



Tumoren des hepatobiliären Systems

Empfehlungen
zur Diagnostik, Therapie
und Nachsorge

erstellt in Absprache mit dem
Onkologischen Schwerpunkt Stuttgart

Autoren:

R. Porschen
W. Budach
V. Gärtner
H. Geisbe

P. Huppert
B. Jakober
W. Lauchart
B. Weiß

Oktober 1997

Serie „Therapieleitlinien“ des ITZ Tübingen**Bereits erschienen:**

- Hodentumoren (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Penis-Karzinom (1. Aufl., Juli 1995/vergriffen)
- Bronchialkarzinom (1. Aufl., August 1995)
- Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen (1. Aufl., Oktober 1995/vergriffen)
- Mammakarzinom (1. Aufl., Dezember 1995/vergriffen)
- Ösophaguskarzinom (1. Aufl., Februar 1996)
- Pankreaskarzinom (1. Aufl., Mai 1996)
- Gynäkologische Tumoren (1. Aufl., Juni 1996)
- Magenkarzinom (1. Aufl., Oktober 1996)
- Kolorektale Tumoren (1. Aufl., Oktober 1996)
- Aufklärungsstandards (1. Aufl., Oktober 1996)
- Solide Hauttumoren (1. Aufl., November 1996)
- Malignes Melanom (1. Aufl., Juli 1997)
- Schmerztherapie (9. Aufl., Juli 1997. Auch im Kitteltaschenformat)
- Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse) (1. Aufl., Juli 1997)

Im Druck:

- Sarkome

In Vorbereitung:

- Mammakarzinom (2. Aufl.)
- Hirntumoren und ZNS-Metastasen (2. Aufl.)
- Bronchialkarzinom (2. Aufl.)
- Hodentumoren (2. Aufl.)
- Peniskarzinom (2. Aufl.)
- Urologische Neoplasien:
 - Prostatakarzinom
 - Nierenzellkarzinom
 - Blasenkarzinom
- Haematologische Neoplasien
- Maligne Lymphome
- Mund-, Hals- und Gesichtstumoren
- Neoplasien der Schilddrüse
- Supportive Therapie

Impressum:

Herausgeber:
Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen
am Klinikum der Eberhard-Karls-Universität
Herrenberger Str. 23 · 72070 Tübingen
Telefon: (07071) 29-85235/ -85236/ -85237
Telefax: (07071) 29-5225

Redaktion:

Priv. Doz. Dr. med R. Porschen, Sprecher der Arbeitsgruppe „HCC und Gallengangskarzinom“
Prof. Dr. med. Karl-Ernst Grund, Sekretär des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen
Karin Müller, Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen

Satz und Druck: Gulde-Druck GmbH, Tübingen

Diese Publikation des ITZ Tübingen ist urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, Verbreitung, Vervielfältigung, Mikrophotographie, Vortrag und Übersetzung in Fremdsprachen sowie Speicherung und Übermittlung – auch auszugsweise – sind nur mit Zustimmung des ITZ gestattet. Aus der Wiedergabe von Produktbezeichnungen kann keinerlei Rückschluß auf einen eventuell bestehenden wz-rechtlichen Schutz gezogen werden. Die Auswahl der Handelsnamen ist unvollständig und willkürlich.

1. Auflage Oktober 1997



Vorwort

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zahlreiche interdisziplinäre Arbeitsgruppen des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen haben Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solider Tumoren und Systemerkrankungen sowie Empfehlungen für weitergefaßte, onkologisch bedeutsame Themenbereiche wie zum Beispiel die Aufklärung von Tumorpatienten, die supportive Therapie und die Therapie von Tumorschmerzen erarbeitet.

Es ist das Ziel, unter Zusammenarbeit aller beteiligten Fachdisziplinen für die jeweilige Erkrankung den nach dem derzeitigen Kenntnisstand für optimal erachteten Behandlungsweg aufzuzeigen. Es ist nicht beabsichtigt, einen umfassenden Überblick über alle therapeutischen Möglichkeiten bei bestimmten Tumorerkrankungen zu geben. Diese können in Lehrbüchern der Onkologie nachgelesen werden.

Die gegebenen Empfehlungen werden innerhalb des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen als verbindlich angesehen. Ihre Anwendung unterliegt im Einzelfall der individuellen ärztlichen Verantwortung.

Durch neue Forschungsergebnisse können sich relativ rasch Änderungen ergeben. Der behandelnde Arzt muß sich darüber informieren, ob sich seit der Abfassung der Leitlinie neue Gesichtspunkte in der Behandlung einer bestimmten Tumorerkrankung ergeben haben. Ebenso müssen die in den Therapieschemata gegebenen Medikamentendosierungen stets überprüft werden. Obwohl diese Angaben mehrfach durchgesehen wurden, entbindet dies jedoch nicht von einer Kontrolle der Dosierung vor Verabreichung eines Medikaments.

Wir hoffen, mit diesen neu aufgelegten Behandlungsempfehlungen zu einer weiteren Verbesserung der Betreuung von Tumorkranken beizutragen. Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Tübingen ist bestrebt, die Empfehlungen regelmäßig zu überarbeiten und auf dem neuesten Stand zu halten. Trotz dieser Leitlinien werden sich immer wieder Fragen der Abstimmung verschiedener Therapiemaßnahmen ergeben. Deshalb sollte die Möglichkeit der Besprechung von Patienten mit schwierigen Krankheitsverläufen in den interdisziplinären onkologischen Kolloquien des Tumorzentrums genutzt werden.

Für weitere Informationen und Rückfragen steht Ihnen der telefonische Onkologische Beratungsdienst des Interdisziplinären Tumorzentrums Tübingen zur Verfügung. Information über Telefonberatung und die interdisziplinäre Tumorkonferenz erhalten Sie über Telefon: 0 70 71/29-8 52 35 und Telefax 0 70 71/29-52 25.

Professor Dr. M. Bamberg
Sprecher des Tumorzentrums

Professor Dr. K.-E. Grund
Sekretär des Tumorzentrums



I. Hepatozelluläres Karzinom	1
A. Epidemiologie und Ätiologie	1
B. Pathologie	2
1. Histologie und Tumormetastasierung	2
2. Klassifikation und Stadieneinteilung	4
C. Klinik und Diagnostik	5
1. Klinik und Prognose	5
2. Diagnostik	6
D. Therapie	6
1. Operative Therapie	6
1.1 Leberteilresektion	7
1.2 Lebertransplantation	7
2. Strahlentherapie	7
3. Regionale Therapieverfahren	8
4. Palliative Therapie	8
4.1 Systemische Chemotherapie	8
4.2 Andere palliative Therapieansätze	9
E. Nachsorge	9
F. Literatur	11
II. Gallenblasen- und Gallengangskarzinom	13
A. Epidemiologie und Ätiologie	13
B. Pathologie	14
1. Gallenblasenkarzinom	14
1.1 Histologie und Tumormetastasierung	14
1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	15
2. Karzinome der extrahepatischen Gallengänge	16
2.1 Histologie und Tumormetastasierung	16
2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung	17
C. Klinik und Diagnostik	18
1. Klinik und Prognose	18
1.1 Gallenblasenkarzinom	18
1.2 Gallengangskarzinom	18
2. Diagnostik	19
D. Therapie	19
1. Chirurgische Therapie	19



1.1	Gallenblasenkarzinom	19
1.2	Gallengangskarzinom	20
2.	Endoskopische und interventionell radiologische Therapie	20
3.	Strahlentherapie bei extrahepatischen Gallengangstumoren	21
4.	Systemische und lokale Chemotherapie	22
E.	Nachsorge	22
F.	Literatur	23
III.	Studien	24
IV.	Mitglieder der Arbeitsgruppe	25



I. Hepatozelluläres Karzinom

A. Epidemiologie und Ätiologie

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich wahrscheinlich um den bei Männern häufigsten Tumor weltweit. Die Inzidenz der Erkrankung weist ausgeprägte geographische Variationen auf. In den westlichen Industriestaaten liegt die Inzidenz bei 3–4 für Männer und bei 1–2/100.000 Einwohner für Frauen, sie steigt in Asien und im südlichen Afrika auf 150/100.000 an. Der Erkrankungsgipfel liegt im Westen um das 60. Lebensjahr, in Endemiegebieten etwa 20 Jahre früher. Beim Untertyp des fibrolamellären Karzinoms liegt das Erkrankungsalter wesentlich früher (im Median bei 23 Jahren). Eine Geschlechtspräferenz besteht nicht.

