

**I** Informationszentrum  
**S** für  
**T** Standards  
**O** in der  
**O** Onkologie



## Primäre Leberkarzinome

Auszug aus

### Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien 2002

## Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen

3. Auflage



**W. Zuckschwerdt Verlag**  
München · Bern · Wien · New York

**Koordination:**

**Informationszentrum für  
Standards in der Onkologie (ISTO)**

**Deutsche Krebsgesellschaft e.V.**  
Hanauer Landstraße 194  
60314 Frankfurt/Main  
Tel: ( 0 69 ) 63 00 96 - 0  
E – Mail: [isto@krebsgesellschaft.de](mailto:isto@krebsgesellschaft.de)

**Produkthaftung:**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen kann vom Verlag oder den Autoren trotz sorgsamer Erarbeitung keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen oder der Fachinformationen der Hersteller auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

## D<sup>7</sup> Primäre Leberkarzinome

Unter den primären Leberkarzinomen werden hepatozelluläre und cholangiozelluläre Karzinome (intrahepatische Cholangikarzinome) unterschieden. Bezüglich der Hepatoblastome wird auf die Leitlinien der Pädiatrischen Onkologie (1), bezüglich der Klatskin-Tumoren auf die Leitlinie für Tumoren der extrahepatischen Gallengänge verwiesen.

### D 7.1 Prätherapeutische Diagnostik

#### *Notwendige Untersuchungen*

- ▶ Anamnese und klinische Untersuchung, einschließlich Festlegung des Child-Pugh-Status
- ▶ Sonographie des Abdomens

Bei therapeutischen Konsequenzen:

- ▶ Tumormarker AFP
- ▶ Hepatitisserologie
- ▶ Spiral-Computertomographie Abdomen oder MRT mit geeignetem Kontrastmittel (z.B. superparamagnetische Eisenoxidpartikel)
- ▶ Röntgen-Thorax in zwei Ebenen

#### *Im Einzelfall nützliche Untersuchungen*

- ▶ Duplexsonographie der Leber
- ▶ Angiographie bei unklarer Differenzialdiagnose, insbesondere Regeneratknoten im zirrhotischen Lebergewebe.
- ▶ CT-Thorax bei unklarem Röntgenbefund. (Nach Meinung der DGVS ist die CT-Untersuchung des Thorax obligat.)
- ▶ Gastroskopie/Koloskopie bei unklarer Abgrenzung gegenüber sekundären Lebertumoren.
- ▶ Laparoskopie bei fraglicher Operationsindikation.
- ▶ Weitere diagnostische Schritte, z.B. vor Lebertransplantation, müssen individuell entschieden werden.

### D 7.2 Prätherapeutische mikroskopische Diagnostik

Vor Einleitung einer Therapie ist die histologische Sicherung des Verdachts eines Leberkarzinoms in der Regel erforderlich. Die Materialgewinnung erfolgt vorzugsweise mit einer Nadelbiopsie (1,2 mm) oder bei entsprechender Erfahrung des Untersuchers mit histologischer oder zytologischer Auswertung durch eine

Feinnadelbiopsie ( $\leq 1$  mm). Bei folgenden Konstellationen kann auf eine mikroskopische Diagnosesicherung verzichtet werden:

1. Vor geplanter Operation (Resektion oder orthotope Lebertransplantation)
2. Bei mutmaßlichem Leberkarzinom, jedoch fehlender Option auf eine tumorspezifische Therapie
3. Bei charakteristischen Befunden der bildgebenden Verfahren, ggf. in Kombination mit der AFP-Konstellation

### **D 7.3 Präoperative (neoadjuvante) Therapie**

Die Wirksamkeit neoadjuvanter Maßnahmen ist nicht belegt. Eine präoperative intraarterielle Chemoembolisation wird derzeit in Studien überprüft und sollte nur unter Studienbedingungen zur Anwendung kommen.

### **D 7.4 Operative Therapie mit kurativem Ziel**

Das Risiko der operativen Therapie bei Patienten mit Lebertumoren ist auch von der Erfahrung des Operateurs und der Institution abhängig, was die Behandlung dieser Patienten in Zentren mit spezieller Erfahrung nahe legt.

