

Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie, Universität Bern, Inselspital, Bern

Diagnose und Behandlung des hepatozellulären Karzinoms

H. U. Baer, F. Holzinger, M. Feodorovici,
M. W. Büchler

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom stellt weltweit gesehen einen der häufigsten malignen Tumore dar. Epidemiologische Faktoren wie die in gewissen Teilen der Welt endemisch auftretende Hepatitis B und C Infektion mit der damit vergesellschafteten Entwicklung einer Leberzirrhose sind dafür verantwortlich. Bei fehlenden Screening-Untersuchungen stellt die Früherkennung und Frühbehandlung eines malignen Lebertumors das größte Problem dar. Denn nur eine vollständige, chirurgische Resektion des Primärtumors gibt Aussicht auf Heilung. Mit den in den letzten Jahrzehnten gemachten Fortschritten auf dem Gebiet der Diagnostik und Operationstechnik konnte die Resektionsquote in den westlichen Ländern deutlich angehoben werden, mit gleichzeitiger Senkung der Morbidität und Mortalität und Erreichen einer 5-Jahres-Überlebensquote von bis zu 30%. Ebenso konnten deutliche Fortschritte auf dem Gebiet der regionalen Therapie erzielt werden, so daß von keinem therapeutischen Nihilismus bei Auftreten eines malignen Lebertumors mehr gesprochen werden kann.

Einleitung

Auch heute noch sind die Diagnosestellung und die adäquate Behandlung maligner Lebertumoren eine

große Herausforderung für alle Beteiligten. Nur eine frühzeitige Diagnose und kurative Resektion können zu einer Heilung führen. In der Mehrzahl der Fälle sind die primären Leberzelltumore jedoch nicht mehr kurativ zu behandeln. Die Verdachtsdiagnose einer malignen Lebererkrankung wird nach sonographischem Zufallsbefund in den meisten Fällen aufgrund einer unspezifischen klinischen Manifestation – meistens unspezifische Oberbauchbeschwerden – gestellt. Bei Verdacht auf einen Lebertumor stellt sich immer die entscheidende Frage der Dignität und der möglichen Resektabilität, da bei malignen Lebertumoren nur die radikale chirurgische Resektion mit genügend großem Resektionsabstand des Tumors Aussicht auf Heilung geben kann. Der Patient mit einer unklaren fokalen Leberläsion muß deshalb unbedingt mit bildgebenden Verfahren rasch abgeklärt und die Möglichkeiten einer Leberresektion geprüft werden. Obwohl die Prognose maligner Lebertumore ernst ist, ist eine genaue Abklärung mit möglicher Resektion immer zu überprüfen.

Nach der WHO können primäre Leberkarzinome in 6 verschiedene Typen unterteilt werden (Tab. 1). Wegen seines hauptsächlichen Vorkommens beschreibt die vorliegende Arbeit vor allem das pri-

Tabelle 1 Einteilung maligner Leberkarzinome nach WHO [28]

1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
2. Cholangiokarzinom (CCC)
3. Kombiniertes hepatozelluläres und Cholangiokarzinom
4. Zystadenokarzinom der Gallengänge
5. Hepatoblastom
6. Undifferenziertes Karzinom

märe, maligne Leberzellkarzinom, das eigentliche hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das HCC stellt ca. 80–90% der primären, malignen Lebertumore dar, etwa 10% sind cholangiozelluläre Karzinome (CCC), selten werden gemischte HCC und CCC gefunden. Seltene Formen sind das Zystadenokarzinom der Gallengänge, das undifferenzierte Karzinom, sowie vor allem im Kindesalter das Hepatoblastom. Die in den letzten Jahrzehnten stattgefundenen Entwicklung und Anwendung unterschiedlichster, therapeutischer Verfahren bei der Behandlung primär maligner Lebererkrankungen hat vor allem gezeigt, daß die diagnostische Abklärung und die Behandlung eines Patienten mit malignem Lebertumor stets inter- und multidisziplinär erfolgen soll. Nur so kann sichergestellt werden, daß für den individuellen Patienten die richtige – stadien- und artgerechte – Behandlungsstrategie mit der für den betreffenden Tumor besten Prognose gefunden werden kann.

Neben einigen epidemiologischen und pathologischen Gesichtspunkten soll insbesondere auf die Diagnostik und die zurzeit gebräuchlichen Behandlungsverfahren eingegangen werden. Unsere Erfahrungen und Resultate von 114 Patienten die im Zeitraum von 1986–1996 wegen hepatozellulärem Karzinom in unserer Klinik behandelt wurden, werden analysiert und mit der Literatur verglichen.

