

Workshop

Beginn: 9.00 Uhr

Moderation: Prof. Dr. R. Porschen
Prof. Dr. I. Baca
Prof. Dr. W. Fischbach

Anhand von Übersichtsreferaten, Fallbesprechungen und pathohistologischen Demonstrationen werden folgende Themen vorgestellt und intensiv mit dem Auditorium diskutiert:

■ **Epidemiologie und Prävention des hepatozellulären Karzinoms**

Prof. Dr. med. W. Fischbach

■ **Sonographische Diagnostik von Lebertumoren**

Dr. med. H. P. Westkott

■ **Rolle der Radiologie in der Diagnostik von Lebertumoren**

Prof. Dr. med. H. H. Jend

■ **Endoskopische Diagnostik und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms**

PD Dr. med. R. Jakobs

■ **Pathologie der Lebertumoren**

Prof. Dr. med. K. Junker

■ **Cholangiozelluläres Karzinom und HCC: chirurgische Therapieoptionen**

Prof. Dr. med. J. Klempnauer

■ **Operative Therapie von Lebermetastasen**

Prof. Dr. med. I. Baca

Workshop

■ **Lokal-ablative Verfahren (Alkohol, Radiofrequenzhyperthermie) zur Behandlung von Lebertumoren**

Prof. Dr. med. R. Porschen

■ **Chemoembolisation als therapeutisches Konzept bei Lebertumoren**

Prof. Dr. med. A. Chavan

■ **Lokale Präzisionsstrahlentherapie intrahepatischer Tumore**

Prof. Dr. med. M. Flentje

■ **Palliative Chemotherapie des cholangiozellulären Karzinoms und des HCC**

Dr. med. A. Regnery

■ **Adjuvante und neoadjuvante Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms**

Prof. Dr. med. R. Porschen

■ Plenumdiskussion:

Optimierte Stufendiagnostik und -therapie von Lebertumoren inklusive Metastasen

Offene Fragen

■ **Ende:** circa 16.00 Uhr

Referenten

■ **Prof. Dr. med. I. Baca**

Chefarzt der Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie

■ **Prof. Dr. med. H. H. Jend**

Chefarzt der Radiologischen Klinik

■ **Prof. Dr. med. R. Porschen**

Chefarzt der Medizinischen Klinik

■ **Dr. med. A. Regnery**

Medizinische Klinik

Klinikum Bremen-Ost · Züricher Str. 40 · 28325 Bremen

■ **Prof. Dr. med. M. Flentje**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

Universitätsklinikum Würzburg

Joseph-Schneider-Str. 11 · 97080 Würzburg

■ **Prof. Dr. med. W. Fischbach**

Chefarzt der Med. Klinik II

Klinikum Aschaffenburg

Am Hasenkopf 1 · 63739 Aschaffenburg

■ **Dr. med. H. P. Westkott**

Klinik Innere Medizin I

Klinikum Hannover Siloah · Rosebeckstr. 15 · 30449 Hannover

■ **PD Dr. med. R. Jakobs**

Chefarzt der Klinik Innere Medizin II

Klinikum Wetzlar · Forsthausstr. 1 - 3 B · 35578 Wetzlar

■ **Prof. Dr. med. H. Junker**

Direktor des Instituts für Pathologie

Klinikum Bremen-Mitte · St.-Jürgen-Str. 1 · 28205 Bremen

■ **Prof. Dr. med. J. Klempnauer**

Direktor der Klinik für Visceral- und Transplantationschirurgie

Med. Hochschule Hannover

Karl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover

■ **Prof. Dr. med. A. Chavan**

Chefarzt des Instituts für Radiologie

Klinikum Oldenburg gGmbH

Dr.-Eden-Str. 10 · 26133 Oldenburg

Einladung

6. Bremer Workshop
„Gastrointestinale Onkologie“

Cholangiozelluläres Karzinom, hepato- zelluläres Karzinom und Lebermetastasen: Diagnostik und Therapie

Samstag, 04. Februar 2006
Klinikum Bremen Ost

Prof. Dr. med. R. Porschen
Klinik für Innere Medizin

Prof. Dr. med. I. Baca
Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft
Gastroenterologische Onkologie (AGO)
der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGVS),
der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.,
der Bremer Krebsgesellschaft und dem Tumorzentrum
der Bremer Krebsgesellschaft

Vorwort

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

zum 6. Workshop „**Gastrointestinale Onkologie**“ möchten wir Sie herzlich einladen. Die bisherigen positiven Rückmeldungen haben uns ermutigt, diese Workshopkonzeption mit praxisnaher Darstellung der aktuellen Standards in der Diagnostik und interdisziplinären Therapie einer Tumorentität fortzuführen.

