

Leberkrebs (1)

Epidemiologie:

Der primäre Leberkrebs gehört zu den seltenen Krebserkrankungen in Deutschland. Man schätzt die Zahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern auf 2-5 (dagegen Inzidenz in Hochrisikogebieten in Afrika und Asien: 20-40/100 000). Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. 90 % aller malignen Raumforderungen der Leber sind Metastasen anderer Tumoren.

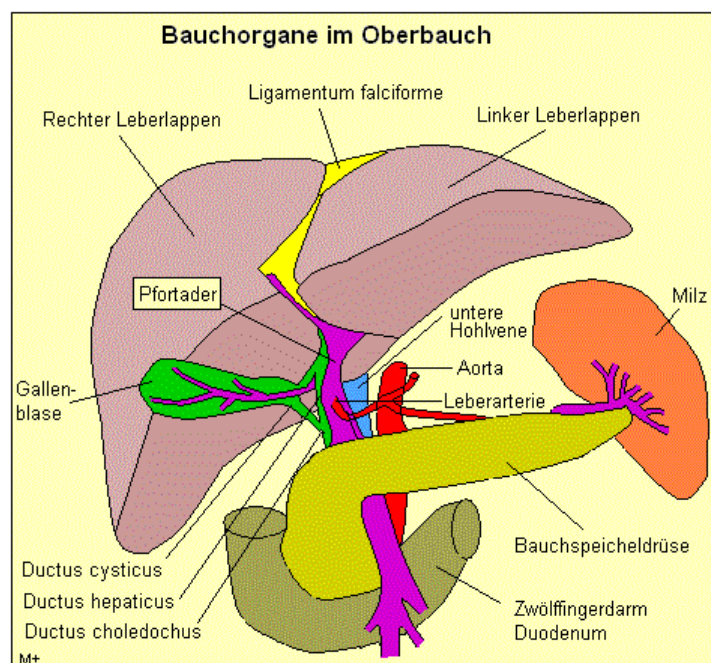
Risikofaktoren:

- chronische Hepatitis B oder C
- Leberzirrhose
- mit Schimmelpilz verseuchte Nahrung (Aflatoxine)
- Stoffwechselstörungen wie Hämatochromatose, Tyrosinämie, Alpha1-Antitrypsinmangel, M. Wilson
- Rauchen, Alkohol, anabole Steroide
- molekulargenetische Veränderungen (Funktionsstörung des p53-Tumorsuppressorgens durch Chromosomenaberrationen)

Symptome:

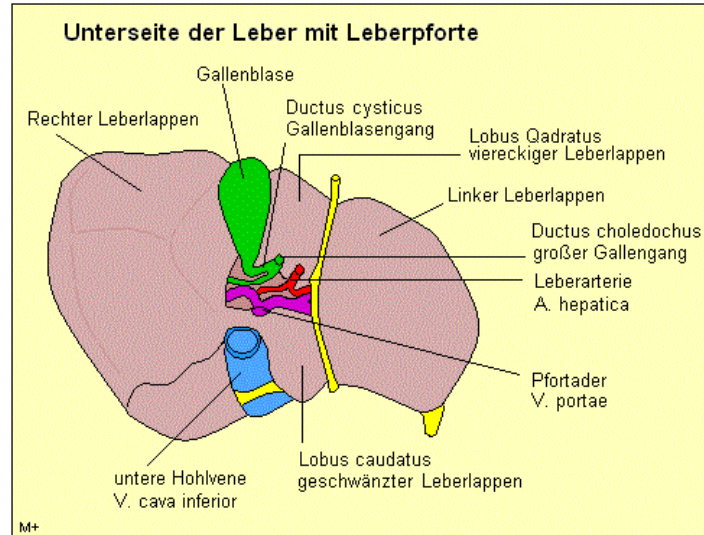
- lange Zeit asymptomatisch
- Beschwerden im Oberbauch
- Schmerzen der rechten Schulter durch Irritation des Zwerchfells
- Gewichtsverlust, Müdigkeit, Leistungsminderung
- Ikterus, Hepatomegalie, Leberfunktionsstörung
- Aszites, intraabdominale Blutung, gastrointestinale Blutung

