfohlen. Bei Patienten mit Gallenblasenpolypen ≥ 10 mm sollte eine Entfernung der Gallenblase (Cholezystektomie) erfolgen.

Diagnose

In frühen Stadien ist das CCA meist ein sonographischer Zufallsbefund – zum Beispiel im Rahmen einer

Abklärung von erhöhten Leberwerten. Klinische Symptome (wie Gelbsucht, sogenannter Ikterus, Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit) treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Zur weiteren Abklärung eines sonographischen Verdachtes erfolgt meistens ein *Staging* mittels einer Computertomographie (CT) der Lunge, des Bauches und des Beckens. Das *Staging* dient dazu, die Ausbreitung der Erkrankung festzustellen und dementsprechend die bestmöglichen Therapieoptionen festzulegen. Zudem ist zur Diagnosesicherung eine histologische Sicherung obligat. Diese kann entweder mittels Biopsie (meist ultraschallgesteuert) oder bei operablen Befunden (sofern der hinreichende Verdacht besteht und durch eine weitere Bildgebung (zum Beispiel durch eine Magnetresonanztomographie, MRT) gestützt wird) auch intraoperativ erfolgen. Gerade in fortgeschrittenen Stadien sollte zudem eine molekularpathologische Untersuchung des Tumorgewebes erfolgen, auch bekannt als Panelsequenzierung, welche das Ziel hat, die treibenden Mutationen des Tumors aufzuschlüsseln, um die Therapieauswahl besser individualisieren zu können.

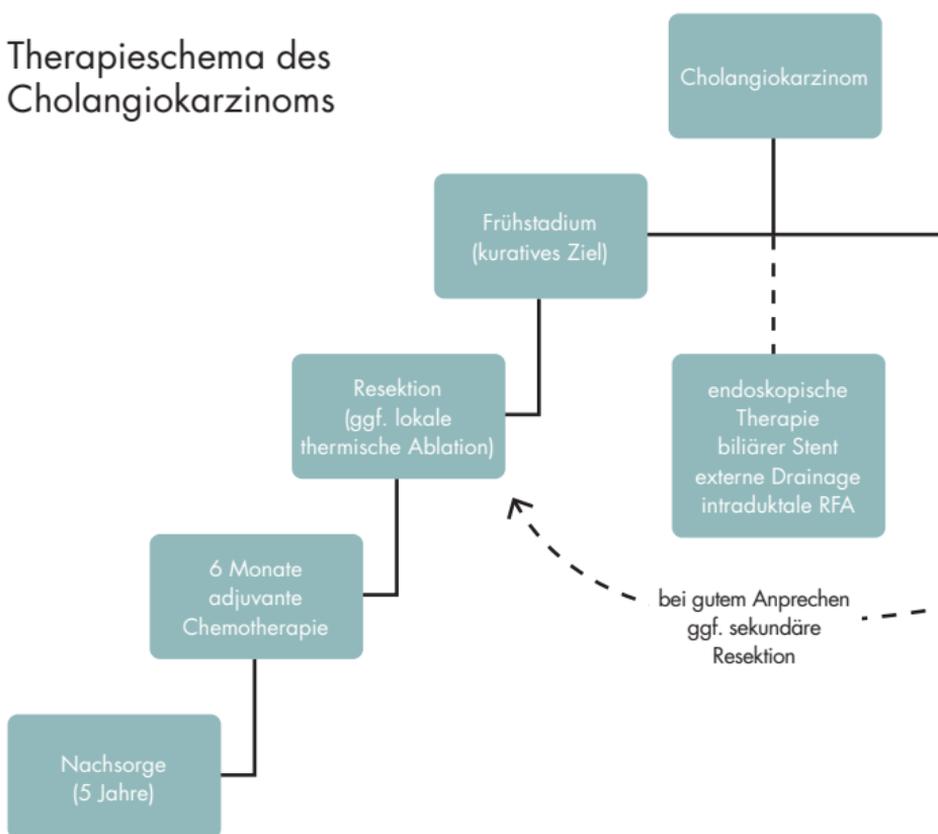


Untersuchung der Leber mittels Ultraschall (Sonographie)