Eine kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) erfordert in der Regel dessen Resektion im Gesunden mit einem Mindestabstand zum Tumorrand von 1 cm. Zur Klärung der genauen Tumurlage, der Uni- oder Multifokalität und der Beziehung zu den großen Gefäßen ist eine intraoperative Ultraschalluntersuchung sinnvoll.

Das operative Verfahren hängt davon ab, ob ein zirrhotischer Umbau vorliegt oder ob nicht. Bei hepatozellulärem Karzinom ohne assoziierte Zirrhose kommen abhängig von der Tumorgöße und -lage sowie der funktionellen Parenchymreserve anatomieorientierte Resektionen, periphere Resektion und Segmentresektionen oder Mehrsegmentektomien zur Anwendung. Ob im geeigneten Fall durch Bevorzugung ausgedehnter Resektionen (z.B. Hemihepatektomie) gegenüber parenchymerhaltenden Eingriffen (z.B. periphere Resektion) eine Prognoseverbesserung erreichbar ist, ist derzeit nicht geklärt. Eine Lymphadenektomie mit Dissektion am Ligamentum hepatoduodenale ist für das Staging nützlich, der therapeutische Wert ist bislang nicht belegt.

#### *Fibrolamelläres Karzinom*

Die Prognose nach Resektion fibrolamellärer Karzinome soll günstiger als bei anderen hepatozellulären Karzinomen sein. Meist treten fibrolamelläre Karzinome in nicht zirrhotischer Leber und bei jüngeren Patienten auf. Unklar ist derzeit, ob die fibrolamelläre Variante des hepatozellulären Karzinoms einen unabhängigen Parameter für eine günstige Prognose darstellt. Auch ist unklar, ob Einzelbeobachtungen von günstigen Langzeitverläufen nach Lebertransplantation bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor eine Ausweitung der Indikationsstellung zur Lebertransplantation rechtfertigen.

Das chirurgische Vorgehen beim hepatozellulären Karzinom mit Zirrhose ist abhängig vom Stadium der Zirrhose und des Tumors. Prospektive Untersuchungen zur Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom liegen nicht vor. Einige retrospektive Untersuchungen sprechen für günstige Ergebnisse nach Lebertransplantation in den Stadien UICC I und II. Bei Patienten, die diese Voraussetzungen erfüllen, bei denen aber allgemeine Kontraindikationen für eine Lebertransplantation vorliegen, ist das Risiko der Resektion gegen ein nicht-operatives Vorgehen abzuwägen. Das Ausmaß der Resektion richtet sich nach der Lage und Größe des Tumors sowie der Leberparenchymreserve.

Beim cholangiozellulären Karzinom gelten die gleichen chirurgischen Prinzipien wie beim hepatozellulären Karzinom, allerdings besteht keine Indikation zur Lebertransplantation.

#### **D 7.5 Intra- und postoperative pathohistologische Diagnostik**

Vor einer Lebertransplantation ist ein Verdacht auf extrahepatische Tumormanifestation, insbesondere im Bereich der regionären Lymphknoten, durch intraoperative Schnellschnittuntersuchung auszuschließen.

An die postoperative histologische Aufarbeitung sind folgende Minimalanforderungen zu stellen:

1. Klassifikation der Tumoren nach den Richtlinien der WHO (3); ggf. unter Berücksichtigung spezifischer immunhistologischer Untersuchungen zur Differenzialdiagnose von hepatozellulärem vs. cholangiozellulärem Karzinom
2. pT-Klassifikation nach den Richtlinien der UICC (4)
3. Histopathologisches Grading (G1–G4) nach den Richtlinien der UICC (4)
4. Vollständigkeit der lokalen Tumorentfernung (Untersuchung der Resektionsflächen) zur Festlegung der R-Klassifikation. Bestimmung des Abstandes zwischen Tumor und Resektionsfläche
5. Bei durchgeführter Lymphknotendisektion erfolgt eine pN-Klassifikation nach UICC. Zur Festlegung von pN0 sollten mindestens drei Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht werden. In jedem Fall sollte die Zahl der untersuchten und der befallenen Lymphknoten angegeben werden
6. Untersuchung des nicht-tumorösen Lebergewebes, insbesondere auch bezüglich zugrunde liegender prognose- und therapierelevanter Erkrankungen (z.B. Virushepatitis, Hämochromatose).