Der mit Abstand wichtigste prädisponierende Faktor ist die chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV). Die chromosomale Integration von viraler DNA scheint die Karzinogenese zu initiieren, wobei die Insertion unselektiv stattfindet. In unterentwickelten Ländern kommt der Übertragung des HBV von der Mutter auf das Kind während der Geburt eine wichtige Rolle zu. Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, ist bei HBsAG-Trägern um den Faktor 25–94 erhöht. In westlichen Ländern besitzen zirka 30 % der Tumorpatienten ein HBsAG, 20–50 % Marker einer abgelaufenen HBV-Infektion und 20–40 % keine HBV-Marker.

Epidemiologische Daten weisen auch auf eine Assoziation zwischen einem Trägerstatus des Hepatitis-C-Virus (HCV) und der HCC-Entstehung hin. In HBsAG-negativen HCC-Patienten lassen sich in circa 70 % der Fälle HCV-Antikörper nachweisen. Eine karzinogene Wirkung von Aflatoxin für das HCC ist etabliert. Eine G zu T Mutation im Codon 249 des Tumorsuppressorgens p53 wurde in Südafrika und China nachgewiesen, wo die Aflatoxinspiegel hoch sind.

In westlichen Ländern ist ein wichtiger ätiologischer Faktor die alkoholtoxisch bedingte Leberzirrhose. Auch bei HBsAG-positiven Patienten mit Leberzirrhose fördert ein zusätzlicher Alkoholkonsum die Entstehung des HCC. In Kollektiven mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie kann je nach dem Anteil HBsAG-positiver Patienten mit jährlichen HCC-Neuerkrankungen in 1,8–3,0 % gerechnet werden. Seltener Ursachen sind die Einnahme anaboler Steroide und die primäre Hämochromatose. Beim fibrolamellären Subtyp liegt in der Regel keine begleitende Leberzirrhose vor. Das früher verwendete Kontrastmittel Thorotrast kann ebenfalls zu der Entstehung von hepatischen Malignomen führen (in 65 % zu einem HCC, in 35 % zu einem Hämangioendotheliom).

Prädisponierende
Faktoren



B. Pathologie

1. Histologie und Tumormetastasierung

Makroskopie

Das Leberkarzinom entsteht entweder *unilobulär* in Form massiver Tumoren oder grober Knoten, im rechten Leberlappen etwas häufiger als im linken, oder *primär multizentrisch*, vor allem bei einer Leberzirrhose. Eine multizentrische Tumormanifestation korreliert mit frühen Gefäßeinbrüchen. Die Gefäßverlegungen können zu einer akuten Pfortaderhypertonie oder, bei vorhandener Leberzirrhose, zu einer akuten Steigerung der portalen Hypertension führen. Eine lokale Cholestase ist ebenfalls häufig.

Mikroskopie

Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom besteht aus Tumorzellen, die Hepatozyten imitieren. Es werden *trabekuläre*, *pseudoglandulär-adenoide*, *szirrhöse* oder *solide* Karzinome unterschieden, wobei Mischungen der einzelnen Strukturtypen zu beobachten sind. In den hochdifferenzierten Formen kann die Fähigkeit zur Gallebildung erhalten sein.

Die trabekulären Karzinome bilden Platten und Stränge, die mehrere Epithellagen breit sein können und von prominenten Sinusoiden mit flachen Endothelien separiert werden. Die atypischen Sinusoide imponieren wie kapilläre Blutgefäße. Eine Stromakomponente fehlt zwischen den Tumorzellen, lediglich kollagene Fasern können in den Disse'schen Räumen nachgewiesen werden. Zwischen dem Endothel und den Tumorzellen findet sich eine Basalmembran.

Eine Variante des Leberzellkarzinoms ist das *fibrolamelläre Karzinom* mit strangförmigem oder trabekulärem Tumorzellwachstum mit dazwischen liegenden, unterschiedlich breiten Bündeln kollagener Fasern mit lamellärer Struktur. Der Tumor wird von kleinen dickwandigen arteriellen Blutgefäßen durchsetzt, Kanalikuli sind vorhanden und können dilatiert sein sowie Gallepigment enthalten. Die Tumorzellen sind groß bis polygonal mit eosinophilem granulärem Zytoplasma (Mitochondrienreich). Intrazytoplasmatische, schwach anfärbbare ovoide Strukturen und eosinophile Globuli können nachgewiesen werden, die Globuli können alpha-1-Antitrypsin enthalten, die schwach anfärbbaren ovoiden Strukturen Fibrinogen. Fibrolamelläre Karzinome entstehen im allgemeinen in nicht zirrhotischen Lebern und werden meistens bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen beobachtet. Die Prognose ist günstiger als in den gewöhnlichen trabekulären hepatozellulären Karzinomen, die Resektion eines Solitär tumors kann sogar kurativ sein.

Weitere Varianten eines hepatozellulären Karzinoms:

Pleomorphe Variante:

Deutliche Kern- und Zellpolymorphie mit bizarren Riesenzellen, Verlust der zellulären Kohäsion, kein trabekuläres Pattern. Selten Gallepigmentproduktion.

Histologische
Varianten



Klarzell-Variante:

Tumorzellen mit hellem glykogenhaltigem Zytoplasma. Differentialdiagnose: Metastasen eines Nierenzellkarzinoms.

Onkozytäre Variante:

Onkozytäre Transformation mit reichlich eosinophilem Zytoplasma, vor allem bei dem fibrolamellären Typ eines Leberzellkarzinoms, seltener in umschriebenen Arealen bei "banalen" hepatozellulären Karzinomen.

Spindelzell-Variante (pseudosarkomatöse oder sarkomatoide Variante):

Spindelige Tumorzellproliferate, die zu differentialdiagnostischen Abgrenzungsproblemen gegenüber einem Fibrosarkom oder einem malignen fibrösen Histiocytom führen.

Tumorzellen des hepatozellulären Karzinoms können, basierend auf ihrer Histogenese aus normalen Leberzellen, eine Reihe von Proteinen, wie auch onkofötale Proteine sezernieren, z. B. Zytokeratin, Albumin, Fibrinogen, alpha-1-Antitrypsin, alpha-1-Antichymotrypsin und Ferritin sowie alpha-Fetoprotein (AFP) und Fibronektin, auch in der fibrolamellären Variante des hepatozellulären Karzinoms. Der negative CEA- und ebenfalls negative Nachweis des epithelialen Membran-Antigens (EMA) gilt als differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber dem cholangiozellulären Karzinom oder anderen Adenokarzinomen.

Ausbreitung:

- 1. Lymphogen:** Regionäre portale Lymphknoten.
- 2. Hämatogen:** Skelett-System, Lunge.

Intrahepatisches Cholangiokarzinom (s. auch Abschnitt II)

Diese Leberkarzinome stellen cholangiozelluläre Karzinome dar, die ihren Ausgang von allen intrahepatischen Gangabschnitten nehmen. Der Wachstumstyp des Cholangiokarzinoms ist drüsig bzw. tubulär. Die Tumorzellen sind kubisch bis zylindrisch oder pleomorph. Ab und zu ist eine Schleimproduktion zu beobachten. Während die hepatozellulären Karzinome Zytokeratine Typ 8 und 18 exprimieren, findet sich bei cholangiozellulären Karzinomen eine Expression der Zytokeratine 7 und 19. Ebenfalls im Unterschied zum hepatozellulären Karzinom ist eine positive CEA-Expression und EMA-Expression zu beobachten. Keiner dieser Marker gestattet indessen eine Unterscheidung dieser Tumoren von metastatischen Adenokarzinomen. Die cholangiozellulären Karzinome haben im allgemeinen eine ausgeprägte Stromakomponente. Cholangiokarzinome können nicht unterschieden werden von Adenokarzinomen der Gallenblase oder extrahepatischen Gallengängen oder Pankreaskarzinomen; wie bei diesen findet sich ein häufiges perineurales Tumorstadium.