Anatomie:



Quelle: <http://www.medizininfo.de/leber/images/bauchorgane.gif>

Leberkrebs (2)



Quelle: <http://www.medizininfo.de/leber/images/leberpforte.gif>

ICD-10 (Deutsche Ausgabe 2011):

- C22.0 Leberzellkarzinom (inkl. Carcinoma hepatocellulare) (80-90 %)
- C22.1 Intrahepatisches Gallengangskarzinom
- C22.2 Hepatoblastom
- C22.3 Angiosarkom der Leber (inkl. Kupffer-Zell-Sarkom)
- C22.4 Sonstige Sarkome der Leber
- C22.7 Sonstige, näher bezeichnete Karzinome der Leber
- C22.9 Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet

- D01.5 Carcinoma in situ: Leber, Gallenblase und Gallengänge (inkl. Ampulla Vateri)
- D37.6 Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge (inkl. Ampulla Vateri)

Zuordnung ICD-10 und ICD-O-3 von 2003

ICD-O-3 Lokalisation	ICD-O-3 Histologie	Dignität	ICD10
C22*	XXXX/3	maligne, invasiv	C22*
C22*	XXXX/6	sekundär (Metastase)	C78.7
C22*	XXXX/2	in situ	D01.5
C22.*	XXXX/0	gutartig	D13.4
C22*	XXXX/1	unsicheres Verhalten	D37.6

Leberkrebs (3)

Regionäre Lymphknoten:

- Lk. des Leberhilus
- hepatische Lk. entlang der Arteria hepatica propria
- periportale Lk. entlang der Vena portae
- Lk. entlang der abdominalen Vena cava inferior oberhalb der Valves renales (ausgenommen die Lk. unterhalb des Zwerchfells [„inferior phrenic nodes“])

TNM 7 2009 - deutsche Auflage 2010:

Diese Klassifikation gilt für hepatozelluläre Karzinome. Cholangio- (intrahepatische Gallengangs-) karzinome) haben eine eigene Klassifikation.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor mit Gefäßinvasion ODER multiple Tumoren, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung ODER Tumoren mit Befall eines größeren Hauptastes der Vena portae oder der Venae hepatica
T3a	Multiple Tumoren mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3b	Tumor mit Befall eines größeren Astes der Vena portae oder der Venae hepaticae
T4	Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen, ausgenommen Gallenblase ODER Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 3 oder mehr Lk
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Leberkrebs (4)

UICC-Stadium (2009):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3a	N0	M0
Stadium IIIB	T3b	N0	M0
Stadium IIIC	T4	N0	M0
Stadium IVA	Jedes T	N1	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

TNM 6. Auflage 2002:

Diese Einteilung ist in erster Linie für die hepatozellulären Leberkarzinome vorgesehen, kann aber auch für Cholangiokarzinome (intrahepatische Gallengangskarzinome) verwendet werden.

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0 Kein Anhalt für Primärtumor
T1 solitärer Tumor ohne Gefäßinvasion
T2 solitärer Tumor mit Gefäßinvasion ODER
multiple Tumoren, alle ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3 multiple Tumoren, mindestens einer > 5 cm in größter Ausdehnung ODER
Tumoren mit Befall eines Hauptastes der Vena portae oder der Vena hepatica
T4 Tumor(en) mit direkter Invasion von Nachbarorganen (ausgenommen Gallenblase) ODER
Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums
- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN0: Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von 3 oder mehr Lk.
N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
- MX Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0 keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

UICC-Stadium (2002):

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N0	M0
Stadium IIIB	T4	N0	M0
Stadium IIIC	Jedes T	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Leberkrebs (5)

Stadieneinteilung nach CLIP (*Cancer of Liver Italian Program*) (2000)