#### **D 7.6 Adjuvante Therapie**

Die Wirksamkeit adjuvanter Therapiemaßnahmen ist nicht belegt.

### **D 7.7 Palliativmaßnahmen**

Bei fehlenden verfahrensspezifischen Kontraindikationen und einem Karnofsky-Index >60% stehen für die Palliativbehandlung u.a. perkutane Verfahren, wie z. B. die perkutane Ethanolinjektion (PEI), transarterielle Verfahren, wie z. B. die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die chirurgische Resektion oder systemische medikamentöse Ansätze zur Verfügung. Therapiewahl, Kombination der einzelnen Verfahren und auch Zeitpunkt des Therapiebeginns sind in der palliativen Situation offen. Die Wirksamkeit lokaler Verfahren sollte mit geeigneten Methoden überprüft werden. Hierfür liegen jedoch keine standardisierten Protokolle vor. Außerdem ist auf jeden Fall für eine adäquate Schmerztherapie Sorge zu tragen.

#### **Lokoregionäre Therapieverfahren**

Bei nicht kurativ operablen Patienten mit auf die Leber begrenztem Tumor können transarterielle Verfahren wie die TACE und/oder perkutane Verfahren wie die PEI durchgeführt werden. Für perkutane und transarterielle Verfahren ist ein Überlebensvorteil von behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Patienten durch randomisierte Studien nicht belegt. Patienten, die einer solchen Behandlung unterzogen werden, sollten daher kontrollierten Studien zugeführt werden. Weitere transarterielle Therapieverfahren werden zur Zeit erprobt.

Mit der PEI werden die günstigsten Ergebnisse bei Solitär Tumoren  $\leq 3$  cm erzielt. Vor allem bei kleinen Tumoren ( $\leq 3$  cm) und Leberzirrhose mit Child-Pugh-Stadium A wurde nach unkontrollierten Studien im Vergleich zu historischen Kontrollen ein Überlebensvorteil durch PEI-Behandlung gezeigt. Die Rezidivhäufigkeit nach PEI ist nach der Resektion vergleichbar. In der Regel wird 95%iger Alkohol unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle injiziert. Die injizierte Ethanolmenge, Zahl der Injektionen und Abstände zwischen den Injektionen sind nicht standardisiert.

Der TACE kann bei nicht operablem HCC und bei für die PEI nicht zugänglichem oder weniger geeignetem HCC (z. B.  $> 5$  cm,  $> 3$  Herde) durchgeführt werden. Kontraindikationen sind in der Regel eine vorbestehende Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C, die komplette Pfortaderthrombose und massiver Aszites. Die Zusammensetzung des Embolisats und die Applikationsart sind nicht standardisiert.

Der Wert anderer lokal destruierender Verfahren (laserinduzierte Thermotherapie, Radiofrequenz-, Kryotherapie u.a.) ist derzeit nicht abschließend beurteilbar. Diese Verfahren sollten nur im Rahmen klinischer Studien Anwendung finden.

#### **Systemische Therapieverfahren**

Die Bewertung der bisherigen Untersuchungen zur Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie und einer chemohormonellen Tumorthherapie (z. B. mit Tamoxifen, Octreotid) ist kontrovers. Jedenfalls besteht aber Übereinstimmung darüber, dass systemische Therapieverfahren möglichst innerhalb von Studien zur Anwendung kommen sollen.

## D 7.8 Nachsorge (2)

Der Wert einer strukturierten Tumornachsorge zur Rezidivfrüherkennung und Prognoseverbesserung ist bisher nicht belegt. Bei wenigen Patienten mit Rezidiven können eine Re-Resektion oder eine Lebertransplantation den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Aus diesem Grunde sollten als Minimalprogramm alle sechs Monate eine klinische Untersuchung, eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und eine Tumormarkerbestimmung (AFP) durchgeführt werden.