Varianten des Cholangiokarzinoms:

Muzinöse Variante, Siegelringzell-Variante, adenosquamöses, mukoepidermoides Karzinom, Spindelzellkarzinom.



2. Klassifikation und Stadieneinteilung

TNM-Klassifikation

T Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
 T0 Primärtumorgewebe nicht oder nicht mehr nachweisbar
 T1 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
 T2 Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt, nicht mehr als 2 cm in der größten Ausdehnung ohne vaskuläre Invasion
 T3 Solitärer Tumor größer als 2 cm mit vaskulärer Invasion; oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt und nicht mehr als 2 cm in der größten Ausdehnung mit vaskulärer Invasion; oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt und jeder größer als 2 cm in der größten Ausdehnung mit oder ohne vaskuläre Invasion
 T4 Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen; oder Tumormanifestation im Bereich eines Hauptastes der Vena portae oder Venae hepaticae

N Regionale Lymphknoten

- Nx Regionale Lymphknoten nicht zu identifizieren
 N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
 N1 Regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden

M Fernmetastasen

- Mx Fernmetastasen nicht zu identifizieren
 M0 Keine Fernmetastasen
 M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung nach UICC

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0/N1	M0
Stadium IV A	T4	Jedes N	M0
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M1

TNM-Stadium



C. Klinik und Diagnostik

1. Klinik und Prognose

Das HCC entwickelt sich zum überwiegenden Teil bei Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose, die jedoch teilweise erst zum Zeitpunkt der HCC-Diagnose erkannt wird. Daher stehen bei der klinischen Präsentation die Zeichen der Leberzirrhose im Vordergrund. Von den Patienten werden rechtsseitige Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust angegeben, häufig stellen sich die Patienten auch mit den klinischen Zeichen der dekompensierten Zirrhose vor. Seltener wird ein palpabler Lebertumor gefunden. In Einzelfällen kann es zu intraabdominellen Blutungen bei Tumorruptur kommen. Spezifische Laborbefunde fehlen. Das Serum-AFP ist in 85 % der Patienten mit einer begleitenden Leberzirrhose und bei 50 % der Patienten ohne Zirrhose erhöht. Das HCC kann paraneoplastische Syndrome wie Erythrozytose, Hyperkalzämie oder Hypoglykämie verursachen.

Die mediane, mit Ultraschall gemessene Tumorverdopplungszeit des unbehandelten HCC liegt bei 4 Monaten (29–398 Tage). Zur Prognoseabschätzung kann die Stadieneinteilung nach Okuda (s. Tab. 1) herangezogen werden, die neben klinischen auch laborchemische Parameter berücksichtigt:

Tab. 1: Stadieneinteilung nach Okuda

	0 Punkte	1 Punkt
A: Leberbefall	≤ 50 %	> 50 %
B: Aszites	nein	ja
C: Bilirubin	≤ 3 mg/dl	> 3 mg/dl
D: Albumin	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Stadium I:	0 Punkte	
Stadium II:	1–2 Punkte	
Stadium III:	3–4 Punkte	

Die mediane Überlebenszeit unbehandelter Patienten liegt bei 8,3 Monaten im Stadium I, bei 2 Monaten im Stadium II und bei 0,7 Monaten im Stadium III. Die Haupttodesursachen sind gastrointestinale Blutung und Leberversagen. Eine multivariate Analyse bei 206 Patienten mit einem HCC in Spanien ergab folgende unabhängige prognostische Faktoren: Bilirubin, Aszites, toxisches Syndrom (Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts, Unwohlsein und Appetitlosigkeit), Harnstoff, Tumorgroße, γ -GT, Patientenalter, Serumnatrium und Vorhandensein von Metastasen.

Das fibrolamelläre Karzinom weist eine bessere Prognose mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 32 Monaten auf.

Klinische
Stadieneinteilung



2. Diagnostik

Bei entsprechendem klinischen Verdacht sollten eine alpha-Fetoproteinbestimmung und eine Sonographie durchgeführt werden. Bei entsprechenden Risikokollektiven wird empfohlen, regelmäßige Screeninguntersuchungen mit beiden Methoden in etwa halbjährlichen Abständen durchzuführen. Der Nutzen dieser Screening-Untersuchungen in westlichen Ländern ist jedoch noch nicht ausreichend gesichert. Zu bedenken ist auch, daß bei kleinen HCCs der AFP-Spiegel normal sein kann. So weisen lediglich 1/3 der asymptomatischen Patienten AFP-Spiegel über 200 ng/ml auf. Differentialdiagnostisch muß bei diesen AFP-Spiegelerhöhungen auch an ein Hodenkarzinom oder Teratokarzinom des Ovars gedacht werden.

Bildgebende Diagnostik

Zur bildgebenden Diagnostik bei Verdacht auf ein HCC gehören obligat die Sonographie und die CT, fakultativ die Angiographie sowie in Einzelfällen die MRT. Wenn sich sonographisch ein Tumor nachweisen läßt, sollte unter den üblichen Kautelen als direkter Weg zur Diagnose eine sonographisch gesteuerte Biopsie vorgenommen werden. Gleiches gilt für die CT, wenn zuvor die Sonographie inkonklusiv war. Eine verbesserte Detektion des HCC in der MRT gegenüber der CT ist bisher nicht belegt. Die Nachweisrate hypervaskularisierter Formen des HCC, insbesondere von Tumorsatelliten wird durch Darstellung der arteriellen Hypervaskularisation in der Spiral-CT, in der Arteriographie, in der CT mit arterieller Kontrastmittelapplikation („Angio-CT“) und in der CT nach diagnostischer oder therapeutischer intraarterieller Applikation von Lipiodol (Lipiodol-CT) erhöht. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die Differenzierung des HCC und benignen Vorstufen mit allen bildgebenden Verfahren unzuverlässig.

Zur intrahepatischen und abdominellen Ausbreitungsdiagnostik des HCC ist die CT die Methode der Wahl. In der präoperativen Diagnostik und vor einer palliativen Chemoembolisation ist eine Angiographie erforderlich. Die MRT bleibt Einzelfällen mit Vorliegen von Kontraindikation gegen die Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel vorbehalten.

D. Therapie

1. Operative Therapie

Standardtherapie und derzeit einzig gesichertes Behandlungsverfahren des HCC mit Aussicht auf Heilung ist die Resektion. Prinzipiell kann dazu auch bei ungünstiger Tumorlokalisation oder -größe bzw. beim inzidentellen HCC in einer Zirrhoseleber die komplette Entfernung der erkrankten Leber mit Tumor und die nachfolgende Transplantation gezählt werden.



1.1 Leberteileresektion

Die operative Behandlung von Tumoren der Leber wurde in den vergangenen Jahren durch verbesserte Kenntnisse der funktionellen Anatomie und Fortschritte im perioperativen Management standardisiert.

Die Prognose nach Leberresektion hängt nach multivariaten Analysen von folgenden Faktoren ab:

- Anzahl der Tumoren, Tumorgröße/Durchmesser
- Lokalisation
- Pfortaderinfiltration/-thrombose
- Intrahepatische Metastasierung
- Leberfunktion (Beurteilung der Parenchymreserve)

Für Tumoren unter 5 cm Durchmesser werden 5-Jahres-Überlebensraten bis 78 % erreicht.

1.2 Lebertransplantation

Ist die Resektion unmöglich oder wegen eines fortgeschrittenen Stadiums der Leberzirrhose nicht angezeigt, wurde bisher die Lebertransplantation als mögliche therapeutische Option gesehen. Enttäuschende Ergebnisse mit 2-Jahres-Überlebensraten um 30 % und nur einzelnen Langzeitüberlebenden haben zu einer Eingrenzung der Indikationsstellung geführt.

Indikation zur Lebertransplantation:

- Einzelne HCC (Durchmesser <3cm) bei Leberzirrhose,
- einzelne oder binodale HCC-Knoten (Durchmesser jeweils <3cm).