Epidemiologische und pathomorphologische Gesichtspunkte

Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit gesehen eines der häufigsten Karzinomleiden, das eine geografisch äußerst unterschiedliche Inzidenz aufweist. So liegt z. B. die Inzidenz an einem HCC neu zu erkranken in den asiatischen Ländern und den südlichen Teilen Afrikas bei 100–150/100 000 pro Jahr; während die Inzidenz an einem HCC zu erkranken in Europa und den USA bei 3–4/100 000 pro Jahr liegt [1]. Mit anderen Worten ausgedrückt machen primäre Leberzellkarzinome in Nordamerika und Europa 1–2% der autopsisch gefundenen malignen Tumoren aus, während in Teilen Afrikas und Asiens dieser Anteil 20–30% aller Malignomfälle ausmacht. Eine mögliche Ursache hierfür scheint in der unterschiedlichen Ausbreitung der Hepatitis B und C Virus Infektion zu sein, welche in den Ländern mit hoher Prävalenz von HCC endemisch auftritt. So sind etwa 90% der Patienten mit einem HCC in Asien und Südafrika HBs-Antigen positiv, also chronische Träger einer HBV-Infektion. Ob das in der Leberzelle eingeschlossene HBV oder HCV *per se* zur onkogenen Entwicklung eines HCC führt, oder ob erst eine chronische Hepatitis Infektion mit der Entwicklung einer Leberzirrhose mit Regenerationsknoten zur malignen Entartung führt, wird noch kontrovers diskutiert. Sicher ist, daß bei 60–75% der weltweit autopsierten Patienten mit hepatozellulärem Karzinom eine Leberzirrhose gefunden wird.

Molekularbiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei einer chronischen HBV-Infektion virale DNA und Genprodukte in das Hepatocytengenom integriert werden und so an der Karzinomentwicklung mitwirken können [2]. Ähnliches gilt auch für die chronische Hepatitis C Virus Infektion, wo nachgewiesen werden konnte, daß HCV RNA während der malignen Transformation im Hepatocytengenom persistiert und sich repliziert [3, 4]. Im Unterschied zum HBV-assoziierten HCC, scheint das HCV-assoziierte Leberzellkarzinom eine noch schlechtere Prognose mit höherer Rezidivrate auch nach erfolgter Resektion aufzuweisen [5].

Neben der chronischen Hepatitis spielt die Entwicklung einer Leberzirrhose jeglicher Ätiologie eine bedeutende Rolle bei der Entstehung maligner Lebertumore. Tritt ein HCC bei einer primär biliären Zirrhose in etwa 2–3% auf, so erhöht sich dieser Anteil bei der Laennecschen (alkoholtoxischen) Zirrhose auf etwa 25%, bei der durch eine chronisch aktive Hepatitis bedingten Zirrhose gar auf über 50% [6]. Auch hier scheint der chronisch regenerative Zustand der befallenen Leber ein entscheidender Faktor in der Entwicklung des malignen Lebergewebes zu sein.

Weitere zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines malignen Lebertumors sind Mykotoxine (insbesondere das Aflatoxin des *Aspergillus flavus*), welche mit der Nahrung aufgenommen werden, die Hämochromatose, die in Asien endemisch auftretende Hepatolithiasis, das bis in die fünfziger Jahre verwendete Röntgenkontrastmittel Thoriumdioxid (Thorotrast), sowie verschiedene Medikamente (z. B. Androgene, Ovulationshemmer) [7] (Tab. 2).

Das pathomorphologische Bild eines malignen Lebertumors spielt im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen sowie auf die Prognose eine wichtige Rolle. Tumoren, die von einer Kapsel umgeben sind, haben eine bessere Langzeitprognose. Für die präoperative Beurteilung der Resektabilität von fokalen Leberläsionen haben wir eine eigene Klassifikation eingeführt, die auf präoperativen Abklärungen mit bildgebenden Verfahren beruht. Wir unterscheiden: 1. Hängende Lebertumoren («Hanger»), die vom äusseren Leberrand aus wachsen und nur mit einer schmalen Brücke von Gewebe an der Leber fixiert sind; 2. expandierend wachsende Tumoren («Pusher»), welche

Tabelle 2 Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Lebertumors

1. Chronische Hepatitis B und C Virus Infektion
2. Leberzirrhose
(Hepatitisbedingt > alkoholtoxisch > biliär)
3. Mykotoxine (Aflatoxin)
4. Thorotrast
5. Hämochromatose
6. Hepatolithiasis
7. Medikamente (Androgene, Kontrazeptiva, Steroide)

das sie umgebende Lebergewebe und intrahepatische Strukturen komprimieren und häufig eine Kapsel oder Pseudokapsel aufweisen und 3. infiltrierend wachsende Tumoren («Invader»), welche ohne anatomische Begrenzung in das umliegende Lebergewebe eindringen, häufig Satellitenläsionen entwickeln und die schlechteste Prognose bezüglich Resektabilität aufweisen [8].