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkt
Child-Pugh-Stadium	A	B	C
Tumor-Morphologie	Solitärer Tumor, Leberbefall $\leq 50\%$	Multilokulärer Tumor, Leberbefall $\leq 50\%$	Leberfall $> 50\%$
Alpha-Fetoprotein (AFP)	$< 400 \mu\text{g/l}$	$\geq 400 \mu\text{g/l}$	nicht definiert
Pfortaderthrombose	Nein	Ja	nicht definiert

Der Child-Pugh-Score, auch Child-Turcotte-Pugh-Score(1964/1972) genannt, kategorisiert Leberfunktionsstörungen und wird i. A. zur Stadien-Einteilung der Leberzirrhosen eingesetzt.

Kriterien	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	fehlend	mäßig	ausgeprägt
Enzephalopathie	keine	Grad I-II	Grad III-IV
Serum-Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Quick-Test (%)	> 70	40-70	< 40
Serum-Albumin (g/dl)	$> 3,5$	2,8-3,5	$< 2,8$

Child-Pugh A: 5–6 Punkte
 Child-Pugh B: 7–9 Punkte
 Child-Pugh C: 10–15 Punkte

Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) klinische Stadienklassifikation (1999):

Zunehmend wird in der Klinik die BCLC-Stadieneinteilung verwendet, die prognostisch bessere Schätzungen ergibt als die Okuda-Klassifikation.

BCLC Stadium	ECOG	Tumorherde / Größe	Leberfunktion
A1 (early)	0	solitär (einzelner Tumorherd)	keine portale Hypertension (Pfortaderhochdruck) und normales Bilirubin
A2 (early)	0	solitär	portale Hypertension und normales Bilirubin
A3 (early)	0	solitär	portale Hypertension und abnormales Bilirubin
A4 (early)	0	Tumoren $\leq 3\text{ cm}$	Child-Pugh A - B

Leberkrebs (6)

B (intermediate)	0	groß, multilokal	Child-Pugh A - B
C (advanced)	1 - 2	Gefäßinfiltration oder extrahepatische Herde	Child-Pugh A - B
D (end stage)	3 - 4	jeder	Child-Pugh C

- A und B: Alle Kriterien müssen erfüllt sein.
- C: Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein.
- PST: Performance Status, quantifiziert das allgemeine Wohlbefinden

Eine direkte Zuordnung von BCLC zu TNM ist nicht möglich, daher empfiehlt es sich, beide Systeme einzusetzen.

Zuordnung Okuda - BCLC:

A1-3: Okuda I
A4: Okuda I oder II
B: Okuda I oder II
C: Okuda I oder II
D: Okuda III

Klinische Stadieneinteilung des unbehandelten Leberzellkarzinoms nach Okuda (1985):

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt
Tumorgröße / Leberbefall	0 - ≤ 50 %	> 50 %
Aszites	nein	ja
Bilirubin	0 - ≤ 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albumin	> 3 g/dl	0 - ≤ 3 g/dl

Stadium I 0 Punkte
Stadium II 1-2 Punkte
Stadium III 3-4 Punkte

Histopathologisches Grading

Das Grading spielt für die Therapie keine große Rolle. Die 7. TNM-Ausgabe verweist auf Edmondson und Steiner. Es gibt verschiedene Grading-Systeme für das hepatozelluläre Karzinom.

Leberkrebs (7)

Histopathologisches Grading (nach Edmondson und Steiner 1954):

- G1 hoch differenziert; Tumorzellen schwer von denen eines hepatozellulären Adenoms unterscheidbar (WHO 1)
- G2 gut differenziert; Tumorzellen ähnlich normalen Hepatozyten, aber Kerne größer und mit höherem Chromatingehalt; häufig azinäre Anordnung (WHO 1)
- G3 mäßig differenziert; Kerne größer und chromatinreicher als bei G2, azinäre Anordnung seltener als bei G2, häufiger Tumorriesenzellen (WHO 2)
- G4 schlecht differenziert; hyperchromatische Kerne, Trabekel schwer zu identifizieren (WHO 3)

Grading nach WHO (Hamilton und Aaltonen 2000):

- GX nicht bestimmbar
- G1 gut differenziert (am häufigsten bei Tumoren < 2 cm)
- G2 mäßig differenziert (am häufigsten bei Tumoren > 3 cm)
- G3 schlecht differenziert (selten in niedrigen T-Kategorien)
- G4 (nur für undifferenzierte Karzinome)

Für Hepatocholangiokarzinome und Hepatoblastome ist kein Grading vorgesehen.

