

8. LEVERKANKER

1. Inleiding

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen primaire leverkanker, die rechtstreeks ontstaat vanuit het orgaan, en secundaire leverkanker, die het gevolg is van metastasering. De secundaire vorm is verreweg de frequentste vorm van levertumor, want de lever vormt een geliefkoosd terrein voor de metastasen van andere kankers met hematogene verspreiding (vooral long-, borst-, colon-, pancreas- en maagkanker).

Hepatocellulair carcinoom is de frequentste primaire leverkanker. Het treedt veelal op secundair aan chronische infectie met het hepatitis B- of C-virus, na een beginstadium van cirrose; het kan ook worden bevorderd door chemische stoffen zoals aflatoxine (zie onder). Andere primaire vormen, zoals angiosarcomen, ontwikkelen zich ook als gevolg van herhaald contact met bepaalde chemische producten (1).

2. Definitie

.2.1. Symptomen

Levermetastase is heel vaak het eerste klinisch verschijnsel van een primaire kanker aan een ander, verder gelegen orgaan. Er kunnen al specifieke tekenen van kanker aanwezig zijn: vermagering, anorexia en koorts. De lever is typisch in volume toegenomen, hobbelig, hard en soms gevoelig. Ascites (vocht in de buikholte) komt vaak voor, maar geelzucht is in deze vroege stadia meestal afwezig of blijft discreet.

Hepatocellulair carcinoom kan zich uiten in pijn rechts in de bovenbuik, eventueel in een voelbaar gezwel op deze plaats, een wijziging van de algemene toestand met vermagering en zwakte, alsook een koortstoestand die een infectie kan simuleren. Deze symptomen treden veelal op bij cirroselidiers wier klinische toestand zich eerder had gestabiliseerd.

.2.2. Diagnose

De diagnose van levermetastasen is doorgaans gemakkelijk in latere stadia, maar vaak moeilijk bij patiënten waarvan de ziekte nog niet ver geëvolueerd is. Zoals voor primaire leverkanker helpen de technieken inzake medische beeldvorming van het abdomen, zoals echotomografie, computertomografie en arteriografie met injectie van lipiodol in de leverslagader, de diagnose staven (2). Punctiebiopsie van de lever maakt in 60 tot 90% van de gevallen de definitieve diagnose mogelijk. Deze techniek is aangewezen bij de minste twijfel over de aard van de tumor of als een histologisch monster nodig is om de therapeutische beslissingen te nemen.

Biologisch bestaan er specifieke markers voor primaire leveraantasting. Zo is bij volwassenen de aanwezigheid van een foetaal eiwit, (1-foeto-proteïne genoemd, erg suggestief voor hepatocellulair carcinoom. D-carboxyprothrombine is een andere marker die vrij specifiek is voor deze vormen van kanker. Een aantal moleculaire markers maken het momenteel mogelijk de evolutie van een cirrose in een hepatocellulair carcinoom vast te stellen.

.2.3. Preventie en behandeling

De primaire preventie spitst zich prioritair toe op inenting tegen hepatitis B en op bestrijding van alcoholisme. Zij omvat ook het bevorderen van veilige seksuele betrekkingen (safe sex) om de seksuele overdracht van hepatitis te beperken, en in mindere mate het identificeren van chronische dragers van het hepatitis C-virus bij bloeddonoren alsook het opsporen en behandelen van genetische hemochromatose (3). Toxicomanen die intraveneus drugs spuiten, lopen veel risico om via het besmette injectiemateriaal hepatitis B en C over te dragen. Het bevorderen van safe drug, dit is risicobeperking door gebruik van steriel materiaal (sterifixkit bijvoorbeeld), ligt aan de basis van de preventie bij deze patiënten.

In België beveelt het Ministerie van Volksgezondheid de veralgemeende inenting aan van zuigelingen en

prepuberale kinderen tot 13 jaar tegen hepatitis B (4). Deze vaccins zijn voor de twee genoemde leeftijdsgroepen gratis beschikbaar sinds september 1999 (via de huisartsen, de pediaters, Kind en Gezin of de schoolgeneeskundige raadplegingen). Dit lijkt de beste aanpak om op middellange termijn hepatitis B in ons land te beheersen, te doen verdwijnen en uit te roeien. Het is belangrijk tegelijk nadruk te leggen op de preventieve informatie rond de overdrachtswijzen van dit virus (seksuele overdracht, parenterale overdracht, verticale overdracht van moeder op kind en horizontale overdracht via wondjes, beten en speeksel). Op dit ogenblik bestaat er geen vaccin tegen hepatitis C.