Kontraindikationen zur Lebertransplantation:

- HCC im UICC-Stadium \geq III

Inwieweit durch neoadjuvante Verfahren (präoperative Chemoembolisation, perkutane Alkoholablation, postoperative begleitende Chemotherapie) die o.g. Indikationsgrenzen erweitert werden können, ist derzeit Gegenstand klinischer Studien.

2. Strahlentherapie

Aufgrund der relativ geringen Strahlentoleranz des Lebergewebes kommt eine primäre Strahlentherapie von Leberzellkarzinomen nicht in Frage. Ebenso wenig ist der Wert einer präoperativen oder postoperativen Strahlentherapie als gesichert anzusehen.

Dagegen können Knochen- und Weichteilmetastasen in palliativer Intention mit 30 bis 39 Gy in 3 Gy-Einzeldosen innerhalb von 3 bis 4 Wochen mit gutem Erfolg verabreicht werden. Die Ansprechraten liegen im Bereich zwischen 50 und 80 %.



3. Regionale Therapieverfahren

Unter palliativer Zielsetzung ist eine Behandlung des HCC durch transarterielle Chemoembolisation (TACE), intraarterielle Chemotherapie (IAC) und lokale perkutane Instillation von hochprozentigem Alkohol (PAI) möglich. Extrahepatische Metastasen und eine Pfortaderthrombose stellen Kontraindikationen für die TACE dar. Diese Therapieverfahren befinden sich im Stadium der klinischen Erprobung, so daß verbindliche Richtlinien zur Indikation derzeit nicht bekannt sind. Die bisher vorliegenden Daten belegen reproduzierbare lokale Remissionsraten, zeigen aber andererseits, daß hiervon offenbar nur ein Teil der Patienten hinsichtlich der Überlebenszeit profitiert. Tumor- und Erkrankungscharakteristika, die nur teilweise bekannt sind, spielen dabei eine entscheidende Rolle und müssen bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Hypervaskularisierte und enkapsulierte HCC sprechen besser auf die TACE an als schwach vaskularisierte invasive Tumoren.

Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch TACE konnte bisher nur in retrospektiven Studien nachgewiesen werden.

Ein palliativer Therapieversuch mittels TACE ist gerechtfertigt bei Patienten in den Tumorstadien Okuda I und II (siehe Kapitel C.1) und in den Stadien Child-Pugh A und B. Bei weiter fortgeschrittenen Erkrankungen ist keine Verbesserung des Überlebens durch TACE zu erwarten. Die Remissionsrate beträgt nach TACE im Mittel 55 %. Zur Aufrechterhaltung des Effektes werden Therapiewiederholungen in 3–6 monatigen Intervallen empfohlen. Die TACE ist auch bei multiplen Tumoren und Tumorsatelliten wirkungsvoll einsetzbar. Die Anwendung erfordert eine langjährige interventionelle Erfahrung und sollte möglichst in Zentren und unter Studienbedingungen erfolgen. Die mittlere Überlebenszeit nach TACE beträgt bei Patienten im Stadium Okuda I 18 Monate und im Stadium Okuda II 10 Monate. Die IAC (Remissionsraten bis 45 %) sollte nur in Fällen zum Einsatz kommen, bei denen aufgrund der Tumorgröße und Gefäßversorgung eine effektive zusätzliche Embolisationsbehandlung zu riskant erscheint. Die empfohlenen Therapieschemata erfordern die Implantation eines arteriellen Ports.

Die PAI ist ein lokal sehr wirkungsvolles Verfahren, dessen Anwendung generell aber nur bei Tumoren einer Größe < 5 cm und einer Anzahl von maximal 3 Tumorherden empfohlen wird. Eine effiziente Behandlung erfordert die einmalige Applikation eines größeren oder die mehrfache Applikation kleinerer Volumina Äthanols und eine detaillierte Dokumentation der Therapieschritte. Bei kleinen Tumoren wurden Überlebensraten erzielt, die denen der Resektion vergleichbar sind.

4. Palliative Therapie

4.1 Systemische Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie kommt unter palliativen Gesichtspunkten bei nicht operablem oder regional nicht therapierbarem, d.h. nicht chemoembolisierba-



rem HCC in Betracht (Metastasierung, atypische Gefäßverläufe, Kontraindikationen gegen Chemoembolisation). Generell gilt, daß Kombinationschemotherapien gegenüber Monotherapien keinen Vorteil zeigen hinsichtlich Ansprechrate oder Gesamtüberleben, aber die therapieassoziierte Toxizität erhöhen. Eingesetzt werden kann Doxorubicin mit einer Dosis zwischen 60 und 75mg/m² i.v. alle 3 Wochen. Darunter sind Ansprechraten um 16% (0–35%) mit einem medianen Überleben von 3–4 Monaten zu erwarten. Eine 5-FU Monotherapie zeigt nur minimale Effektivität. Weiterhin finden Epirubicin, Mitoxantron, Cisplatin, Ifosfamid, Vepesid und Mitomycin C in der Monotherapie Verwendung. Die Ansprechraten liegen um 10%. Bisher ist ein Überlebensvorteil chemotherapierter Patienten gegenüber rein symptomatisch behandelten Patienten nicht zweifelsfrei dokumentiert. Die Entscheidung zur systemischen Chemotherapie muß dem Einzelfall überlassen bleiben, einen kurativen Ansatz stellt sie nicht dar. Für eine Kombinationschemotherapie besteht keine klare Indikation.

4.2 Andere palliative Therapieansätze

Eine weitere Therapieoption stellt die Behandlung mit Interferon alpha dar, als Monotherapie oder in Kombination mit Zytostatika (Doxorubicin, 5-FU, Epirubicin). Sie erfolgt unter der Vorstellung eines angenommenen synergistischen Effektes, der sich aus in vitro-Untersuchungen ableiten läßt und aus limitierten Erfahrungen in der Kombinationsbehandlung (IFN/Zytostatika) bei anderen soliden Tumoren. Die meiste Erfahrung liegt bei der Kombinationsbehandlung mit Doxorubicin und Interferon alpha vor, wobei aus Gründen der hämatologischen Toxizität (Neutropenie) die gewöhnlich verwendete Doxorubicindosis (s.o.) auf die Hälfte reduziert werden muß bei einer Interferondosis von ca 3–10 Mio IE/m² s.c. an 3 Tagen der Woche. Die Ansprechrate entspricht in etwa der der Doxorubicin-Monotherapie. Z.T. werden Ansprechraten von 22–30% berichtet, mit verlängerter medianer Überlebenszeit, bei höher dosierter Interferon-Monotherapie (9 bis max. 50 Mio IE/m² i.m. dreimal pro Woche). Ansprechraten von bis zu 31% werden berichtet bei der Kombinationsbehandlung aus Interferon/5-FU, wenn niedrige AFP-Spiegel vorliegen oder eine Tumorf infiltration der Leber von weniger als 50% besteht. Experimentelle Therapieansätze bestehen im Einsatz von radioaktiv markierten Antikörpern gegen Ferritin oder Interleukin 2, z.T. in Kombination mit Lymphokin-aktivierten T-Lymphozyten.

E. Nachsorge

Eine geordnete Nachsorge nach dem Vorschlag des beiliegenden Zeitplanes ist vertretbar bei den "kurativ" operierten Patienten. Die Beschränkung auf die nachfolgend genannten Untersuchungen erfolgt im Hinblick auf die Konsequenzen, die sich aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen ableiten lassen. Die CT ist aufgenommen worden unter Bezug auf radiologische Daten, die dieser Untersuchung bei



der Rezidivdiagnostik eine höhere Sensitivität und Spezifität zusprechen als der Sonographie. Auf die Nennung diagnostischer Verfahren, aus denen keine therapeutische Konsequenz ableitbar ist, wurde verzichtet.

Wenn eine palliative Operation oder Embolisation erfolgt ist und in absehbarer Zeit mit einer Tumorprogression gerechnet werden muß, bleibt der Patient sinnvollerweise in einer engmaschigen Überwachung des Therapeuten zur Durchführung eines individuell gestalteten Nachsorgeplans.