Therapie

Die Therapieoptionen für das CCA hängen von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich des Tumorstadiums, der Lage des Tumors und des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten. Nach Diagnosestellung einer bösartigen Gallengangserkrankung sollte der Fall zunächst im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz einer zertifizierten Klinik vorgestellt werden. Hier besprechen sich auf diese Art von Krebs spezialisierte Ärzte aus verschiedenen Bereichen (Onkologie, Gastroenterologie, Chirurgie, Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin) und entscheiden über die bestmögliche Therapieoption. Darauf folgt ein Gespräch mit dem Patienten und Angehörigen, in dem der behandelnde Arzt den Beschluss der Tumorkonferenz sowie mögliche Therapiealternativen, Heilungschance und Ziel der Behandlung sowie mögliche Komplikationen oder Nebenwirkungen der Therapie bespricht. Grundsätzlich sollten die Therapieziele in potenziell kurativ und palliativ unterschieden werden.

Therapieschema des Cholangiokarzinoms

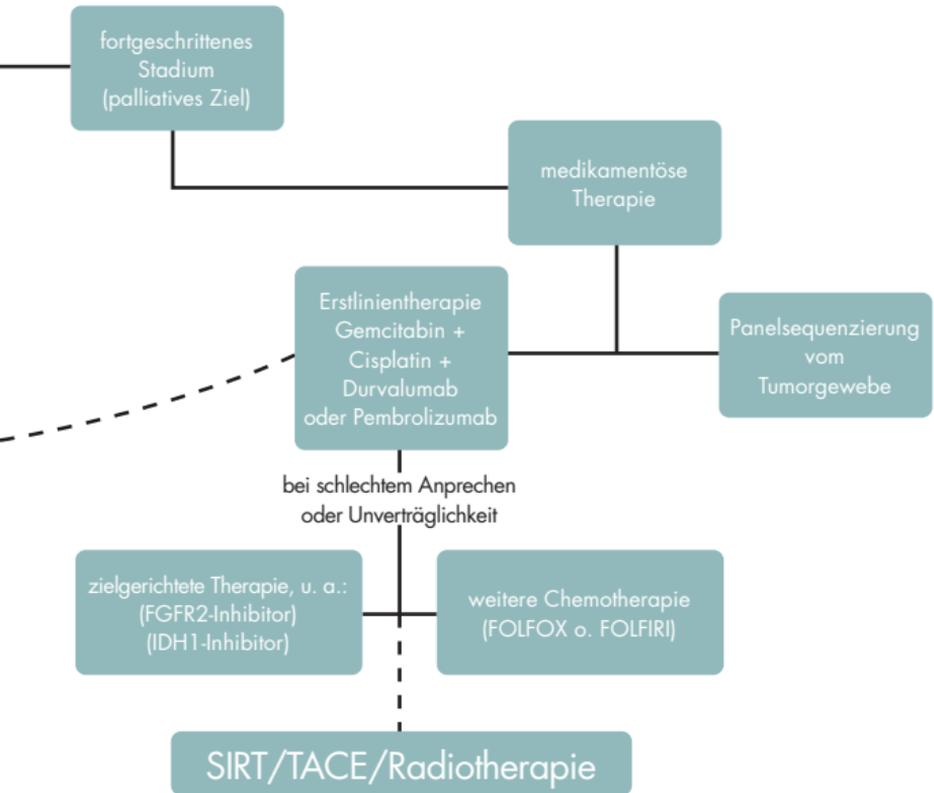


RFA – Radiofrequenz-Ablation; SIRT – Selektive Interne Radiotherapie;
TACE – Transarterielle Chemoembolisation

Chirurgische Resektion

Wenn der Tumor im Frühstadium erkannt wird und keine Fernmetastasen (zum Beispiel Tumorabsiedlungen in anderen Organen) vorliegen, sollte eine vollständige chirurgische Entfernung (Resektion) des Tumors angestrebt werden, da dies eine potenzielle Heilungschance bietet.