Neben der Morphologie des Tumors ist der Allgemeinzustand des Patienten sowie die Leberfunktion der Restleber entscheidend. Wir definieren den Allgemeinzustand des Patienten sowie die Leberfunktion bezogen auf die Größe einer möglichen Leberresektion als Operabilität des Patienten. Unter Resektabilität verstehen wir die technische Resektionsmöglichkeit des Tumors bezogen auf seine topographische Lage in der Leber.

Klinik und Diagnostik von malignen Lebertumoren

Das Auftreten klinischer Symptome hängt in erster Linie von der Größe und der topographischen Lage der Leberläsion ab. Es erstaunt deshalb nicht, daß bei Vorliegen von klinischen Symptomen meist schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit entsprechend schlechter Prognose vorliegt. Kleinere, klinisch asymptomatische Leberläsionen werden oft im Rahmen von sonographischen Routineuntersuchungen akzidentell erfaßt und haben dementsprechend eine bessere Prognose. Bei oft kurzer Anamnese klagen die Patienten häufig über einen deutlichen Leistungsknick (60%) sowie in der Hälfte der Fälle über unspezifische Oberbauchschmerzen oder ungewollte Gewichtsabnahme. Ein Aszites läßt sich nur in etwa 20–30% der Fälle bei Diagnosestellung nachweisen. Ein schmerzloser Ikterus tritt in etwa 10–20% der Fälle auf und bedeutet meist ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Leberzirrhose oder extensiver Tumordinfiltration [9]. In seltenen Fällen kann das Auftreten eines Ikterus in Zusammenhang mit einem rasch wachsenden Tumor z. B. im Lobus quadratus der Leber stehen, welcher zu einer Kompression des extrahepatischen Ductus hepaticus führen kann und bei rascher Diagnose und Behandlung keineswegs mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sein muß [10].

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Tumoraläsion in der Leber empfehlen wir ein standardisiertes Abklärungs- und Behandlungsschema.

Folgende Untersuchungen sollten dabei neben der klinischen Untersuchung des Patienten in die Beurteilung des Patienten einfließen.

Laboruntersuchungen

AP: Die alkalische Phosphatase (AP) ist als Ausdruck einer tumorbedingten, intrahepatischen Cholestase häufig erhöht. Eine ungewöhnlich starke Erhöhung

der alkalischen Phosphatase im Vergleich zu den übrigen Leberwerten ist beim Zirrhotiker häufig ein Hinweis auf ein infiltrierendes und teilweise obstruierendes Leberzellkarzinom.

AFP: Der Tumormarker α -Fetoprotein (AFP) ist in 70–85% der HCC Patienten mit über 500 IU/ml pathognomonisch erhöht. Differentialdiagnostisch muß bei diesen erhöhten Werten ein Teratokarzinom ausgeschlossen werden. AFP-Werte über 2000 IU/ml sind für das Vorliegen eines HCC praktisch beweisend. Bei Patienten mit aktiver oder chronischer Hepatitis kann das AFP erhöht sein, jedoch nur selten auf Werte über 500 IU/ml. Das fibrolamelläre HCC und das cholangiozelluläre Karzinom bleiben dagegen AFP-negativ.

Leberfunktionstests: Ein Leberfunktionstest sollte jeder geplanten Leberresektion vorausgehen, um die Reservefunktion der Restleber abschätzen zu können. Trotz zahlreicher Studien und Anstrengungen der letzten Jahre gibt es noch keinen zuverlässigen Test, mit dem sich das tolerierbare Leberresektionsvolumen beziehungsweise die Entstehung einer postoperativen Leberinsuffizienz mit genügender Genauigkeit voraussagen läßt. Unter den zahlreichen Leberfunktionstests haben der Aminopyrin-Atemtest, der Galaktose-Eliminationstest (GEK) sowie der Indocyanine-Eliminationstest (ICG) eine gewisse Verbreitung und klinische Anwendung gefunden [11–13]. Wir führen bei der präoperativen Abklärung der Leberfunktionsreserve routinemäßig den Aminopyrin-Atemtest und den Galaktoseeliminationstest (GEK) durch. In Verbindung mit der Child-Pugh's Klassifikation haben sich diese Tests zur Abschätzung der verbleibenden Leberfunktionsreserve nach Leberresektion als zuverlässig erwiesen.

Bildgebende Verfahren

Sonographie: Die Ultraschalluntersuchung kann als nicht-invasives Verfahren fokale Leberläsionen bis zu einer Größe von 10 mm zur Darstellung bringen. Mit der intraoperativen Sonographie gelingt der Nachweis von bis zu 5 mm großen Läsionen, was bei der intraoperativen Festlegung der Resektionsfläche und der Tumorfreiheit der Restleber von Bedeutung ist.