HCC kurativ operiert	1. Jahr				2. Jahr				3. Jahr		4. Jahr		5. Jahr	
Untersuchungen	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
im Monat nach OP	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60

Anamnese:

Appetit, Eßgewohnheiten	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Stuhlgang		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Schmerzen		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Körperliche Untersuchungen:

Abdomen		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Narben, Lymphknoten		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lunge, Leberhautzeichen		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Labor:

BSG, Hb, Ery, Leuko		x	x	x										
alk. Phosphatase, Bilirubin		x	x	x										
Gamma-Gt, GPT		x	x	x										
CEA, Alphafetoprotein		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Quick, PTT, Elektrolyse		x	x	x										

Sonographie:

Oberbauchorgane		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
-----------------	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Röntgen:

Thorax 2 Ebenen		x	x					x		x		x		x
-----------------	--	---	---	--	--	--	--	---	--	---	--	---	--	---

KM-CT		x	x	x				x		x		x		x
--------------	--	---	---	---	--	--	--	---	--	---	--	---	--	---

Nach dem 5. Jahr jährliche Untersuchungen



F. Literatur

Zu Kapitel A: Epidemiologie und Ätiologie

Di Bisceglie AM (1988) Hepatocellular carcinoma. *Ann Int Med* 108:390–401

Okuda K (1992) Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 15:948–963

Zu Kapitel C.1: Klinik und Prognose

Calvet X, Bruix J, Gines P et al. (1990) Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 12:753–760

Okuda K, Ohtsuki T, Obata H et al. (1985) Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 56:918–928

Zu Kapitel D.1: Operative Therapie

Bismuth H et al. (1993) Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 218:145–151

Izumi R et al. (1994) Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 106:720–727

Pichlmayr R et al. (1995) Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surgery* 19:807–813

Yamanaka N et al. (1994) Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Cancer Treat Res* 69:293–299

Zu Kapitel D.2: Strahlentherapie

Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI (1993) Hepatobiliary neoplasms. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, Lippincott, p. 883–914

Schnabel K, Niewald M, Nestle U, Nieder C (1995) Perkutane Strahlentherapie von Knochenmetastasen. In: Zamboglou N, Flentje M (Hrsg.) *Onkologische Seminare lokoregionaler Therapie: Radioonkologische Aspekte in der palliativen Tumortherapie*. München, Zuckschwerdt, S. 10–21

Zu Kapitel D.3: Regionale Therapieverfahren

Farmer DG et al. (1994) Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 219:236–247

Huppert PE et al. (1994) Interventionell-radiologische Verfahren beim hepatozellulären Karzinom. *Zentralbl Chir* 119:787–793

Lehnert TC, Herfarth C (1996) Chemoembolization for hepatocellular carcinoma, what, when, and for whom? *Annals of Surgery* 224:1–3



Livraghi T et al. (1995) Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 197:101–108

Stefanini GF et al. (1995) Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 75:2427–2434

Trinchet JC et al. (1995) A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332:1256–1261

Venook AP, Warren RS (1995) Current management of hepatocellular carcinoma. *GI cancer* 1:15–24

Zu Kapitel D.4.1: Systemische Chemotherapie

Carriaga MT, Henson DE (1995) Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 75:171–190

Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT (1988) Hepatocellular carcinoma. NIH Conference. *Ann Int Med* 108:390–401

Zu Kapitel D.4.2: Sonstige palliative Verfahren

The Gastrointestinal Tumor Study Group (1990) A prospective trial of recombinant human interferon alpha 2b in previously untreated patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 66:135–139

Kardinal CG, Moertel CG, Wienand HS, Schutt AJ, O'Connell MJ, Wright K, Wiesenfeld M, Tschetter LK, Krook JE (1993) Combined doxorubicin and alpha-interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 71:2187–2190

Lotz JP, Grange JD, Hannoun L, Boudghene F, Amiot X, Lamarque D, Andre T, Estes A, Bellaiche A, Bouleuc C, Bodin F, Parc R, Bigot JM, Izrael V (1994) Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with a combination of human recombinant alpha-2b interferon and doxorubicin: results of a pilot study. *Eur J Cancer* 30A:1319–1325



II. Gallenblasen- und Gallengangskarzinom

A. Epidemiologie und Ätiologie

Gallenblasenkarzinom

Das Karzinom der Gallenblase ist ein seltener Tumor im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Die Inzidenz liegt bei 1,2/100000 Einwohner in den Vereinigten Staaten. Das Gallenblasenkarzinom wird in 1 bis 2% aller operativen Eingriffe im Bereich des Galletraktes angetroffen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren, Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer.

Es besteht eine starke Assoziation mit der Cholezystolithiasis, die in 75 bis 90% aller Fälle mit Gallenblasenkarzinom vorhanden ist. Das Karzinomrisiko steigt mit dem Durchmesser der Gallenblasensteine an. Das relative Risiko für ein Gallenblasenkarzinom beträgt 2,4 für Patienten mit Steinen mit einem Durchmesser von 2,0 bis 2,9 cm, dieses Risiko steigt auf 10,1 für Patienten mit einem Steindurchmesser über 3 cm an. Ein besonderes Risiko scheint in der kalzifizierten „Porzellangallenblase“ zu liegen, hier werden in bis zu 22% der Fälle Karzinome gefunden. Auch ein chronischer Typhus-Trägerstatus scheint mit einem deutlich erhöhten Risiko eines Gallenblasenkarzinoms assoziiert zu sein, der Quotient aus beobachteten und erwarteten Gallenblasenkarzinomen lag bei 167. Dahingegen war eine akute Typhus-Erkrankung in der Anamnese nicht mit einem erhöhten Malignitätsrisiko behaftet. Die Ätiologie und die Pathogenese des Gallenblasenkarzinoms sind unbekannt. Es scheint auch eine Dysplasie-Adenom-Karzinomsequenz zu bestehen. Wenige Daten liegen bisher zur molekularen Karzinogenese des Gallenblasenkarzinoms vor. Ras-Mutationen werden in 30 bis 50% der Fälle nachgewiesen.

Gallengangskarzinom

Cholangiokarzinome sind selten. Die Autopsieinzidenz reicht von 0,01 bis 0,5%. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, eine Geschlechtsspezifität existiert nicht. Die Inzidenz des extrahepatischen Gallengangskarzinoms liegt bei 1/100000 Einwohner.

Im Gegensatz zum Gallenblasenkarzinom sind Gallensteine nur in ca. 30% der Fälle vorhanden. Patienten mit Colitis ulcerosa und vor allem Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Das Risiko an einem cholangiozellulären Karzinom zu erkranken, liegt für Patienten mit PSC etwa 30-fach höher als für die Normalbevölkerung. Choledochuszysten und das Caroli-Syndrom scheinen ebenfalls mit einer erhöhten Erkrankungsrate assoziiert zu sein.

Risikofaktoren



B. Pathologie

1. Gallenblasenkarzinom

1.1 Histologie und Tumormetastasierung

Makroskopie

Beim Gallenblasenkarzinom werden zwei Wachstumstypen unterschieden. Erstens das häufigere, diffus infiltrierend wachsende Karzinom und zweitens das seltenere, exophytisch und polypös bzw. papillär wachsende Karzinom.

Mikroskopie

Ungefähr 50 bis 90% aller Gallenblasenkarzinome sind Adenokarzinome. Der Tumor bildet drüsige Formationen mit kubischen bis zylindrischen Epithelien. Meistens sind die Adenokarzinome der Gallenblase wenig differenziert.