Wat het alcoholgebruik betreft, zijn een aantal legislatieve maatregelen genomen met als gevolg dat het alcoholgebruik onder de bevolking is gedaald. In 1983 verscheen de wet op het verstrekken van sterke drank (alcoholgehalte van meer dan 22 volumeprocent bij een temperatuur van 20°C) en het vergunningsrecht (directe belasting betaald door de handelaar). Deze wet verbiedt het verbruik van sterkedrank voor jongeren van minder dan 18 jaar oud en langs autosnelwegen, maar slaat niet op alle alcoholhoudende dranken.

De wet op dronkenschap achter het stuur is veel strenger. In 1994 heeft de wet het alcoholgehalte waarboven het besturen van een voertuig verboden is, verlaagd van 0,8 g/l tot 0,5 g/l. De Franse Gemeenschap tot slot heeft een ontwerp van decreet ter studie gebracht dat elke vorm van reclame voor alcoholhoudende drank verbiedt (3).

De secundaire preventie bestaat in het vroegtijdig opsporen van hepatocellulair carcinoom bij patiënten die lijden aan chronische leverziekte (cirrose, vooral posthepatitiscirrose) door regelmatige (1-foeto-proteïnedosering en een leverechografie om de 6 maanden.

De behandeling van levermetastasen is doorgaans teleurstellend. De behandeling omvat chemotherapie, ofwel radiotherapie in geval van felle pijn, ofwel chirurgische resectie van de geïsoleerde metastasen.

De medische behandeling van hepatocellulaire carcinomen omvat chemotherapie langs systemische weg of hormonale behandeling (beide vaak ontgoochelend), chemolipio-embolisatie (wat de doeltreffendste methode lijkt) of intratumorale injectie van ethanol. Op chirurgisch vlak kunnen alleen carcinomen van kleine omvang en beperkte extensie worden geopereerd. De plaats van levertransplantatie blijft nog te definiëren, rekening houdend met het risico van recidief, dat groot lijkt over een periode van 3 jaar.

3. Etiologie

3.1. Primaire kankers:

- Virus: de hepatitis B- en hepatitis C-virussen zijn de oorzaak van chronische leveraantastingen die kunnen ontaarden in levercirrose en vervolgens in hepatocellulair carcinoom. Chronische infectie met het hepatitis B-virus is in ruime mate verantwoordelijk voor de hoge prevalentie van hepatocellulaire carcinomen in de endemische zones, aangezien het risico om deze kanker te ontwikkelen met 100 stijgt voor de dragers van dit virus. België behoort tot de landen met lage endemiciteit voor hepatitis B: het telt minder dan 2% chronische dragers van het antigen S (4). De gegevens over hepatitis C zijn minder duidelijk. Bijzonder veel chronische dragers komen uit de groep van "spuitende" drugsgebruikers. De epidemiologie van de besmettelijkheid voor deze 2 virussen is niet volledig gekend: de etiologische rol van nauw contact ("households") wordt met veel suggestieve argumenten aangehaald.
- Orale contraceptiva: van het oestro-progestatieve type worden hoofdzakelijk aangewezen als oorzaak in de genese van benigne levertumoren van het type adenoom en focale nodulaire hyperplasie (5). Alvorens deze moleculen voor te schrijven, dient te worden overgegaan tot een rigoureuze anamnese van leverstoornissen en bij leverproblemen dient onmiddellijk te worden gestopt met deze contraceptieve keuze.
- Alcohol: men is het er tegenwoordig over eens dat alcohol erg toxisch is voor de lever en een precancereuze laesie induceert, namelijk cirrose. Alcohol zou ook langdurige infectie met het hepatitis B- (en C)-virus bevorderen. Alcohol wordt dus (na het hepatitis B-virus) beschouwd als een belangrijke risicofactor van primaire leverkanker (6). Bovendien wordt alcohol aangewezen als

oorzaak van andere kankertypes (slokdarm, colon, borst) die aan de oorsprong kunnen liggen van secundaire leverkanker. Sommige soorten alcohol zouden een hoger risico met zich meebrengen dan andere (7).