CT und MRI des Abdomen: Die Computertomographie und heute vor allem das MRI erlauben neben dem Tumornachweis bis zu einer Größe von 10 mm auch die präoperative Festlegung der Resektionsfläche und sind deshalb für die Resektionsplanung äußerst wichtig.

Angiographie: Die Angiographie hat ein Auflösungsvermögen von 4 mm, ist jedoch im Vergleich zu den oben erwähnten Verfahren invasiv. Die Bedeutung der Angiographie liegt heute neben der artdiagnostischen Dignitätsbestimmung vor allem im Nachweis der intrahepatischen Gefäßanatomie und Gefäßversorgung des Tumors, welche in bis zu 25% der Patienten Normvarianten aufweisen kann.

Ein Röntgen-Thorax sowie eine Skelettszintigraphie schließen die präoperativen Staginguntersuchungen ab.

Bei operativ angehbaren Lebertumoren sollte unserer Meinung nach auf eine präoperativ durchgeführte Leberbiopsie oder Feinnadelpunktion unbedingt verzichtet werden. In rund einem Viertel der Fälle muß mit falsch-negativen Resultaten gerechnet werden, und es besteht die erhöhte Gefahr der Tumorausbreitung («needle track seeding») durch die Biopsie [14]. Als Folge können kurative Tumorsektionen durch dieses Tumorseeding verhindert werden.

Management und Behandlung von malignen Lebertumoren

Bei malignen Lebertumoren stellt die Leber-Resektion der befallenen Leber das Behandlungsverfahren der Wahl dar, da es als einziges Verfahren bei potentiell kurativer Resektion Aussicht auf Heilung bietet. Wegen dem häufig fortgeschrittenen Tumorstadium und der bei Leberzirrhose eingeschränkten Leberfunktion eignen sich nur ein kleiner Teil der Patienten mit malignen Lebertumoren für das operative Vorgehen. Die Resektionsquoten aus epidemiologischen Untersuchungen bei allen Patienten mit maligner Lebererkrankung schwanken deshalb erheblich. Liegt die Resektionsquote in den asiatischen Ländern mit hohem Leberzirrhoseanteil zwischen maximal 10 und 30% [15, 16], so beträgt die Resektionsquote in operativen Zentren Europas mit deutlich niedrigerem Zirrhoseanteil bis zu 50% [9]. In unserem Krankengut von 114 Patienten mit primärem Leberzellkarzinom, welche im Zeitraum 1986–1996 behandelt wurden, lag die Resektionsquote bei 39,5% (45 von 114) (Tab. 3). Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 61,2 Jahre (14–81 Jahre) und entspricht somit den Angaben aus der westlichen Literatur. Der Männeranteil überwog mit 62,2%. Der Anteil operierter Patienten, welche neben dem Leberzellkarzinom

Tabelle 3 Behandlungsverfahren von 114 HCC-Patienten von 1986–1996

45 Leberresektionen	
– Erweiterte Hemihepatektomie	19
– Formelle Leberresektion	14
– Segmentresektion	12
32 andere Operationen	
– Orthotope Lebertransplantation*	2
– Probelaaparotomie	18
– Laparoskopie	2
– Gallenwegsableitung	3
– Ligatur der A. hepatica	3
– Chirurgische Embolisation	4
37 Konservativ	

* inzidentelles HCC bei Leberzirrhose

Tabelle 4 Postoperative Morbidität und 30-Tage Mortalität der 45 operierten Patienten nach Leberresektion

Morbidität: 18%	
Galleleck transient	3
Flüssigkeitskolektion abdominal	3
Blutung postoperativ	1
Cavathrombose	1
Leberinsuffizienz transient	1
Mortalität: 2%	
Lungenembolie postoperativ	1

gleichzeitig eine Leberzirrhose aufwiesen lag bei 20% (Child A-5; Child B-2; C-1 Patient von 45 operierten Patienten). Das Vorliegen einer Leberzirrhose erhöht nicht nur die Blutungsneigung während der Resektion, sondern im besonderen auch die postoperative Morbidität. Gründe dafür sind 1. die eingeschränkte funktionelle Reservekapazität der Restleber, 2. der Verlust von Regenerationskapazität der Restleber, 3. Gerinnungs- und Proteinsynthesstörungen und 4. eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Rezidivtumoren in der regenerierenden Restleber [6]. Unser Kollektiv der 45 operierten Patienten mit Leberzellkarzinom zeigte eine postoperative Morbidität von 18% sowie eine 30-Tage Mortalität von 2% und damit vergleichbare Werte mit den Angaben in der Literatur [17] (Tab. 4).