Histologische Klassifikation

1. Carcinoma in situ
2. Adenokarzinom: Differenzierungsgrad gut, mittelhoch und wenig differenziert
Ein Drittel der gut differenzierten Tumoren enthalten endokrine Zellen (cave Fehldiagnose eines Karzinoids). Adenokarzinom häufig mit Schleimproduktion. Variante Zystadenokarzinom als maligne Transformation eines Zystadenoms.
3. Papilläres Adenokarzinom
4. Adenokarzinom intestinaler Typ
5. Muzinöses Adenokarzinom
6. Klarzellenadenokarzinom
7. Siegelringzellkarzinom
8. Adenosquamöses Karzinom
9. Plattenepithelkarzinom
10. Kleinzelliges Karzinom (oat-cell-Karzinom)
11. Undifferenziertes Karzinom (sarkomatöser Wachstumstyp)

Endokrine Tumoren

1. Karzinoid-Tumor

Diese Tumoren des diffusen endokrinen Systems mit einem charakteristischen Wachstumsmuster (Tumorzellen in Nestern, Strängen oder Trabekeln sowie tubulären oder glandulären Strukturen angeordnet) sind in der Gallenblase und im Bereich extrahepatischer Gallengänge sehr selten (Häufigkeit unter 1% aller Karzinoide des Verdauungstraktes). Karzinoide sind Tumoren von niedriger Malignität.

2. Misch tumor Karzinoid/Adenokarzinom

Ebenfalls sehr seltene Tumoren, die neben der Karzinoid- eine Adenokarzinom-Komponente aufweisen und sich wie Adenokarzinome, d.h. klinisch aggressiver als Karzinoide, verhalten.

Sonderformen



3. Präkanzeröse Veränderung

Als möglicher Ausgangspunkt invasiver Gallenblasenkarzinome werden Atypien (Dysplasien, Carcinoma in situ) des Oberflächenepithels und Epithelmetaplasien (Becherzellen, enterochromaffine Zellen, antrale Magendrüse, Inseln von Oberflächenepithel der Magenschleimhaut sowie Adenome) angenommen (Dysplasie/Adenom/Karzinom-Sequenz).

Ausbreitung

1. Per continuitatem

Übergreifen des Karzinoms auf Leber, Gallengänge, Pankreas, Magen, Duodenum, Omentum majus, Kolon und/oder Bauchwand. Ein Tumoreinbruch in die Leber findet sich vor allem dann, wenn sich das Karzinom in der vom Leberbett zugewandten Seite des Korpus entwickelt. Die lokale Karzinomausbreitung folgt häufig den perineuralen Lymphscheiden und den Rokitansky-Aschoff-Sinus, was ein rasches Erreichen der Serosaoberfläche bedeutet.

2. Lymphogen

Lymphogene Metastasierung in die Lymphknoten am Ductus cysticus und Ductus choledochus sowie in die parapankreatischen und paragastrischen Lymphknoten.

3. Hämatogen

Seltener als lymphogene Metastasierung (15 bis 20%) mit Tumormanifestation in Lungen, Skelettsystem, Nieren und Herz, aber auch Nebenniere, Schilddrüse, Ovar, Uterus, Milz, Haut, Skelettmuskulatur und anderen Organen.

4. Intraduktale Ausbreitung

Vor allem bei papillären Karzinomen in die abführenden Gallenwege.

1.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung (nach UICC)

TNM-Klassifikation

T Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor infiltriert Mukosa oder Muskelschicht

T1a Tumor infiltriert Mukosa

T1b Tumor infiltriert Muskelschicht

T2 Tumor infiltriert perimuskuläres Bindegewebe, aber keine Ausbreitung jenseits der Serosa oder in die Leber

T3 Tumor infiltriert über Serosa hinaus oder in ein Nachbarorgan oder beides. (Ausbreitung in die Leber 2 cm oder weniger)



T4 Tumor mit Ausbreitung mehr als 2 cm in die Leber und/oder in 2 oder mehr Nachbarorgane (Magen, Duodenum, Kolon, Pankreas, Netz, extrahepatische Gallengänge, jeder Leberbefall)

N Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen

N1a Metastasen in den Lymphknoten am Ductus cysticus, um den Choledochus und/oder am Leberhilus (Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale)

N1b Metastasen in Lymphknoten um den Pankreaskopf, in periduodenalen, periportalen, zöliakalen und/oder oberen mesenterialen Lymphknoten

M Fernmetastasen

MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	Jedes N	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

2. Karzinome der extrahepatischen Gallengänge

Karzinome des Ductus choledochus sind am häufigsten (40%). In 24 % der Fälle ist das Gallengangskarzinom an der Vereinigung von Ductus cysticus und Ductus hepaticus communis lokalisiert, in 15 % im Bereich des Ductus hepaticus communis. Die Ductuli hepatici und die Bifurkation (Adenokarzinom der Bifurkation gleich sog. Klatskin-Tumor) sind in 10 %, der Ductus cysticus in 7 % betroffen.

2.1 Histologie und Tumormetastasierung

Makroskopie

Makroskopisch werden die gleichen Wachstumstypen wie beim Gallenblasenkarzinom unterschieden.



Mikroskopie

Hier gilt die gleiche Klassifikation wie für die Gallenblasenkarzinome, d.h. Adenokarzinome sind am häufigsten, gefolgt von papillären Adenokarzinomen. Auch bei den Karzinomen der extrahepatischen Gallenwege dominieren undifferenzierte Tumorformen.

Ausbreitung

1. Lymphogen: Bevorzugt in regionäre Lymphknoten entlang den Gallengängen und dem Pankreas.
2. Hämatogen: Bevorzugt in die Leber

2.2 Klassifikation und Stadieneinteilung (nach UICC)**TNM-Klassifikation**

T Primärtumor

- Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0 Tumorgewebe des Primärtumors nicht bzw. nicht mehr nachweisbar
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumorinvasion der Mukosa oder Muskelschicht
T1a Tumorinfiltration der Mukosa
T1b Tumorinvasion der Muskelschicht
T2 Tumorinvasion des perimuskulären Bindegewebes
T3 Tumorinfiltration angrenzender Strukturen (Leber, Pankreas, Duodenum, Gallenblase, Kolon, Magen)

N Regionale Lymphknoten

- Nx Regionale Lymphknoten nicht zu identifizieren
N0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1 Regionale Lymphknotenmetastasen
N1a Metastasen in Lymphknoten des Ductus cysticus, Choledochus und/oder Leberhilus (Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale)
N1b Metastasen in peripankreaten (nur Kopfbereich), periduodenalen, periportalen, zöliakalen Lymphknoten und in Lymphknoten im Bereich der Arteria mesenterica superior.

M Fernmetastasen

- Mx Fernmetastasen nicht zu identifizieren
M0 Keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen
-



Stadieneinteilung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IVA	T3	Jedes N	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

C. Klinik und Diagnostik

1. Klinik und Prognose

1.1 Gallenblasenkarzinom

Bei ca. 3 % aller Patienten, die wegen einer vermuteten benignen Erkrankung der Gallenblase untersucht werden, wird als Ursache der Beschwerden ein Gallenblasenkarzinom festgestellt. Die Erkrankung verläuft in der Regel lange Zeit asymptomatisch, bei den meisten Patienten liegt zum Diagnosezeitpunkt ein fortgeschrittenes Stadium vor. Die häufigsten zur Diagnose führenden Symptome bestehen in unspezifischen Oberbauchbeschwerden (54%), Ikterus (46%), Gewichtsverlust (28%), Anorexie (19%) und Unwohlsein und Erbrechen (19%). Jede Änderung der Symptomatik bei bekannter Cholezystolithiasis muß an das Vorliegen eines Karzinoms denken lassen. Die Prognose der Erkrankung ist infolge des zumeist fortgeschrittenen Stadiums insgesamt schlecht. Nur 5 % aller Patienten können langfristig geheilt werden, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 2–12%. Großen Einfluß auf die Prognose haben zudem die Histologie und das Stadium bei Primärdiagnose. Papilläre Gallenblasenkarzinome haben im Gegensatz zu muzinösen Karzinomen eine deutlich bessere Prognose, da sie häufiger in einem lokalisierten Stadium diagnostiziert werden (5-Jahresüberlebensrate 40,5 % gegenüber 7,8%). Nach potentiell kurativer Resektion liegt die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 10 und 56%. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 6 Monaten. Eine Cholezystolithiasis liegt bei 70–90 % der Patienten vor.