- Giftige stoffen: het voedsel kan besmet zijn door carcinogene stoffen en kan ook natuurlijke stoffen bevatten die het kankerrisico verhogen. Mycotoxines (in het bijzonder Aflatoxine B1) verhogen het risico van primaire leverkanker (8). Besmetting met deze aflatoxines is vaak te wijten aan een gebrek aan voorzorgen bij het productie- en opslagbeheer van bepaalde voedingsmiddelen (graan, bloem, droge vruchten en in het bijzonder pindanoten), vooral bij hoge temperatuur en vochtigheid die de groei van de mycelia bevorderen.
- Chemische producten: zoals methotrexaat (chemotherapeutisch agens tegen neoplasie), thorostrast, vinylmonochloride (gebruikt bij de fabricage van kunststoffen), androgene hormonale steroïden, zouden bij chronische blootstelling het verschijnen van angiosarcomen van de lever bevorderen (9).
- Hemochromatose: erfelijk overgedragen ziekte die wordt gekenmerkt door weefsellaesies die te wijten zijn aan ophoping van ijzer in het organisme. Deze ziekte wordt meestal pas symptomatisch in de tweede levenshelft en kan leiden tot levercirrose. Deze cirrose kan gevolgd worden door ontanding tot kanker, vooral bij patiënten die al jarenlang aan deze ziekte lijden (1).

.3.2. Secundaire kankers:

De etiologie van secundaire leverkanker moeten worden gezocht in functie van de primaire kankersite, vanwaar de kankercellen zich hebben uitgezaaid. Het gaat het vaakst om bronchiën, borsten, colon, prostaat en nieren. De etiologie van de meeste kankers van deze organen wordt uitgewerkt in de specifieke fiches van deze aandoeningen.

.3.3. Synergismen

Zoals voor veel kankers bevordert de langdurige ophoping van risicofactoren de ontwikkeling van leverkanker. Iemand die chronisch drager is van het hepatitis B-virus en overmatig alcohol gebruikt, vermeerderd het risico dat de toestand van zijn lever ontaardt tot cirrose en vervolgens tot kanker.

.3.4. Risicogroepen

Chronische dragers van het hepatitis B- en hepatitis C-virus, personen die een overmaat aan alcoholhoudende drank gebruiken, patiënten die getroffen zijn door familiale hemochromatose, drugsgebruikers, personen die herhaaldelijk in contact komen met bepaalde chemische producten, lopen risico om primaire levertumoren te ontwikkelen.

4. Belang in Brussel

.4.1. Blootstelling aan risicofactoren

In de jaren 1993-1994 hadden ongeveer 700.000 Belgen op een bepaald moment van hun leven hepatitis B opgelopen (prevalentie van beschermende antilichamen onder de bevolking). Het aantal dragers van het hepatitis B-virus onder de bevolking wordt op 70.000 personen geraamd (prevalentie van de chronische dragers). Elk jaar doen zich in ons land 2.000 nieuwe infecties voor (incidentie). Een studie van de prevalentie in het serum, uitgevoerd in 1992 in de Franse Gemeenschap, heeft aangetoond dat 3,9% van de volwassenen van 18 tot 29 jaar oud en 1,9% van de kinderen van 5 tot 9 jaar oud reeds contact hadden gehad met het hepatitis B-virus. De meeste infecties met het hepatitis B-virus die iemand drager maken, worden opgelopen tijdens de eerste twee levensdecennia (4).

Het is heel moeilijk de prevalentie van het alcoholverbruik onder de bevolking te evalueren: enerzijds zijn de zware drinkers heel moeilijk te bereiken, anderzijds hebben de mensen de neiging een lager verbruik aan te geven. De Gezondheidsenquête van het WIVG-LP (10) wijst aan dat 76% van de Brusselaars ten minste één keer in de afgelopen 12 maanden een alcoholhoudende drank heeft genomen, 48 % drinkt gewoonlijk alcohol tijdens het weekend en 29 % tijdens de week, 15 % drinkt ten minste één keer per maand zes of meer glazen alcohol op dezelfde dag en 9% drinkt dagelijks alcohol. Het gemiddelde alcoholgebruik bedraagt

5,1 glazen per week per persoon. Het verbruik ligt hoger bij mannen en bij personen met een hoog onderwijsniveau en een hoog inkomen.

4.2. Incidentie

In de periode 1990-1992 werden in België 1595 gevallen van primaire leverkanker gediagnosticeerd (48% mannen), met inbegrip van aantastingen van galblaas en galwegen, en 680 gevallen van levermetastasen (55% vrouwen). De jaarlijkse incidentie voor primaire kanker (gestandaardiseerd voor de leeftijd) bedraagt 4,9/100.000 mannen (3,57 in het Brusselse Gewest) en 3,5/100.000 vrouwen (1,4 in het Brusselse Gewest). De jaarlijkse incidentiecijfers voor secundaire kanker bedragen 2,4/100.000 mannen en 1,3/100.000 vrouwen in België voor diezelfde periode (11).