Die Operationsindikation muß bei jedem Patienten individuell gestellt werden und muß die Operabilität des Patienten, die Resektabilität des Tumors sowie die technischen Fähigkeiten und die Erfahrung des Chirurgen miteinbeziehen. Daneben ist die verbleibende Leberfunktion der Restleber und die zu erwartende Regeneration der Leber entscheidend, die im Alter und bei Zirrhose und Fibrose eingeschränkt ist. Abbildung 1 zeigt ein präoperatives CT-Bild eines HCC des rechten Leberlappens. Abbildung 2 zeigt den postoperativen Zustand 4 Monate nach erfolgter erweiterter Hemihepatektomie rechts. Die Regenerationsfähigkeit der Restleber kommt dabei gut zur Darstellung.

Diese Beurteilung der Resektionsindikation gehört mitunter zum Schwierigsten im Behandlungsentcheid bei Patienten mit malignen Lebertumoren, da es keine sicheren Kriterien gibt, die den postoperativen Verlauf sowie die verbleibende Leberfunktion nach erfolgter Resektion zuverlässig voraussagen lassen. Das chirurgische Verfahren richtet sich nach dem Tumor, der topographischen Lage sowie der erwarteten Funktion der Restleber und umfaßt von den formellen Leberresektionen über die atypischen Segmentresektionen bis zur Enukleation alle leberchirurgischen Techniken [8, 18].

Bei lokaler Inoperabilität, welche sich gelegentlich erst intraoperativ zeigt, muß abgewogen werden, ob ein regionales Therapieverfahren (regionale Chemo-

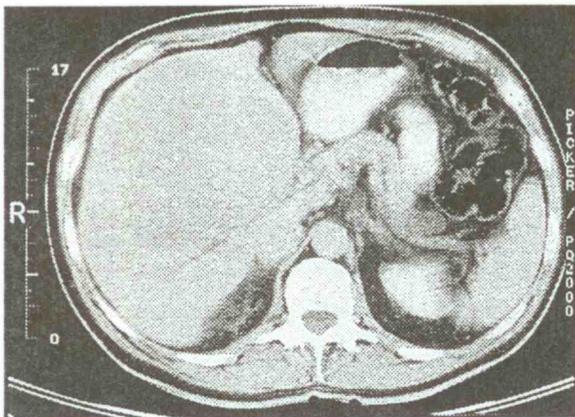


Abbildung 1 Im Abdomen-CT deutlich sichtbare Hypodensität im Bereiche des rechten Leberlappens bei hepatozellulärem Karzinom der Leber.

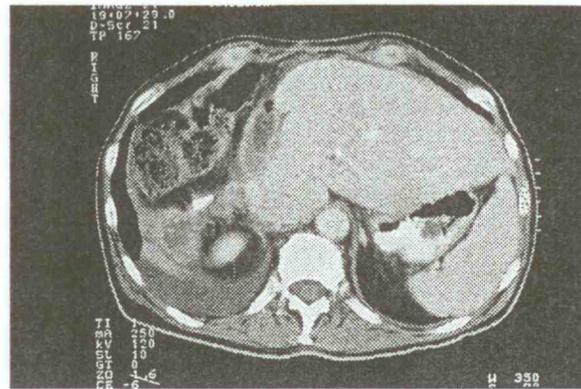


Abbildung 2 Kontroll-CT des Patienten von Abbildung 1 vier Monate nach erfolgter Leberresektion. Deutliche Regeneration der Restleber nach erweiterter Hemihepatektomie rechts.

therapie, Chemoembolisation, Alkoholinjektion, Kryotherapie) bei auf die Leber beschränkter Tumormanifestation zur Anwendung kommen kann. Bei metastasierendem Tumorleiden kann eine systemische Chemotherapie erwogen werden, welche jedoch meist nur sehr geringe Remissionsraten aufweist.

Technik der Leberresektion

Durch die wissenschaftlichen Arbeiten von Couinaud über die funktionelle Anatomie der Leber [19, 20] sowie durch die operationstechnischen und anästhesiologischen Fortschritte der letzten Jahre hat sich der operative Eingriff der Leberresektion zu einem standardisierten Operationsverfahren mit geringer Morbidität und Mortalität entwickelt.

Nach bilateralem Rippenbogenrandschnitt schließt sich zuerst die Exploration des gesamten Abdomens an, um ein disseminiertes Tumorleiden auszuschließen. Verdächtige Lymphknoten werden dabei zur Schnellschnittuntersuchung eingesandt. Zur Festlegung des Tumorbefalls der Leber und der Tumorfreiheit der Restleber sowie zur Beurteilung der Lebergefäße und deren Beziehung zum Tumor führen wir routinemäßig eine intraoperative Sonographie durch. Ergibt die Untersuchung, daß der Tumor zwar auf die Leber beschränkt, aber nicht potentiell kurativ resektabel ist (synchroner Tumor in Restleber), verzichten wir auf die Leberresektion. In diesem Fall wird ein Katheter in die Arteria hepatica propria zur postoperativen regionalen Chemotherapie eingelegt. Die Patienten müssen diesbezüglich präoperativ aufgeklärt und deren Zustimmung eingeholt worden sein. Entschließt man sich zur Resektion, wird zuerst der Leberhilus mit den darin verlaufenden Strukturen (Leberarterien, Pfortader und Gallengang) disseziert. Damit verschafft sich der Operateur die Kontrolle über die Gefäßversorgung der Leber. Je nach geplantem Resektionsausmaß wird nach Anlegung