Japanisches Grading des HCC (Japanische Liver Cancer Study Group 1997):

Berücksichtigung von mehr Kriterien als WHO und Edmondson-Steiner (ES):
Wuchsform, Zelldichte, Zelladhäsion, zytologischen Kriterien, Fettgehalt, Galleproduktion und Vorkommen von Riesenzellen

- | | | | |
|----|------------------------|-------|------|
| G1 | gut differenziert | WHO 1 | ES 1 |
| G2 | mäßig differenziert | WHO 1 | ES 2 |
| G3 | schlecht differenziert | WHO 2 | ES 3 |
| G4 | undifferenziert | WHO 3 | ES 4 |

Für das Therapiekonzept ist das klinische Grading derzeit von untergeordneter Bedeutung.

Leberkrebs (8)

Histologie (ICD-O-3 Deutsche Ausgabe 2003) (ohne Lymphome):

8020/3	undifferenziertes Karzinom o.n.A.
8170/3	hepatozelluläres Karzinom o.n.A. (HCC) (80-90 %)
8171/3	fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom
8180/3	Kombiniertes hepatozelluläres und Cholangiokarzinom (Hepatocholangiokarzinom) (1 %)
8900/3	Rhabdomyosarkom
8963/3	maligner Rhabdoidtumor
8970/3	Hepatoblastom (50 % der Lebermalignome im Kindesalter)
8980/3	Karzinom o.n.A. (maligner Misch tumor)
8991/3	embryonales Sarkom
9071/3	Dottersack tumor
9120/3	Hämangiosarkom
9133/3	malignes epitheloides Hämangioendotheliom
9140/3	Kaposi-Sarkom (bei 12-25 % der AIDS-Patienten)

Es wird empfohlen, Varianten des intrahepatischen Cholangiokarzinoms (z. B. muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder mukoepidermoides Karzinom) als Cholangiokarzinom zu kodieren.

Die Prozentangaben beziehen sich auf die Inzidenz in westlichen Ländern.

Die sichere Diagnosestellung bei Lebermalignomen ist ggf. erst durch immunhistochemische Methoden möglich.

Epithelial

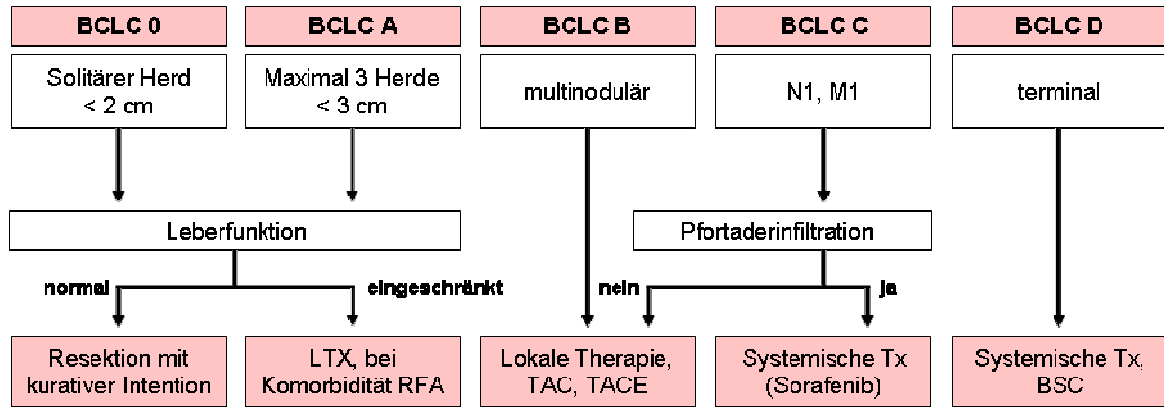
- Hepatozelluläre Karzinome (HCC)
- Intrahepatische Cholangiokarzinome (ICC, peripheres Gallengangskarzinom)
- Gemischte HCC/ICC
- Gallengangszystadenokarzinome
- Hepatoblastome (50 % der Lebermalignome im Kindesalter)
- Undifferenzierte Karzinome