1.2 Gallengangskarzinom

Das Gallengangskarzinom ist eine eher seltene Tumorentität. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Die Symptomatologie ist ähnlich der des Gallenblasenkarzinoms. Oberbauchbeschwerden, Ikterus und eine im rechten Oberbauch palpable Resistenz (Courvoisier-Zeichen) sind häufig zur Diagnose führende Symptome. Cholangiokarzinome treten vermehrt bei chronisch entzündlichen Veränderungen der Gallengänge auf. Weltweit ist eine Besiedlung der Gallengänge durch



Saugwürmer (Trematoden) die häufigste Ursache für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms (Ostasien). Cholangiokarzinome treten gehäuft bei Patienten mit Colitis ulcerosa (<1%), Morbus Crohn, primär sklerosierender Cholangitis, Gallengangsatriesie und bei angeborenen Anomalien der intra- und extrahepatischen Gallengänge (Caroli-Syndrom) auf. Da die meisten Patienten ebenfalls erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden, ist die Prognose ähnlich schlecht wie beim Gallenblasenkarzinom (5-Jahresüberlebensrate bis 12%). Karzinome des distalen Gallengangs haben aufgrund ihrer besseren Resektabilität eine bessere Prognose (bis zu 30% 5-Jahresüberlebensrate nach kurativer Resektion; Hepaticusgabel 10–20%). Lokal begrenzte Gallengangskarzinome haben eine bessere Prognose als lokal fortgeschrittene Gallenblasenkarzinome (5-Jahresüberlebensrate 42% gegenüber 26%). Die Histologie hat ebenfalls Einfluß auf die Prognose: papilläre Adenokarzinome haben gegenüber muzinösen Karzinomen wegen einer besseren Resektabilität infolge eines lokalisierten Tumorstadiums eine bessere Prognose (5-Jahresüberlebensrate 33,7% gegenüber 2,9%). Wie beim Gallenblasenkarzinom ist die metastasierende Erkrankung nicht unter kurativen Ansätzen angebar.

Prognosefaktoren

2. Diagnostik

Die initiale Diagnostik zum Tumornachweis bei Verdacht auf ein Gallenblasen- oder Gallengangskarzinom erfolgt mittels Sonographie und endoskopischer retrograder Cholangiopankreatographie (ERCP). Bei erfolgloser ERCP kommt die perkutan transhepatische Cholangiographie (PTC) zum Einsatz. Seit kurzem besteht auch in der Magnetresonanztomographie (MRT) die Möglichkeit der Cholangiographie. Die bisherigen Erfahrungen mit diesem nichtinvasiven Verfahren sind noch begrenzt. In der CT und MRT gelingt eine direkte Tumordarstellung meist erst bei fortgeschrittenen Neoplasien.

Zur abdominellen Ausbreitungsdiagnostik ist nach der Sonographie die CT das Verfahren der Wahl. Die Angiographie wird nur selten präoperativ eingesetzt. Eine histologische Sicherung ist im Rahmen der ERCP oder nach Anlage einer perkutan transhepatischen Drainage (PTD) möglich.

D. Therapie

1. Chirurgische Therapie

1.1 Gallenblasenkarzinom

Bei kleinem Primärtumor und serosanahem Sitz und bei Carcinoma in situ (Tis) kann mit Entfernung der Gallenblase eine kurative Situation erreicht sein. Im Einzelfall ist auch ein T1-Karzinom beim Risikopatienten mit der Entfernung der Gallenblase ausreichend behandelt.



Bei Tumorsitz im Bereich des Gallenblasen-Leberbetts oder im Tumorstadium $\geq T2$ sollte die Nachresektion des Gallenblasenbettes erfolgen.

Bei jüngeren Patienten mit geringem operativem Allgemeinrisiko sollte eine anatomische Leberteilektomie (Resektion der Segmente IV und V) mit Lymphadenektomie entlang des Ductus choledochus durchgeführt werden, ggf. dazu Verlegung in ein entsprechendes Zentrum.

1.2. Gallengangskarzinom

Tumoren der Gallenwege erfordern entsprechend ihrer Ausbreitung und Lokalisation ein differenziertes chirurgisches Vorgehen. Häufig reicht die Tumordinvasion weit über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinaus. Über die Resektabilität kann daher oft erst intraoperativ entschieden werden.

Eine intrahepatische Tumorlokalisierung bzw. Mitbeteiligung der Hepaticusgabel bedingen eine Teilresektion der betroffenen Lebersegmente und des Gallenganges (Hilusresektion).

Einen kurativen Radikaleingriff für Tumoren des mittleren und distalen Hepatocholedochus stellt die Choledochusresektion mit Erweiterung durch eine partielle Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) dar.

Bei hohem Allgemeinrisiko und Tumorlokalisierung im mittleren Drittel kann durch eine Resektion und Anlage einer biliodigestiven Anastomose eine palliative Situation erreicht werden.

Eine Indikation zur Lebertransplantation bei irresektablen Tumoren der Gallenwege wird derzeit nicht mehr gesehen.

2. Endoskopische und interventionell radiologische Therapie

Endoskopische Therapie

Bei Verschlussikterus stellt die palliative Gallengangsdrainage vorzugsweise endoskopisch das Palliativverfahren der Wahl dar. Eine innere transtumorale Galleableitung ist einer äußeren Drainage als Dauerversorgung vorzuziehen. Nach einer Papillotomie ist die Einlage einer Plastikendoprothese (mind. 10 F im Durchmesser) oder eines Metallstents in über 90 % der Fälle mit einer malignen Gallenwegsobstruktion technisch möglich. Bei einer Obstruktion beider Ducti hepatici sollte eine Ableitung beider Gänge angestrebt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 5 bis 6 Monaten.

Ein Problem bei Plastikendoprothesen liegt in der Endoprothesen-Okklusion durch Sludge, die im Durchschnitt nach 3 bis 5 Monaten auftritt. Dies ist die Argumentation für einen geplanten elektiven Austausch der Endoprothesen in Intervallen von 3 bis 4 Monaten. Alternativ wird versucht, die Okklusionsrate durch Verabreichung von Ursodesoxycholsäure und Gyrasehemmer zu vermindern. Der Gebrauch der teureren selbst expandierenden Metallstents reduziert das Problem der Okklusion



durch Sludge, häufiger ist in diesen Fällen jedoch ein Tumoreinwachsen zu beobachten. Sollte eine Tumordurchwucherung des Metallstents stattfinden, ist sekundär eine Plastikendoprothese oder ein erneuter Metallstent einzulegen. Vergleichende Studien zwischen der Implantation einer Endoprothese versus der Implantation eines Metallstents haben keinen Unterschied in der Überlebensrate, jedoch eine Reduktion der Komplikationsrate in der Stent-Gruppe demonstriert.

Bei Patienten mit einer malignen Stenose im unteren Gallenwegsystem, die primär endoskopisch nicht zu passieren ist, kann durch ein kombiniertes radiologisch-endoskopisches Verfahren eine Ableitung geschaffen werden (Rendezvous-Verfahren). Kann die endoskopische Therapie aus anatomischen oder technischen Gründen nicht durchgeführt werden, sollte eine Gallenwegsableitung mit Hilfe der perkutan transhepatischen Drainage erfolgen.

Interventionell radiologische Therapie

Perkutan transhepatische Verfahren sind indiziert, wenn die endoskopische Therapie primär nicht möglich erscheint oder mißlungen ist. Dies ist häufiger bei fortgeschrittenen Tumoren mit proximaler Lokalisation als bei distal lokalisierten Tumoren der Fall. Bei hochgradigen, therapierefraktären Gerinnungsstörungen sind die transhepatischen Verfahren kontraindiziert.

Die perkutan transhepatische Therapie hat eine interne transtumorale Ableitung zum Ziel, die überwiegend durch Implantation von Metallgitterstents erreicht wird. Die Implantation gelingt in etwa 95 % der Fälle, die Komplikationsrate beträgt etwa 10 %. Ein klinischer Erfolg tritt etwa bei 90 % der Patienten ein, ist aber bei Vorliegen zusätzlicher peripherer Stenosisierungen reduziert. Stentverschlüsse treten etwa bei 20–30 % der Patienten mit einem Intervall von 6–9 Monaten überwiegend durch tumoröses Ein- oder Überwachsen der Stents auf. Die Therapie besteht dann in einer Rekanalisation durch koaxiale Stentimplantation in der Regel wiederum über einen transhepatischen Zugang.

