

10

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 Regeneratknoten 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)

