

Ungewöhnliche Variante eines alten Bekannten

Palpable Raumforderung im Oberbauch

David Ebersbach^a, dipl. Arzt; Dr. med. Anne-Christiane Peters^b; Dr. med. Susanne Geisler^c; Prof. Dr. med. Gieri Cathomas^c; Prof. Dr. Dr. med. Deniz Bilecen^e; PD Dr. med. Rolf Hügli^f

Kantonsspital Baselland (Standorte Bruderholz, Liestal und Laufen),

^a Innere Medizin, Laufen; ^b Gastroenterologie, Laufen; ^c Pathologie, Liestal; ^d Radiologie, Laufen; ^e Radiologie, Bruderholz/Liestal



Hintergrund

Wir stellen den Fall einer Patientin vor, bei der sich ein in den Magen einwachsender Tumor mit überraschendem Ursprung fand.

In diesem sehr seltenen Fall handelt es sich um ein invasives, in den Magen einwachsendes hepatozelluläres Karzinom («hepatocellular carcinoma» [HCC]). Das HCC ist in der Schweiz relativ selten, jedoch ist die Inzidenz steigend. Weltweit betrachtet ist das HCC von zunehmender Bedeutung.

Fallbericht

Anamnese

Die 81-jährige Patientin wurde uns zur Abklärung eines ungewollten Gewichtsverlustes von ca. 18 kg in einem Zeitraum von zehn Monaten zugewiesen. Seit etwa einem Monat traten zunehmende Müdigkeit und Kraftlosigkeit auf. Vor 14 Tagen hatte sie einmalig erbrochen, nachdem sie eine Brotsuppe gegessen hatte. Der Stuhlgang war zu jeder Zeit in Farbe und Konsistenz unauffällig.

Bei der Patientin waren eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt und behandelt. Vor drei Jahren wurde ein interskapulär gelegenes malignes superfiziell-spreitendes Melanom exzidiert. Vor einem Jahr erfolgte die Exzision eines wenig differenzierten Plattenepithelkarzinoms an der rechten Wange. Es waren keine Lebererkrankungen bekannt und ein Alkoholabusus wurde verneint.

Status

Der Allgemeinzustand der Patientin war reduziert und der Ernährungszustand normal. Palpatorisch fand sich im Oberbauch eine indolente Resistenz von ca. 20 cm Durchmesser. Die Darmgeräusche waren spärlich. Es bestand kein Ikterus.

Befunde

Im Labor zeigten sich eine hypochrome, mikrozytäre Anämie (Hämoglobin 91 g/l), ein mässig erhöhtes CRP

(28 mg/l), eine mässig erhöhte ASAT (164 U/l) und GGT (114 U/l). ALAT (19 U/l), ALP, Bilirubin und INR waren normwertig.

Am Eintrittstag erfolgten eine B-Bild-Sonographie des Abdomens, eine Gastroskopie und eine Kontrastmittel(KM)-verstärkte Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen zur Tumor- und Blutungsquellen-suche:

Sonographisch fand sich ein grosser inhomogener abgekapselter Tumor im linken Hemiabdomen mit einer Ausdehnung von ca. 30 × 7 cm bei ansonsten unauffälligem Befund inklusive der Leber, der intrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase. Insbesondere fanden sich sonographisch keine Hinweise auf eine Leberzirrhose.

In der Gastroskopie sah man eine Kompression des Magens im Bereich der Vorderwand, kleinkurvaturseitig, sowie einen Tumoreinbruch von aussen in den Magen hinein. Es wurden zwei Biopsien aus dem Antrum und multiple Biopsien aus dem Tumor entnommen (Abb. 1).

Im CT-Thorax/Abdomen (KM i.v. und oral) zeigte sich eine Raumforderung im Oberbauch mit Epizentrum im linken Leberlappen, der Maximaldurchmesser betrug 25 cm. Die kleine Magenkurvatur, das Duodenum und das Pankreasparenchym waren komprimiert und partiell invadiert. Es zeigte sich eine höhergradige Kompression der Pfortader mit Zeichen der portalen Hypertension durch Ausbildung von kräftigen portocavalen Kollateralen. Es fanden sich kein Aszites und kein Tumor im Bereich der Ovarialloge (Abb. 2).

Diagnose

Auch wenn im CT-Abdomen das Epizentrum des Tumors der linke Leberlappen zu sein schien, gingen wir primär bei fehlenden Hinweisen auf eine Leberzirrhose sowie fehlendem Nachweis von Aszites nicht von einem lebereigenen Tumor aus.