eines Pringle-Manövers mit dem Ultraschalldissektor die Parenchym Resektion vorgenommen, wobei die intrahepatischen Gefäße und Gallengänge zwischen Klemmen gefaßt und ligiert werden. Abbildung 3 zeigt ein typisches Resektionspräparat nach erweiterter Hemihepatektomie rechts mit im Zentrum gut sichtbarem Lebertumor. Nach erfolgter Resektion führen wir eine Blutstillung mit dem Argon-Strahl-Koagulator (Deltamed-Erbe, Winterthur, Schweiz) durch und verkleben bei diffuser Parenchym-Schnittflächen-Blutung die Resektionsfläche mit einem Fibrinkleber (Tissucol®, Immuno, Wien, Österreich). Eine Drainage der Wundfläche sollte für 2–3 Tage belassen werden, um das Auftreten einer Nachblutung oder eines Gallecks frühzeitig erfassen zu können. Postoperativ ist insbesondere der Gerinnungsstatus (Quick) und die Leberfunktion (Albumin, Ammoniak) engmaschig nachzukontrollieren. Bei Bedarf muß eine Substitutionstherapie verabreicht werden. Bei postoperativ erhöhten Ammoniakwerten sollte mit einer selektiven Dünndarmdekontamination und einer Lactulose Therapie begonnen werden.

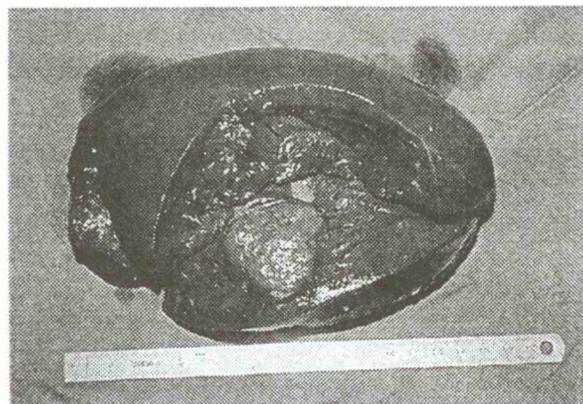


Abbildung 3 Leberresektat nach erweiterter Hemihepatektomie rechts bei im Zentrum des rechten Leberlappens gut sichtbarem HCC.

Regionale Therapieverfahren

Als regionale Therapieverfahren können die transarterielle regionale Chemotherapie und Chemoembolisation, die Kryotherapie sowie die ultraschallgesteuerte, transkutane Alkoholinstillation bei nicht resezierbaren HCC zur Anwendung kommen. Grundlage der regionalen Chemotherapie ist die vorwiegend arterielle Versorgung des hepatozellulären Karzinoms im Gegensatz zur normalen Leber, die hauptsächlich über die Portalvene versorgt wird. Durch Einlage eines Mikro-Katheters in die Arteria hepatica kann eine höhere lokale Konzentration von Chemotherapeutika im Tumor erreicht werden, bei gleichzeitig niedriger systemischer Belastung. Auf dem transarteriellen Weg wird auch die regionale Chemoembolisation durchgeführt, wobei selektiv die Tumorgefäße mit Lipiodol (Laboratoire Guerbet, Villepinte, Frankreich) oder Spherex (Kabi Pharmacia, Lund, Schweden) embolisiert werden. Unterschiedliche Zytostatika wie Adriamycin, Doxorubicin oder Cisplatin können dabei dem Embolisationsmaterial beigemischt werden. Die meisten dieser Verfahren werden im Rahmen von klinischen Studien angewendet und können nicht als Standardverfahren angesehen werden. Dennoch häufen sich die Angaben in der Literatur, wonach bei richtiger Patientenselektion mit gutem Langzeitverlauf zu rechnen ist. So berichten *Farinati et al.* [21] bei Patienten mit unresektablem HCC durch arterielle Chemoembolisation mit Lipiodol und Adriamycin von einer mittleren 3-Jahres-Überlebensrate von bis zu 56%.

Prognose und Nachsorge maligner Lebertumoren

Patienten mit unbehandeltem HCC haben nach Symptombeginn eine mittlere Überlebenszeit von 4–6 Monaten [22, 23]. Nach kurativer Resektion kann eine mittlere 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenszeit von 63% respektive 37% erreicht werden [24]. Abbildung 4 zeigt die nach Kaplan-Meier aufgetragene

Überlebenskurve der im Zeitraum von 1986–1996 an unserer Klinik operierten Patienten mit Leberzellkarzinom (n = 45). Die mittlere 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebenszeit liegt in unserem operierten Kollektiv bei 71%, 41% und 20%.