Abhängig von der anatomischen Lage des Tumors wird zwischen minimal-invasiv, beispielsweise einer robotergestützten Technik, und einer Laparotomie (Eröffnung der Bauchhöhle) entschieden. Dies kann die Entfernung eines Teils des Gallengangs, der Gallenblase, eines Teils der Leber oder ggf. eines Teils der Bauchspeicheldrüse beinhalten. Aufgrund des hohen Risikos für einen Krankheitsrückfall (Tumorrezidiv) nach alleiniger Resektion sollte postoperativ ergänzend eine Chemotherapie (meist über sechs Monate mittels Capecitabine) erfolgen. Capecitabine ist in Tablettenform für eine orale Einnahme verfügbar.



Lebertransplantation

Aktuell stellt das CCA in Deutschland aufgrund des hohen Risikos eines frühen Tumorrezidivs und der damit verbundenen schlechten Überlebensrate in den meisten Fällen eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar. Eine Lebertransplantation kann aktuell nur im Rahmen von klinischen Studien bei sehr ausgewählten Patienten durchgeführt werden.

Interventionelle Therapieverfahren und Radiotherapie

Sollte eine Resektion nicht möglich sein, so kann in ausgewählten Fällen ein Veröden des Tumors (thermische Ablation durch Radiofrequenz-Ablation oder Mikrowellen-Ablation) durchgeführt werden. Hierfür wird unter Vollnarkose eine Sonde in den Tumor eingeführt, welche das Tumorgewebe durch Hitze zerstört (thermische Ablation). Auch intraarterielle Verfahren (zum Beispiel Transarterielle Chemoembolisation (TACE), Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) oder Chemosaturation) stellen weitere Therapieoptionen bei Patienten mit Kontraindikation oder unzureichendem Ansprechen auf systemische Chemotherapien dar. Solche Eingriffe sind minimal-invasiv und ermöglichen die direkte Gabe von Chemotherapeutika oder strahlungsaktiven Substanzen in den Tumor. Eine Hochpräzisionsradiotherapie („Bestrahlung“) wird in der Regel zur gezielten Behandlung von Tumorabsiedlungen in anderen Organen (beispielsweise Knochen- oder Hirnmetastasen) eingesetzt.

Endoskopische Verfahren

Wenn der Tumor eine Engstelle der Gallengänge verursacht, kann es zu einem Galleaufstau kommen. Klinische Symptome eines Galleaufstaus sind oft unspezifisch (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Juckreiz) und werden erst bei dem Vorhandensein einer Gelbsucht (Ikterus) oder einer bakteriellen Entzündung der Gallenwege (Cholangitis) festgestellt. Endoskopisch kann dann durch Einlage eines Röhrchens in den Gallengang (biliärer Stent) oder einer externen Drainage eine Ableitung geschaffen werden, wodurch der Galleauf-

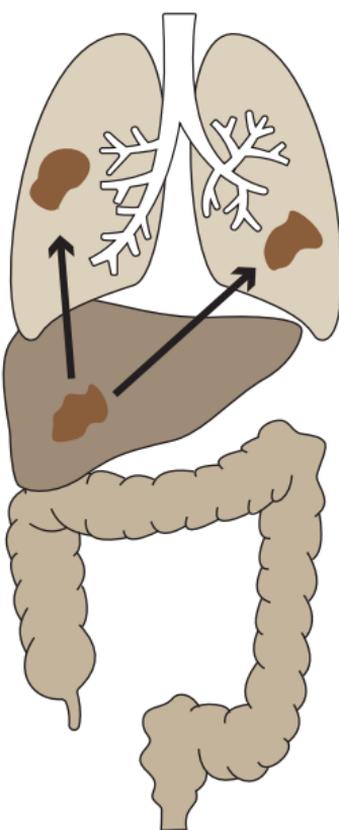
stau beseitigt wird. In der Regel müssen die Drainagesysteme alle drei Monate gewechselt werden; alternativ kann eine Metallstent-Anlage als dauerhafte Lösung mit dem Patienten besprochen werden.