Histologisch fanden sich in den Biopsien der Schleimhaut aus dem Magenkorpus Infiltrate eines wenig differenzierten HCC. Durch immunhistochemische Zu-



David Ebersbach

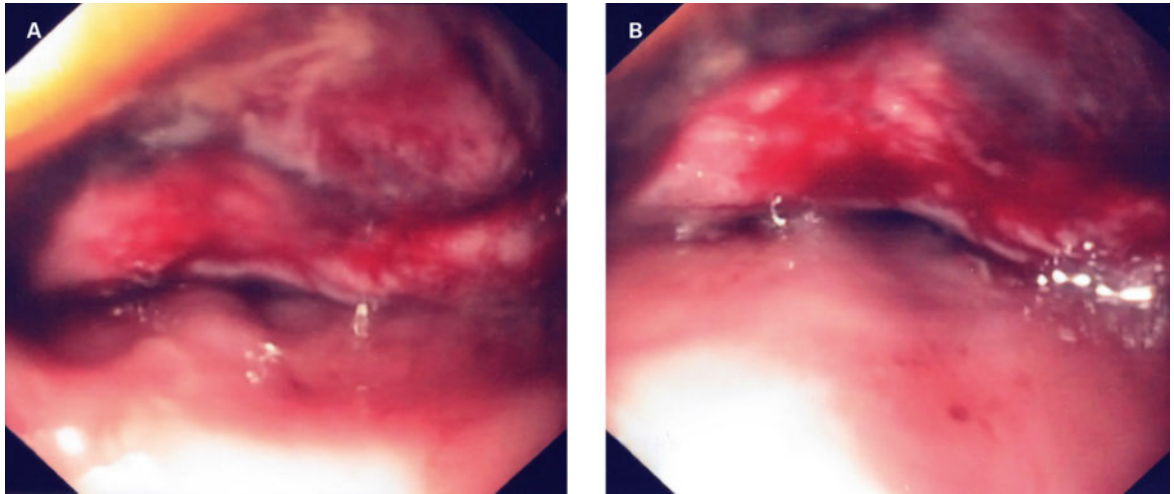


Abbildung 1A+B: Gastroskopie: Man sieht die ausgeprägte Kompression des Magens durch den riesigen intraabdominellen Tumor, der die Magenwand infiltriert und in den Magen einbricht/einwächst.

satzuntersuchungen konnten die Diagnose gesichert und andere Ursachen ausgeschlossen werden, unter anderem Metastasen eines Melanoms (bei Status nach Melanom).

Von den Tumormarkern war CA 12-5 erhöht, CEA und CA 19-9 waren normwertig. AFP im Serum wurde nicht bestimmt (Abb. 3).

Verlauf

Im viszeralchirurgischen Konsilium wurde bei weit fortgeschrittenem Malignom von einer Operation abgeraten. Die Patientin und ihre Angehörigen wünschten aufgrund des Befundes, des Alters der Patientin und der

gesundheitlichen Gesamtsituation keine weitere Diagnostik und Therapie. Wir verzichteten daher auf weitere Abklärungen bezüglich der Ursache des HCC sowie auf weiteres morphologisches und prognostisches Staging. Aufgrund der Anämie wurden Erythrozytenkonzentrate gegeben.

Es erfolgte «best supportive care» und der Austritt in ein Hospiz. Dort zeigte sich im Verlauf klinisch ein progredientes Leberversagen. Die Patientin verstarb einen Monat nach der Diagnosestellung des HCC.

Diskussion

Formen des hepatozellulären Karzinoms

Je nach Art des Wachstums wird das HCC makroskopisch unterteilt in eine unifokale und eine multifokale Form. In seltenen Fällen – wie hier in unserem Fall – kommt es zu einem invasiven Wachstum des HCC in die benachbarten Organe [1, 2, 3, 4].