Die mittlere Lebenserwartung dieser Patienten ist abhängig vom Grundleiden und unterscheidet sich nicht von der endoskopisch therapierter Patienten.

3. Strahlentherapie bei extrahepatischen Gallengangstumoren

Bei nicht resektablen Gallengangstumoren läßt sich durch den Einsatz einer perkutanen und intraluminalen Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen palliativen Stent-Einlage nach den Ergebnissen vieler kleinerer Untersuchungsreihen eine Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreichen.

Der Wert der perkutanen Strahlentherapie als adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion läßt sich nur aus retrospektiven Analysen mit kleinen Patientenzahlen abschätzen. Demnach kann eine adjuvante Strahlentherapie insbesondere nach inkompletter Resektion zu einer Lebensverlängerung führen, dagegen wird der



Wert der postoperativen Strahlentherapie nach kompletter Resektion kontrovers diskutiert.

Die Durchführung der Strahlentherapie erfolgt wenn immer möglich als Kombinationsbehandlung aus perkutaner Therapie mit typischerweise 5 x 1,8 Gy/Woche bis zu einer Zielvolumendosis von 45 Gy und einer intraluminalen High-dose-Rate Iridium-Afterloadingtherapie mit insgesamt 4 Applikationen von jeweils 5 Gy im wöchentlichen Abstand bis zu einer Zielvolumendosis von 20 Gy als Boost.

Die palliative Bestrahlung von Knochen- oder Weichteilmetastasen mit 30 bis 39 Gy mit 3 Gy Einzeldosis innerhalb von 3 bis 4 Wochen ergeben bei 50–80 % der Patienten gute palliative Erfolge.

4. Systemische und lokale Chemotherapie

Karzinome der Gallenblase und der Gallenwege sind mäßig chemotherapiesensibel. Die Indikation zur Chemotherapie als palliative Therapiemaßnahme bei inoperablem oder rezidivierendem Karzinom ist deshalb eng zu stellen. Eine mögliche Indikation besteht bei jüngeren Patienten, gutem Allgemeinzustand und dringendem Behandlungswunsch. Zum Einsatz sollte hier ein 5-FU-haltiges Schema kommen (vgl. Therapieempfehlung kolorektales Karzinom). Erste Ergebnisse, daß durch eine kontinuierliche Infusion von 5-FU eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf 10 bis 17 Monate zu erreichen ist, bedürfen noch der Bestätigung.

Die intraarterielle Chemotherapie und die transarterielle Chemoembolisation konnten bei cholangiozellulären Karzinomen bisher keine signifikanten Verbesserungen der Remissionsraten und der Überlebenszeiten der Patienten erzielen.

E. Nachsorge

Eine verbindliche Empfehlung für die zeitliche und inhaltliche Struktur eines Nachsorgeprogramms kann nicht gegeben werden, da es keine kontrollierten Untersuchungen gibt, die zeigen, daß ein Nachsorgeprogramm einen Einfluß auf die Prognose der Patienten hat.

Im Einzelfall sollte die Nachbetreuung der Patienten auf Anamnese und klinische Untersuchung beschränkt werden. Wenn sich hieraus ein Handlungsbedarf für weiterführende Untersuchungen ergibt, so werden all diejenigen Untersuchungen zu veranlassen sein, aus denen sich eine zu erwartende therapeutische Konsequenz ableiten läßt.

Der regelmäßige Einsatz von Laboruntersuchungen, Ultraschall, konventionellem Röntgen oder Schnittbildverfahren kann aus den genannten Gründen nicht empfohlen werden.



F. Literatur

Zu Kapitel A.: Epidemiologie und Ätiologie

Nargorney DM, McPherson GAD (1988) Carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Sem Oncol* 15:106–115

Zu Kapitel C.: Klinik und Prognose

Carriaga MT, Henson DE (1995) Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 75:171–190

Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D (1992) Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 70:1493–1497

Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D (1992) Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 70:1498–1501

Tompkins RK, Thomas D, Wile A, Longmire WP (1981) Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases. *Ann Surg* 194:447–457

Zu Kapitel D.1: Chirurgische Therapie

Bismuth H et al. (1992) Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215:31–38

Ouchi K, Owada J, Matsuno S (1987) Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 101:731–737

Pichlmayr R et al. (1995) Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma. *World J Surg* 19:83–88

Tompkins RK, Saunders K, Roslyn JJ, Longmire WP (1990) Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer. *Ann Surg* 211:614–621

Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL (1995) Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch-Surg* 130(3): 270–6

Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL (1990) Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 70:1420

Zu Kapitel D.2: Endoskopische und interventionell radiologische Therapie

Boguth L et al. (1994) Malignant biliary obstruction: clinical and histopathologic correlation after treatment with self-expanding metal prostheses. *Radiology* 192:669–674

Kahn T (Hrsg.) (1996) Leber, Galle, Pankreas: Klinisch-radiologische Diagnostik und interventionelle Eingriffe. Thieme, Stuttgart

Knyrim K, Wagner HJ, Starck E, Hertberg A, Pausch J, Vakil N (1992) Metall- oder Kunststoffendoprothesen bei malignem Verschlussikterus. Ein randomisierter und prospektiver Vergleich. *Dtsch. Med. Wschr* 117:847–853



Lammer J (1990) Biliary endoprosthesis: plastic versus metal stents. *Radiol Clin North Amer* 28:1211–1222

Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF et al. (1991) Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 32:685–689

Smith AC, Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, Cotton PB (1994) Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 344:1655–1660

Teplick SK et al. (1994) Transhepatic biliary drainage and interventional procedures. In: Gore RM et al. (Eds.): *Textbook of Gastrointestinal Radiology*. W.B. Saunders, Philadelphia

Wagner HJ et al. (1993) Palliativtherapie komplexer hilärer biliärer Obstruktionen mit selbst-expandierenden Metall-Stents. *DMW* 118:1871–1877

Zu Kapitel D.3: Strahlentherapie

Fields JN, Emami B (1987) Carcinoma of the extrahepatic biliary system: Results of primary and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:331–8

Mahe M, Romestaing P, Talon B (1991) Radiation therapy in extrahepatic bile duct carcinoma. *Radiother Oncol* 21:121–7

Reding R, Buard JL, Lebeau G (1991) Surgical management of 552 tumors of the extrahepatic bile ducts (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Association Survey. *Ann Surg* 213:236–41

Schnabel K, Niewald M, Nestle U, Nieder C (1995) Perkutane Strahlentherapie von Knochenmetastasen. In: Zamboglou N, Flentje M (Hrsg.) *Onkologische Seminare lokoregionaler Therapie: Radioonkologische Aspekte in der palliativen Tumorthherapie*. München, Zuckschwerdt, S. 10–21

III. Studien

Das Universitätsklinikum Tübingen führt eine Studie zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms durch:

„Alkoholinstitution versus Chemoembolisation beim hepatozellulären Karzinom“

Ansprechpartner:

Priv. Doz. Dr. med. Peter Huppert, Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Priv. Doz. Dr. med. Rainer Porschen, Abt. Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Prof. Dr. med. Wilhelm Lauchart, Abt. Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen



IV. Mitglieder der Arbeitsgruppe

Priv. Doz. Dr. med. Rainer Porschen, Abt. Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (Sprecher der Arbeitsgruppe)

Priv. Doz. Dr. med. Wilfried Budach, Abt. für Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. Valeria H. Gärtner, Pathologisches Institut der Universität Tübingen

Prof. Dr. med. Heinrich Geisbe, Chirurgische Klinik, Kreiskrankenhaus Reutlingen

Priv. Doz. Dr. med. Peter Huppert, Abt. Radiologische Diagnostik, Radiologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. Bernhard Jakober, Internist Gastroenterologie/Endokrinologie, Tübingen

Dr. med. Gabriele Koch, Nachsorgeambulanz der Abt. Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen (koordinierende ITZ-Ärztin)

Prof. Dr. med. Wilhelm Lauchart, Abt. Allgemeine Chirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Dr. med. Burkhard Weiß, Abt. Innere Medizin II, Medizinische Universitätsklinik Tübingen