Bei nicht resezierbaren Tumoren konnte mit den regionalen Therapieverfahren eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit bei nicht mehr kurativ resezierbarem HCC erreicht werden. So wird durch die Anwendung einer regionalen Chemotherapie von einer mittleren 3-Jahres-Überlebensrate von 20–56% berichtet [21, 25, 26].

Auch Therapieansätze mit dem transarteriell applizierten alpha-Strahler Yttrium 90 waren erfolgversprechend [27]. Größere Serien werden zur Zeit in Hongkong analysiert. Haupttodesursachen des HCC stellen die Tumorkachexie in etwa 50% sowie das Leberversagen in etwa 40% der Patienten dar. In seltenen Fällen tritt der Tod durch eine akute gastrointestinale Blutung oder durch eine Tumorroptur ein [9].

Eine Tumornachsorge sollte bei allen potentiell kurativ resezierten Patienten durchgeführt werden. Wir empfehlen dreimonatige klinische Nachkontrollen mit zusätzlicher Oberbauchsonographie und α -Fetoprotein Verlaufskontrollen. Bei erneutem Rezidiv oder Neuauftreten von HCC in der Restleber kann bei kleinen Tumoren eine Nachresektion Erfolg haben, oder es können palliative Verfahren wie Alkoholinstillation oder transarterielle Chemotherapie- oder Chemoembolisation durchgeführt werden. Die orthotope Lebertransplantation (OLT) für HCC wird von den meisten Zentren nicht mehr durchgeführt, da schlechte Überlebenszeiten, frühes Auftreten von Rezidiven und Mangel an Spenderorganen als relative Kontraindikationen zur OLT angesehen werden. Obwohl das HCC heute noch schwierig zu behandeln ist, sollte von einem therapeutischen Nihilismus abgesehen werden. Eine interdisziplinäre Beurteilung der Patienten und Therapiefestlegung mit Resektion, regionaler Therapie, transarterieller Therapie sowie Chemoembolisation sollte immer in Betracht gezogen werden.

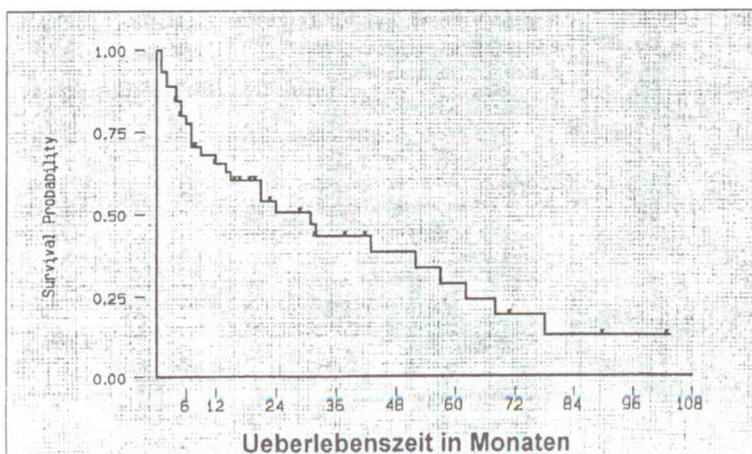


Abbildung 4 Aktuarische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für alle Patienten mit Leberresektion von 1986–1996 aufgrund eines Leberzellkarzinoms (n = 45).