Der diesjährige Workshop beschäftigt sich mit der **Diagnostik und Therapie der Lebertumoren**. Zur Einführung werden zu den jeweiligen Themen kurze Übersichtsreferate gehalten. Um den praxisnahen Charakter dieses Workshops zu betonen, werden der interdisziplinären Diskussion ausreichend Zeit eingeräumt und zusätzlich Fallbeispiele, pathohistologische Schnitte und Videodemonstrationen vorgestellt. Es ist ausdrücklich erwünscht, dass die Teilnehmer eigene Fallbeispiele mitbringen, die dann im Plenum diskutiert werden können.

Wir hoffen, dass dieser Kurs auf Ihr Interesse stößt und würden uns über Ihre Teilnahme sehr freuen. Bitte senden Sie die beigefügte Antwortkarte ausgefüllt und möglichst umgehend zurück. Da die Teilnehmerzahl begrenzt ist, erfolgt die Registrierung nach der Reihenfolge der Anmeldungen. Der Kostenbeitrag in Höhe von 35,- EUR ist zeitgleich mit der Anmeldung auf das Konto 1070 325 001 des Klinikums Bremen Ost bei der Bremer Landesbank (BLZ 290 500 00) unter Angabe des Stichwortes „Konto 37481/ Workshop Med. Klinik“ zu überweisen. Den Teilnehmern des Workshops wird eine umfangreiche Seminarmappe zur Verfügung gestellt.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und verbleiben
mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. R. Porschen

Prof. Dr. I. Baca

Hinweise

- Termin:** Samstag, den 4. Februar 2006
9.00 - 16.00 Uhr
- Veranstaltungs-
ort:** Klinikum Bremen Ost
Konferenzraum I
Züricher Str. 40 · 28325 Bremen
Tel.: (0421) 408 1302
- Auskunft:** Sekretariat Prof. Dr. R. Porschen
Klinikum Bremen Ost
Züricher Str. 40 · 28325 Bremen
Tel.: (0421) 408 22 21
Fax: (0421) 408 22 35
- Organisation:** Frau Dr. Ch. Englisch-Fritz, Dr. N. Knölke,
Dr. O. Müssig, OA Dr. A. Regnery
Medizinische Klinik
Klinikum Bremen Ost
- Teilnahme-
gebühr:** Überweisung auf das Konto 1070 325 001
des Klinikums Bremen Ost bei der Bremer
Landesbank (BLZ 290 500 00) Stichwort
„Konto 37481 / Workshop Med. Klinik“
Die Gebühr in Höhe von EUR 35,-
schließt ein:
- Kaffee und Erfrischungen
- gemeinsames Mittagessen in der Cafeteria
- Seminarunterlagen
- Da die Teilnehmeranzahl beschränkt ist,
erfolgt die Registrierung nach der
Reihenfolge der Anmeldungen.
- Teilnahme-
nachweis:** Dieses Symposium ist von der Ärztekammer
Bremen mit 8 Punkten und von der
Arbeitsgemeinschaft Internistische
Onkologie (AIO) mit 10 Punkten akkreditiert
- Anfahrt:** per PKW von auswärts:
Autobahn A 27, Ausfahrt Sebaldsbrück,
Richtung City/Tenever, nach circa 2,4 km
an der ESSO Tankstelle rechts in die
Osterholzer Landstr. abbiegen und der
Beschilderung folgen
per Bahn/Bus:
ab Bremen Hbf mit der Buslinie 25 Richtung
Nußhorn - Haltestelle Krankenhaus Ost

Die Veranstaltung wird freundlicherweise von den Firmen
**Aventis-Sanofi, Hoffmann - La Roche, Lilly, Medac,
Merck, Novartis** und **Pfizer** unterstützt.



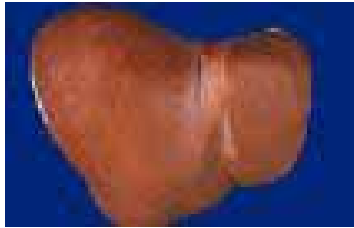
Epidemiologie und Prävention des Hepatozellulären Karzinoms