Epidemiologie

Das HCC ist in der Schweiz und in Europa relativ selten. Die Inzidenz ist jedoch in der Schweiz und auch weltweit im Steigen begriffen [5, 6, 7]. So nahm die Inzidenz für Leberkarzinome in der Schweiz von jährlich etwa 420 neuen Fällen im Jahre 1990 auf jährlich zirka 800 neue Fälle im Jahre 2013 zu (altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100 000 Personenjahre von 11,4 für Männer respektive 3,6 für Frauen) [5]. Weltweit ist das HCC das sechsthäufigste Karzinom und die dritthäufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache nach Lungen- und Magenkarzinom [6, 7, 8]. So ist zum Beispiel bei Patienten mit Leberzirrhose das HCC die häufigste Todesursache [6]. Die Prävalenz des HCC beträgt weltweit ca. 750 000 Fälle pro Jahr [7]. Der Anteil der invasiv in den Gastrointesti-

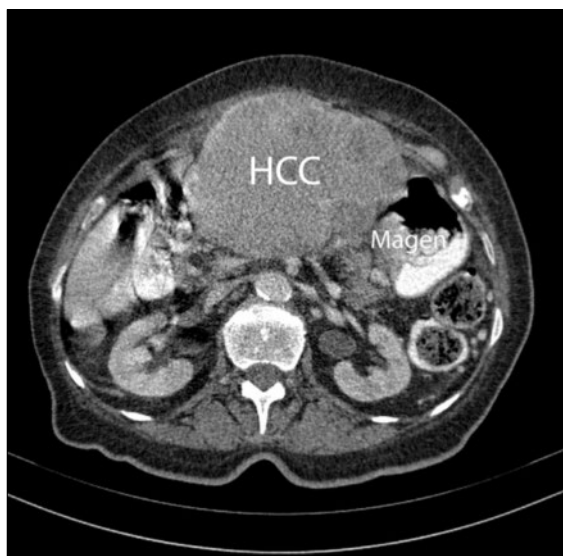


Abbildung 2: Raumforderung im Oberbauch mit Epizentrum im linken Leberlappen, der Maximaldurchmesser beträgt 25 cm. Die kleine Magenkurvatur, das Duodenum und das Pankreasparenchym sind komprimiert und partiell invadiert.

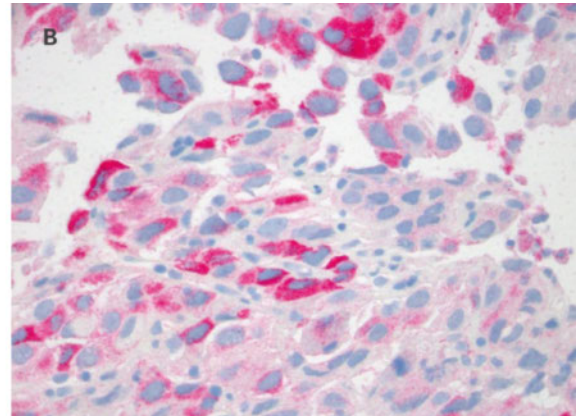
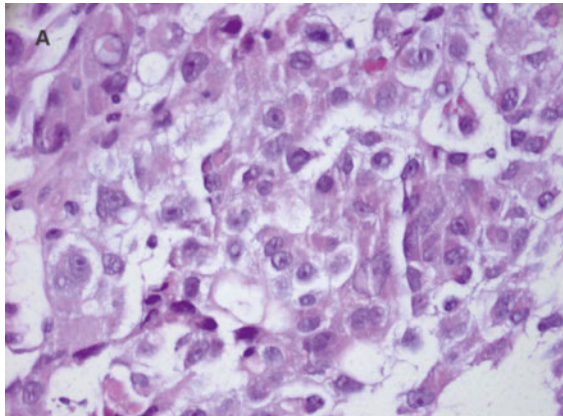


Abbildung 3: A) Histologie: HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung. Zellverbände eines hepatozellulären Karzinoms mit pleomorphen Kernen, grossem eosinophilem Zytoplasma und atypischen Mitosefiguren. B) Immunhistochemie. Färbung für HepPar, 40-fache Vergrößerung.

naltrakt einwachsenden HCC beträgt klinisch 0,7 bis 2% und in Autopsien bis zu 3,9% [3]. In der englischsprachigen Literatur finden sich 29 beschriebene Fälle mit invasiv in den Gastrointestinaltrakt einwachsenden HCC [3].

Ursachen

In der Schweiz ist die Hauptursache des HCC die zirrhotische Leber [6]. In den westlichen Industrieländern besteht in mehr als 90% der HCC-Fälle eine Leberzirrhose [7]. Die Hauptrisikofaktoren für Leberzirrhose sind Hepatitis B (v.a. China, Afrika), Hepatitis C, Aethylabusus und Hämochromatose [6].