Nichtepithelial

- Epitheloide Hämangioendotheliome
- Angiosarkome
- Embryonale Sarkome (Undifferenzierte Sarkome)
- Rhabdomyosarkome
- Lymphome

Leberkrebs (9)

Therapiekonzept:



- 1 TAC transarterielle Chemoperfusion
TACE transarterielle Chemoperfusion mit Embolisation
PEI perkutane Äthanolinstillation
HFTA Hochfrequenz-Thermoablation
- 2 Chemotherapie, Schmerztherapie, Aszitespunktion etc.

Wichtige Therapieschlüssel nach OPS (Deutsche Ausgabe 2011) (nur Gruppenebene):

- | | |
|-----------|--|
| 5-399.5 | Implantation und Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie) |
| 5-501.* | Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Leber (atypische Leberresektion) |
| 5-501.4** | Destruktion, lokal, durch Alkoholinjektion mit Steuerung durch bildgebende Verfahren ((PEI) |
| 5-501.5** | hochfrequenzinduzierte Thermoablation (HFTA, RFTA) |
| 5-501.6** | Destruktion, lokal, durch Laser (LITT) |
| 5-502.* | Anatomische (typische) Leberresektion |
| 5-504.* | Lebertransplantation |
| 5-511.* | Cholezystektomie |
| 5-512.* | Biliodigestive Anastomose (von Ductus hepaticus, Ductus choledochus und Leberparenchym) |
| 5-513.* | Endoskopische Operationen an den Gallengängen |
| 6-00* | Applikation von Medikamenten Liste <n> <Medikament + Dosis> |
| 8-154.1 | Therapeutische perkutane Punktion der Leber |

Leberkrebs (10)

- 8-522* Hochvoltstrahlentherapie
8-541.* Instillation von zytotoxischen Materialien und Immunmodulatoren
8-542 Nicht komplexe Chemotherapie
8-543 Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
8-544.* Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: Ein Chemotherapieblock während eines stationären Aufenthaltes
8-547.* Andere Immuntherapie
- Es existiert bisher kein OPS-Schlüssel für die Gabe von Signalhemmern, die keine monoklonalen Antikörper sind.
- 8-836.* Perkutan-transluminale Gefäßintervention: Selektive Embolisation mit embolisierenden Flüssigkeiten (TACE)
8-83b.* Zusatzinformationen zu Materialien: Art der Partikel zur selektiven Embolisation
8-83c.4* Andere perkutan-transluminale Gefäßintervention: Intraarterielle Spasmolyse

Leberkrebs (11)

- Quellen:** Kolligs FT et al: Hepatozelluläres Karzinom. Aus: Manual Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt-Verlag München. 8. Auflage 2010
- Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Robert-Koch-Institut Berlin und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V (Hrsg.). 7. Ausgabe 2010
- Otto F et al: Hepatozelluläres Karzinom (HCC). Aus: Das Rote Buch. Berger DP et al (Hrsg). 4. Auflage 2010 Ecomed Landsberg
- <http://www.medizinfo.de/leber/anatomie/leberaufbau.shtml> (Graphiken)
- Wittekind Ch et al (Hrsg.): TNM 7. Auflage 2010
- Wittekind Ch et al (Hrsg.): TNM 6. Auflage 2002
- Neuhaus P, Wittekind Ch.: Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Springer 2007
- Wittekind Ch et al (Hrsg): TNM-Atlas. 5. Aufl. Springer Medizin Verlag 2005