## D 7.9 Rehabilitation

Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen sollten so weit notwendig ausschließlich in besonders erfahrenen Tumornachsorgekliniken durchgeführt werden, die mit der speziellen somatischen, psychischen, sozialen oder beruflichen Rehabilitationsbedürftigkeit der Patienten vertraut sind.

Ziel der Rehabilitation ist die Sicherung und ggf. Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. Der Rehabilitationsbedarf ist äußerst variabel und abhängig von der Genese der Grunderkrankung, dem prätherapeutischen Status des Patienten, dem gewählten Therapieverfahren und dem posttherapeutischen Verlauf.

## Literatur

- 1 Creutzig U, Henze G (Hrsg) (1996) Diagnostische und therapeutische Standards in der Pädiatrischen Onkologie. Qualitätssicherung in der Onkologie 5.1. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- 2 Hermanek P, Junginger Th, Hossfeld DK, Müller R-P, Fölsch UR (1999) Nachsorge und Rehabilitation bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Dtsch Arztebl 96A: 2084–2088
- 3 Hirohashi S, Ishak KG, Kojiro M, Wanless LR, Theise ND et al (2000) Hepatocellular carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds) Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization. IARC Press, Lyon
- 4 UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren 5. Aufl Wittekind CH, Wagner G (Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

## Verfahren zur Konsensbildung

Erstellung durch eine Expertengruppe der Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebsgesellschaft:

Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO)

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO)

Arbeitsgemeinschaft für Radiologische Onkologie (ARO)

Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation und Nachsorge (ARNS)

#### **Mitglieder der Arbeitsgruppe waren**

*Prof. Dr. H.-D. Becker*, Tübingen (CAO), *Prof. Dr. F. Borchard*, Aschaffenburg (Pathologie), *Prof. Dr. M. Büchler*, Bern (CAO), *Prof. Dr. W. Dippold*, Mainz (DGVS), *Prof. Dr. V. Eckardt*, Wiesbaden (DGVS), *Prof. Dr. F.W. Eigler*, Essen (CAO), *Prof. Dr. H. Gabbert*, Düsseldorf (Pathologie), *Prof. Dr. G. Grabenbauer*, Erlangen (ARO), *Prof. Dr. P. Hermanek*, Erlangen (ISTO, Pathologie), *Prof. Dr. D.K. Hossfeld*, Hamburg (AIO), *Prof. Dr. Th. Junginger*, Mainz (CAO), *Dr. P. Kruck*, Bad Kreuznach (ARNS), *Prof. Dr. H. J. Meyer*, Solingen (CAO), *Prof. Dr. J. Müller*, Berlin (CAO), *Prof. Dr. R.-P. Müller*, Köln (ARO), *Prof. Dr. P. Neuhaus*, Berlin (CAO), *Frau Dr. F. Roelofsen*, Essen (CAO), *Prof. Dr. J. Scheele*, Jena (CAO), *Prof. Dr. W. Stock*, Düsseldorf (CAO)

#### **Beratend haben mitgewirkt**

*Prof. Dr. P. Helmich*, Düsseldorf (DEGAM)  
*Prof. Dr. Ch. Wittekind*, Leipzig (Pathologie)  
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)  
AK Supportive Maßnahmen der Deutschen Krebsgesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie  
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
Deutsche Röntgengesellschaft

#### **Aktualisierung 2001**

Die Leitlinie wurde vom Leitlinienkoordinator den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie folgenden Institutionen vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt.

#### **Arbeitsgemeinschaften**

AEK-P  
AIO  
ARO  
ARNS  
CAO  
AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie

#### **Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie  
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Röntgengesellschaft  
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh)

**Kooperierende Institutionen**

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)  
Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK)  
Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDS)

**Leitlinienkoordination**

*Prof. Dr. Th. Junginger*  
Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie  
der Johannes-Gutenberg-Universität  
Langenbeckstraße 1  
D-55101 Mainz

Erste Fassung: November 1998  
Zweite Fassung: November 1999

**Überarbeitete, aktualisierte Fassung: Oktober 2001**

Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2006

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie im Internet unter <http://www.krebsgesellschaft.de> bzw. unter <http://awmf.org/> veröffentlicht.