Des Weiteren kann ein HCC unter anderem durch nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Autoimmunhepatitis, primäre biliäre Zirrhose und Aflatoxin B1 verursacht werden [6, 7]. Vor allem Patienten mit afrikanischer oder asiatischer Herkunft mit Hepatitis B haben, auch bei fehlender Leberzirrhose, ein hohes Risiko für die Entwicklung eines HCC [7]. Patienten mit einer NASH können ebenfalls ohne Leberzirrhose ein HCC ausbilden [9]. Als seltene Sonderform des HCC ist das fibrolammeläre HCC erwähnenswert. Es tritt vor allem bei jungen Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung auf [6, 7]. Insgesamt ist das Risiko für die Ausbildung eines HCC bei Virushepatitis und bei Hämochromatose am höchsten [7, 9].

Die Zunahme von Hepatitis-C-Fällen [6, 7] und der Adipositas respektive des metabolischen Syndroms in den letzten Jahrzehnten können den Anstieg des HCC in Europa erklären [7].

Surveillance

Bei Patienten mit Leberzirrhose geht man von einer HCC-Jahresrate von 1–8% aus [7].

Die Hochrisikogruppe für die Entwicklung eines HCC besteht aus Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh

Stage A und B sowie Child-Pugh Stage C bei geplanter Lebertransplantation), aus Hepatitis-B-Virus-Trägern ohne Leberzirrhose, aber mit aktiver Hepatitis oder mit positiver Familienanamnese, und aus Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen eine fortgeschrittene Leberzirrhose vorliegt [7].

Zur Surveillance des HCC für Hochrisikopatienten wird ein Ultraschall-Abdomen alle sechs Monate empfohlen [7].

In der Surveillance durch Sonographie besteht die Gefahr, das HCC zu übersehen. Dennoch ist sie die beste und kosteneffizienteste Screening-Strategie [7].

Die verfügbaren Biomarker (AFP, AFP-L3 und DCP) sind für die Surveillance nicht geeignet [7].

Diagnostik

Bei Diagnostik und Staging des HCC kommt der Bildgebung eine besondere Bedeutung zu [7]. So kann das HCC bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose durch dynamische Kontrastmitteluntersuchungen (4-Phasen-Untersuchungen) in der CT oder Magnetresonanztomographie (MRT) diagnostiziert werden [7]. Normalerweise nimmt das HCC im Vergleich zum umgebenden Gewebe in der arteriellen Phase schneller Kontrastmittel auf (arterielles «enhancement»), während es in der portalvenösen Phase schneller ausgewaschen wird («washout») [6, 7]. Die meisten HCC-Läsionen sind in der MRT in der T1-gewichteten Phase hypointens und in der T2-gewichteten Phase hyperintens [8].

Auf eine Biopsie kann in den meisten Fällen verzichtet werden (u.a. gemäss Guidelines der «European Association for the Study of the Liver», EASL, [7] und «American Association for the Study of Liver Diseases», AASLD, [10]), unter anderem aufgrund des Blutungsrisikos und der Gefahr von Implantationsmetastasen (in ca. 2%) [6].

In Studien war das Serum-AFP für die Diagnostik des HCC kein zuverlässiger Marker [7]. Es wird für die Diagnosefindung daher nicht mehr empfohlen [7].

In unserem Fall handelt es sich, makroskopisch gesehen und soweit durch die Bildgebung beurteilbar, um ein multifokales HCC mit invasivem Verhalten.

Das invasive HCC ist eine besondere Wachstumsvariante des HCC. Es wächst vor allem in die intrahepatischen Venen ein, aber auch in extrahepatische Gefässe, das Diaphragma und die Gallenblase [1, 2]. Zu invasivem Wachstum kommt es besonders bei HCC mit einem Tumordurchmesser von über 5 cm beziehungsweise im fortgeschrittenen Stadium [2]. Es wächst jedoch nur selten in gastrointestinale Organe ein [3]. Bei invasivem Wachstum in den Gastrointestinaltrakt ist das Duodenum am häufigsten betroffen und am zweithäufigsten der Magen [3]. Das häufigste Symptom bei in den Gastrointestinaltrakt einwachsenden HCC ist Meläna [3]. Meistens sind gastrointestinale Blutungen bei Vorliegen eines HCC jedoch durch gastroösophageale Varizen (bei Portalvenenthrombose oder Leberzirrhose) oder Ulzera bedingt [4].