In het Brusselse Gewest werden in de periode 1993-1995 102 nieuwe gevallen van primaire leverkanker gediagnosticeerd (51% mannen) en 37 gevallen van levermetastasen (67% vrouwen). Voor diezelfde periode in Brussel bedragen de jaarlijkse incidentiecijfers voor secundaire kanker in Brussel 0,48/100.000 mannen (gestandaardiseerd voor de leeftijd) en 0,83/100.000 vrouwen; voor primaire kanker bedragen deze cijfers 2,35/100.000 mannen en 1,57/100.000 vrouwen.

Deze cijfers liggen wellicht veel lager dan de realiteit, aangezien het Nationaal Kankerregister geen exhaustieve staat van de bestaande gevallen opmaakt. Het feit dat het aantal primaire kankers hoger ligt dan het aantal secundaire kankers, kan onlogisch lijken; dit is te verklaren door het feit dat altijd de oorspronkelijke kanker wordt aangegeven.

5. Hulpbronnen

Documentatiecentrum en pedagogische hulpmiddelen voor het publiek:

- Belgische Federatie tegen Kanker, Leuvensesteenweg 795, 1030 Brussel, tel. 02/736.99.99, Kankerfoon: 0800/158 00;

Verenigingen gespecialiseerd in preventie:

- Anonieme alcoholisten, Kogelstraat 11, 1000 Brussel, tel. 02/511.40.30, fax. 02/502.76.26;

Praktische documenten voor artsen:

- Van Damme P. & Swennen B. La vaccination universelle contre l'Hépatite B en Belgique. Tekst goedgekeurd door de speciale afdeling II/2 van de Hoge Raad voor Hygiëne, oktober 1998.

6. Conclusie

Wegens de prevalentie van de chronische vormen van hepatitis B in België en het risico op verwickelingen voor de betrokken patiënten behoort deze ziekte tot de meest zorgwekkende infectieuze aandoeningen. Dit prioritair volksgezondheidsprobleem krijgt eindelijk aandacht dankzij de nieuwe strategie voor inenting van zuigelingen en kinderen in de prepuberteit en van risicogroepen (met ook een betere toegankelijkheid van de vaccins). Bovendien krijgen de preventieve waarschuwingen voor deze ziekte steeds meer een plaats in de algemene campagnes rond seksueel overdraagbare ziekten, en winnen ze aan bekendheid bij het brede publiek.

Het is echter veel moeilijker de gedragingen te wijzigen die te maken hebben met overmatig alcoholgebruik. Alle maatregelen die het alcoholgebruik bij de bevolking naar beneden zouden halen, zouden een gunstige invloed hebben op de incidentie van verschillende kankers en andere ziekten waarbij alcohol een rol speelt.

Bronnen

1. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique, ED. Sidem-T.M., 1987.
2. Zarski J.P., Les tumeurs du foie, <http://ujf-iab.ujf-grenoble.fr/sante/TDMCorpus/Q203.html>.
3. Vereniging voor Kankerbestrijding, Livre Blanc de la lutte contre le cancer en Belgique, Bilan et perspectives, Tome 1, Brussel 1994.
4. Van Damme P. & Swennen B., La vaccination universelle contre l'Hépatite B en Belgique, Tekst

goedgekeurd door de speciale afdeling II/2 van de Hoge Raad voor Hygiëne, oktober 1998.

5. *De Tourris H., Henrion R. & Delecour M., Gynécologie et obstétrique, Ed. Masson, 6de editie.*
6. *Garro J.A. & Lieber C.S., Alcohol and cancer, Ann Rev Pharmacol Toxicol 1990, 30 : 219-49.*
7. *Naccarato R. & Farinati F., Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis : facts and hypotheses, Dig Dis Sci, 36 : 1137-42, 1991.*
8. *Noirfalise A., Les contaminants alimentaires comme facteurs de risques de cancer, Alimentation et Cancer, Brussel, 27 november 1998.*
9. *Cabut C., Les cancers professionnels, Bijdrage in Le médecin généraliste et les risques pour la santé en relation avec l'environnement, Université de Liège, Faculté de Médecine.*
10. *Tafforeau J., Van Oyen H., Demarest S., La santé de la population en Belgique, en Communauté française, en Région wallonne et en Région de Bruxelles-Capitale, Résumé des résultats, Enquête de Santé, Belgique, 1997, CROSP, Bruxelles, 1998.*
11. *Nationaal Kankerregister, Kanker in België, Belgisch Werk tegen Kanker, 1990-1992*

Auteur(s) van de fiche

BOULAND Catherine