Literatur

1. Munoz N., Bosch X.: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K., Ishak K. G. (Eds.). Neoplasms of the liver. Heidelberg, Springer, 3–19, 1988.
2. Stermann M., Shafritz D.A.: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma: molecular biology and mechanistic considerations. *Semin. Liver Dis.* 4, 98–109, 1984.
3. Colombo M., Choo Q. L., Ninno E. D., Diguardi N., Kuo G., Donato M. F., Tommasini M. A., Houghton M.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 124, 1006–1008, 1989.
4. Saito K., Sullivan D., Haruna Y., Theise N. D., Thung S. N., Gerber M. A.: Detection of hepatitis C virus RNA sequences in hepatocellular carcinoma and its precursors by microdissection polymerase chain reaction. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 121, 400–403, 1997.
5. Yamanaka N., Tanaka T., Tanaka W., Yamanaka J., Yasui C., Kuroda N., Takada M., Okamoto E.: Correlation of hepatitis virus serologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 79, 1509–1515, 1997.
6. Baer H. U., Dennison A. R., Blumgart L. H.: Management of primary liver tumours. *Surgery* 1, 58–64, 1992.
7. Holzinger F., Baer H. U., Buechler M. W.: Mechanisms of biliary carcinogenesis and preneoplastic lesions. *Dig. Surg.* 12, 125–133, 1995.
8. Baer H. U., Gertsch Ph., Matthews J. B., Schweitzer, W., Triller J., Zimmermann A., Blumgart L. H.: Resectability of large focal liver lesions. *Br. J. Surg.* 76, 1042–1045, 1989.
9. *Schriftenreihe des Tumorzentrums München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Gastrointestinale Tumoren.* München, 121–134, 1992.
10. Lu C. L., Wu J. C., Chiang J. H., Lui W. Y., Chan G. Y., Lee S. D.: Hepatocellular carcinoma in the caudate lobe: early diagnosis and active treatment may result in long-term survival. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 144–148, 1997.
11. Zoedler T., Ebener C., Becker H., Roeher H. D.: Evaluation of liver function tests to predict operative risk in liver surgery. *HPB Surg.* 9, 13–18, 1995.
12. Miou F., Queneau P. E., Rousseau M., Brazier J. L., Paliard P., Minaire Y.: Aminopyrine breath test: development of a ¹³C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 42, 931–938, 1995.
13. Fabbri A., Bianchi G., Motta E., Brizi M., Zoli M., Marchesini G.: The galactose elimination capacity test: a study of the technique based on the analysis of 868 measurements. *Am. J. Gastroenterol.* 91, 991–996, 1996.
14. Jourdan J. L., Stubbs R. S.: Percutaneous biopsy of perable liver lesions: is it necessary or advisable? *N. Z. Med. J.* 109, 469–470, 1996.
15. Adson M. A.: Primary hepatocellular carcinoma – western experience. In: Blumgart L. H. (Ed.). *Surgery of the liver and biliary tract.* Levingstone, Edinburgh, 1153–1165, 1989.
16. *Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan.* *Cancer* 60, 1400–1411, 1987.
17. Cohnert T. U., Rau H. G., Buttler E., Hernandez-Richter T., Sauter G., Reuter C., Schildberg F. W.: Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World J. Surg.* 21, 396–400, 1997.
18. Baer H. U., Holzinger F., Dennison A. R., Zimmermann A.: Diagnosis and surgical therapy of dependent and pedunculated hepatic tumours. *Dig. Surg.* 12, 228–234, 1995.
19. Couinaud C.: Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. Pers. éd. Paris 1981.
20. Couinaud C.: Surgical anatomy of the liver revisited. Pers. éd. Paris, 1989.
21. Farinati F., De Maria N., Marafin C., Herszeny L., Del Prato S., Rinaldi M., Perini L., Cardin R., Naccarato R.: Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival, prognostic factors, and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. *Dig. Dis. Sci.* 41, 2332–2339, 1996.
22. Nagasue N., Yukaya H., Hamada T., Hirose S., Kanashima R., Inokudi K.: The natural history of hepatocellular carcinoma: a study of 100 untreated cases. *Cancer* 54, 1461–1465, 1984.
23. Zhou X. C., Tang Z. Y., Yu Y. Q.: Hepatocellular carcinoma: some aspects to improve long-term survival. *J. Surg. Oncol.* 41, 256–260, 1989.
24. Tani M., Edamoto Y., Kawai S., Kobori O., Hayashi S., Hamada K.: Results of 90 consecutive hepatectomies for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of survival. *Semin. Oncol.* 24, 6–16, 1997.
25. Ando E., Yamashita F., Tanaka M., Tanikawa K.: A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79, 1890–1896, 1997.
26. Liu C. L., Fan S. T.: Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Surg.* 173, 358–365, 1997.
27. Trille J., Baer H. U., Geiger L., Kinser J., Rösler H., Blumgart L. H.: Radioembolisation of hepatocellular carcinoma with ⁹⁰-yttrium resin particles. *Eur. Radiol.* 5, 603–608, 1995.
28. WHO: Histological typing of tumours of the liver, biliary tract and pancreas. Gibson J. B., Sobin H. L. (Eds.). WHO 1978.

Summary: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Worldwide, hepatocellular carcinoma is one of the most common intra-abdominal malignancy. It occurs mostly in patients who are carriers of the hepatitis B or C virus and/or have liver cirrhosis. There is no screening-test for early recognition of the development of liver cancer and this delays often an accurate diagnosis and early treatment. Resection is the best form of treatment offering a chance of cure. In the last decades, considerable progress has been made in the field of liver diagnostic and operative techniques for liver resection. This has been followed by an increase in the resection rate of patients with malignant liver tumours and by a decrease in postoperative morbidity and mortality. Nowadays, after curative resection, 5-year survival rates up to 30% can be achieved. Promising results are also obtained by new adjuvant therapeutic modalities demonstrating improvement in survival. Therefore, in the field of malignant liver tumours there is no more space for therapeutic nihilism.