In dem von uns beschriebenen Fall ist bei symptomatischer hypochromer, mikrozytärer Anämie und Status

nach Emesis die Gastroskopie dringend indiziert gewesen. Es fanden sich Blutungsstigmata im Bereich des Tumors und Koagel im Magen (Sickerblutung).

Staging

Für das Staging des HCC wird die «Barcelona clinic liver cancer (BCLC) classification» empfohlen, um die Prognose einzuschätzen und die Therapie zu wählen [6, 7], (Abb. 4).

Dynamische CT- und/oder MRT-Untersuchung von Abdomen und Thorax und gegebenenfalls zusätzliche Sonographie, Duplex-Sonographie und Kontrastmittel-Sonographie ermöglichen es, den Patienten in der BCLC-Klassifikation einzuordnen [6, 7]. Wichtig sind dabei die Fragen nach der Form (unifokal, multifokal), nach der Grösse, nach Fernmetastasierung sowie nach Gefäss- oder Kapselinfiltration [6, 7].

Bei fortgeschrittenem HCC kommt es häufig zu einer extrahepatischen Metastasierung, vor allem in die Lunge und die abdominalen Lymphknoten [2].

Therapie

Die Auswahl der Therapiestrategie beruht auf dem «BCLC allocation system» [7]. Eine kurative Therapie ist

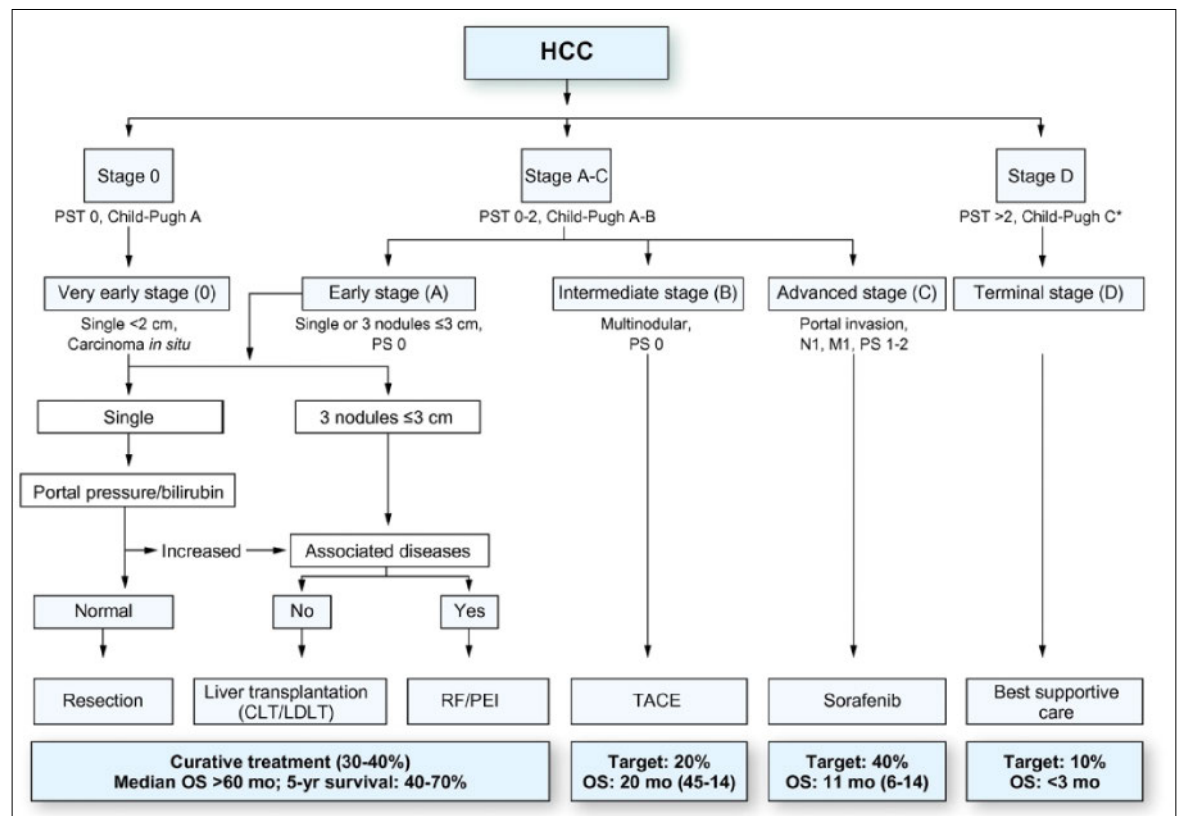


Abbildung 4: Updated BCLC staging system and treatment strategy, 2011 (mit freundlicher Genehmigung aus: European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:908–43. Licensed under Creative Commons Attribution – NonCommercial – NoDerivs [CC BY-NC-ND 4.0] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Korrespondenz:

David Ebersbach, dipl. Arzt
Rehabilitation und Alters-
medizin
Kantonsspital Baselland,
Standort Bruderholz
CH-4104 Bruderholz
david.ebersbach[at]ksbl.ch

nur bei BCLC-Stage 0 und -Stage A möglich. Daher ist die frühzeitige Diagnosestellung entscheidend [7]. Therapie der Wahl ist die operative Resektion bei solitärem Tumor und erhaltener Leberfunktion [7].

Bei Leberzirrhose und nichtresezierbarem HCC im Frühstadium ist die Lebertransplantation die Methode der Wahl [7]. Weitere kurative Therapien sind ablativ Verfahren (Radiofrequenzthermoablation [RFTA], perkutane Ethanolinjektion [PEI]) für Patienten mit inoperablen BCLC-0–A-Tumoren [6, 7].

Für das HCC wird aufgrund ungenügender Wirksamkeit keine systemische Chemotherapie empfohlen [7].

Bei BCLC-Stage B mit multinodulärem asymptomatischem Tumor ohne vaskuläre Invasion, fortgeschrittene Leberfunktionsstörung oder extrahepatische Ausbreitung wird zur transarteriellen Chemoembolisation (TACE) geraten [6, 7]. Dabei wird zuerst ein Chemotherapeutikum über die versorgende Arterie in den Bereich des Tumors eingebracht und anschliessend durch Embolisation eine Ischämie im Bereich des Tumors verursacht [7].

Bei fortgeschrittenem HCC (BCLC-Stage C) mit erhaltener Leberfunktion ist eine Therapie mit dem Multi-kinasehemmer Sorafenib indiziert [7, 9, 11]. Eine Thera-

pie mit Sorafenib kann die Lebenserwartung um wenige Monate verlängern [6,7,11]. Bei HCC im Endstadium (BCLC-Stage D) wird «best supportive care» empfohlen [6, 7].

Bei der Therapie des invasiv wachsenden HCC als spezielle Variante des HCC gehen die Meinungen auseinander. Ob eine nichtchirurgische Intervention (wie z.B. die transarterielle Chemoembolisation [TACE]) oder eine chirurgische Resektion durchgeführt werden soll, bleibt weiterhin offen [3]. Aufgrund der wenigen beschriebenen Fälle gibt es diesbezüglich keine gesicherte Datenlage [3].

In dem von uns beschriebenen Fall eines «advanced HCC» (BCLC-Stage C) wäre eine Therapie mit Sorafenib indiziert gewesen [7, 9, 11].

Prophylaxe

Die Prophylaxe des HCC erfolgt durch die Hepatitis-B-Impfung gemäss Guidelines und Massnahmen zur Reduktion von Ursachen der Leberzirrhose (Adipositas, Alkoholabusus, Infektion mit Hepatitis B und C) sowie eine adäquate antivirale Therapie bei Hepatitis B und C [7].

Prognose

Die 1-Jahres-Überlebensrate bei der unifokalen oder multifokalen Form des HCC beträgt 75% und die 3-Jahres-Überlebensrate 33% [8]. Bei Patienten mit extrahepatischer Ausbreitung des HCC (bei Metastasierung und/oder invasivem Wachstum) ist die Prognose sehr schlecht. So liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25% und die mittlere Überlebenszeit bei sechs Monaten [7]. Es besteht demnach beim invasiv wachsenden HCC eine äusserst schlechte Prognose [1].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Europa ist im Steigen begriffen.
- Wichtig ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung, da dann eine kurative Therapie des HCC möglich ist. Die meisten HCC werden auch heute erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [6].
- Die Surveillance durch Sonographie ist die beste und kosteneffizienteste Screening-Strategie, obwohl die Gefahr besteht, das HCC zu übersehen.
- Beim invasiven HCC mit Einwachsen in den Gastrointestinaltrakt: Gefahr der Fehldiagnose und bei Blutung sehr schwierige nichtinvasive Hämostase [3, 4].
- Differentialdiagnostisch muss auch an das invasiv wachsende HCC gedacht werden.