Medikamentöse Therapien

Die CCAs werden häufig in nicht heilbaren Tumorstadien festgestellt, sodass eine chirurgische oder ablativ-therapeutische Option bei Erstdiagnose nicht in Frage kommt. Das Therapieziel einer palliativen Chemotherapie ist es, die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu steigern, indem das Tumorwachstum verzögert und mögliche tumorbedingte Beschwerden behandelt werden sollen.

In der Erstlinienbehandlung ist in Deutschland eine Kombination aus den Chemo-

therapeutika Gemcitabin und Cisplatin mit einer Immuntherapie (aktuell: Durvalumab oder Pembrolizumab), zugelassen. Während Gemcitabin und Cisplatin die Zellteilung der Tumorzellen hemmen und diese damit abtöten, wirkt die Immuntherapie auf das patienteneigene Immunsystem und regt dieses an, die Tumorzellen zu zerstören. Für die Verabreichung der Chemotherapie wird ein dauerhafter Zugang (zum Beispiel Portkatheter) in einer Vene benötigt. Ein Portkatheter besteht aus einer unter der Haut liegenden Kammer (Durchmesser

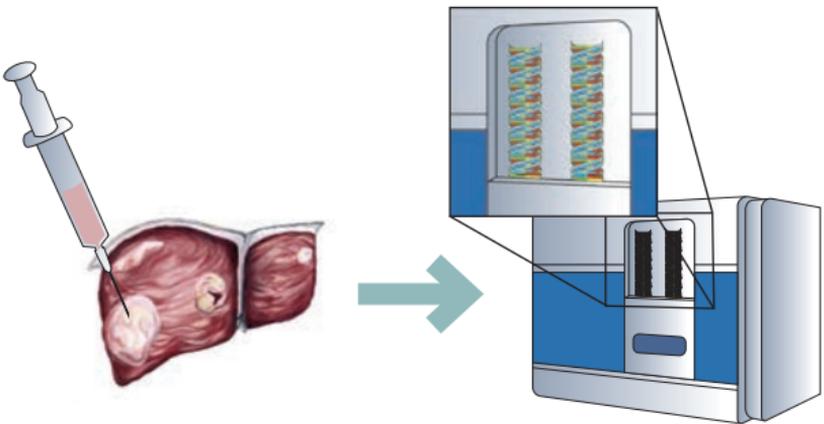


Ein fortgeschrittenes Cholangiokarzinom ist definiert durch das Vorhandensein von Tumorabsiedlungen in Organen außerhalb der Leber (zum Beispiel in der Lunge)

ca. 3 cm) aus Metall oder Kunststoff mit einem Schlauch, der in eine herznahe Vene mündet. Er wird von Chirurgen oder Radiologen im Rahmen eines ambulanten Eingriffes eingepflanzt. Der Erfolg der Therapie wird mit einer Schnittbildgebung (in der Regel CT des Thorax und Abdomens) sowie Messung von Tumormarkern im Blut alle acht bis zwölf Wochen evaluiert. Bei gutem Ansprechen setzt man bei guter Verträglichkeit die Behandlung fort.

Wenn die erste Behandlung nicht erfolgreich oder schlecht verträglich ist, kann eine Zweitlinienbehandlung angeboten werden. Zur Entscheidung der weiteren Therapieoptionen spielen neben dem Allgemeinzustand des Patienten und möglichen Komorbiditäten (beispielsweise andere Grunderkrankungen wie Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen) auch die Ergebnisse der molekularen Untersuchungen vom Tumorgewebe (Panelsequenzierung) eine wichtige Rolle, welche im Rahmen von qualifizierten molekularen Tumorboards besprochen werden sollten.

Bei Vorhandensein bestimmter genetischer Veränderungen wie zum Beispiel einer FGFR2-Fusion oder IDH1-Mutation sind bereits zielgerichtete Therapien mit Pemigatinib oder Ivosidenib zugelassen. Allerdings gibt es für weitere molekulare Veränderungen ebenfalls wirksame Therapieoptionen, welche allerdings noch nicht zugelassen sind und daher nur



Das Tumorgewebe wird durch eine Biopsie oder Resektion gewonnen und anschließend mittels Panelsequenzierung untersucht.

im Rahmen klinischer Studien oder nach Sonderantrag für eine Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse erhältlich sind. Sollte eine zielgerichtete Therapie nicht möglich sein, dann können andere Chemotherapien (zum Beispiel 5-FU, Oxaliplatin oder Irinotecan) angeboten werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt stellen das Cholangiokarzinom und das Gallenblasenkarzinom seltene Tumorerkrankungen der Leber dar. In Frühstadien dieser Tumorerkrankung und nach Ausschluss von Tumorabsiedlungen (Fernmetastasen) in anderen Organen sollte eine kurative Operation erzielt werden. Eine medikamentöse Therapie kommt sowohl nach einer Operation, um das Rückfallrisiko zu minimieren, als auch in fortgeschrittenen Tumorstadien, wo eine Heilungschance nicht mehr besteht, zum Einsatz.

Insbesondere in den letzten Jahren konnten die Therapieoptionen bei Cholangiokarzinomen durch die Durchbrüche der Immuntherapien und der zielgerichteten Therapien erheblich erweitert werden. Hierfür spielt eine frühzeitige molekulare Untersuchung mittels Panelsequenzierung des Tumorgewebes, die eine individuell angepasste Therapie ermöglicht, eine entscheidende Rolle.



Eine Identifikation von krebstreibenden Mutationen ermöglicht eine individuell angepasste Therapieentscheidung

Autorin/Autor

Dr. Melanie Bathon, Medizinische Hochschule Hannover; Dr. Tiago de Castro, Medizinische Hochschule Hannover

Herausgeber

Deutsche Leberstiftung
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Telefon: 0511 – 532 6819
Telefax: 0511 – 532 6820
info@deutsche-leberstiftung.de

Deutsche _Leberstiftung

Die Deutsche Leberstiftung befasst sich mit der Leber, Lebererkrankungen und ihren Behandlungen. Sie hat das Ziel, die Patientenversorgung durch Forschungsförderung und eigene wissenschaftliche Projekte zu verbessern. Mit intensiver Öffentlichkeitsarbeit steigert die Stiftung die Wahrnehmung für Lebererkrankungen, damit diese früher erkannt und geheilt werden können. Die Deutsche Leberstiftung bietet außerdem Information und Beratung für Betroffene und Angehörige sowie für Ärzte und Apotheker in medizinischen Fragen. Weitere Informationen: www.deutsche-leberstiftung.de.

BUCHTIPP



„Das Leber-Buch“ informiert umfassend und allgemeinverständlich über die Leber, Lebererkrankungen, ihre Diagnosen und Therapien.

Es ist im Buchhandel erhältlich:
ISBN 978-3-8426-3043-7,
€ 19,99 [D].

Weitere Informationen:
www.deutsche-leberstiftung.de/
Leber-Buch

Deutsche _Leberstiftung

Noch Fragen?

Auf unserer Website www.deutsche-leberstiftung.de finden Sie viele aktuelle Informationen, auch weiteres Informationsmaterial. Zudem haben Sie dort die Möglichkeit, im Netzwerk der Assoziierten der Deutschen Leberstiftung eine kompetente Ansprechperson in Ihrer Nähe zu finden.

Nutzen Sie unsere Telefonsprechstunde unter 01805-45 00 60. Für die Telefonate fallen Verbindungskosten in Höhe von 0,14 Euro pro Minute an. Die Telefonsprechstunde ist von Dienstag bis Donnerstag zwischen 14:00 und 16:00 Uhr besetzt.

Spenden für die Forschung

Um die Arbeit der Deutschen Leberstiftung zu unterstützen, ist eine Spende oder Zustiftung per Überweisung möglich.

Unsere Bankverbindung:

Deutsche Leberstiftung

IBAN: DE91 3702 0500 0001 0556 00

BIC: BFSWDE33XXX (SozialBank)

Wenn Sie eine Spendenquittung wünschen, geben Sie bitte neben Ihrem Namen Ihre vollständige Adresse an.

Wir sind für jede
Unterstützung dankbar!



Deutsche -Leberstiftung

Unsere Partner:

abbvie

AstraZeneca 

 GILEAD

 **IPSEN**
Innovation for patient care

 **MSD**