C.G. Dietrich, W. Fischbach

Med. Klinik II, Klinikum Aschaffenburg



Fortschreiten der entzündlichen Lebererkrankung



Gesunde Leber

Eisen ↑ HBV/HCV
 Alkohol ↓ Autoimmun
 Kupfer ↓ Insulinresistenz

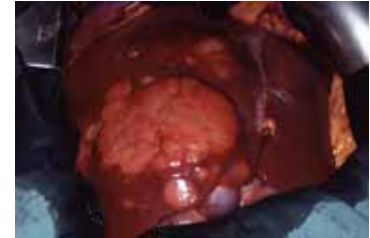


**Leberversfettung
 oder -schaden**

variabel

Leberkrebs

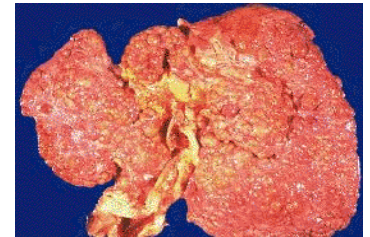
HBV/HCV ↑
 Eisen ↑
 Alkohol ↑



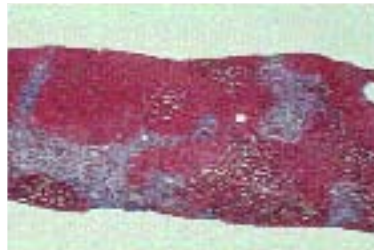
RR 35 - 120

Leberzirrhose

variabel



Leberentzündung und Vernarbung



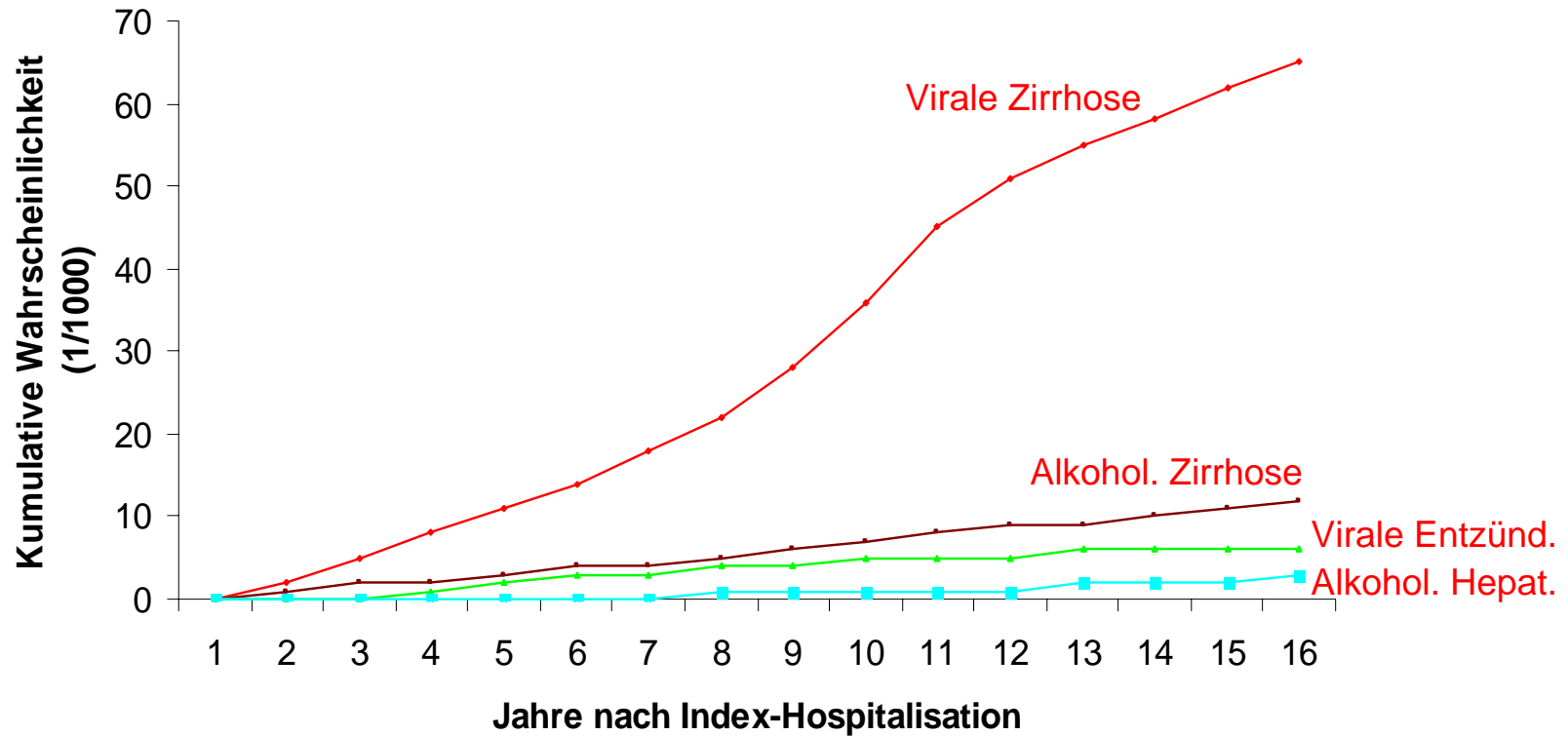
Epidemiologie des Hepatozellulären Karzinoms

- Das HCC repräsentiert 6 % aller menschlichen Tumoren
- 500.000 Fälle jedes Jahr weltweit
- 2 - 4-mal häufiger bei Männern als bei Frauen
- Tumorrangliste: Platz 5 (M) bzw. Platz 9 (F)
- Inzidenz = Mortalität (= schlechte Prognose)
- Inzidenz in Europa und den USA zunehmend

El Serag, N Engl J Med 1999

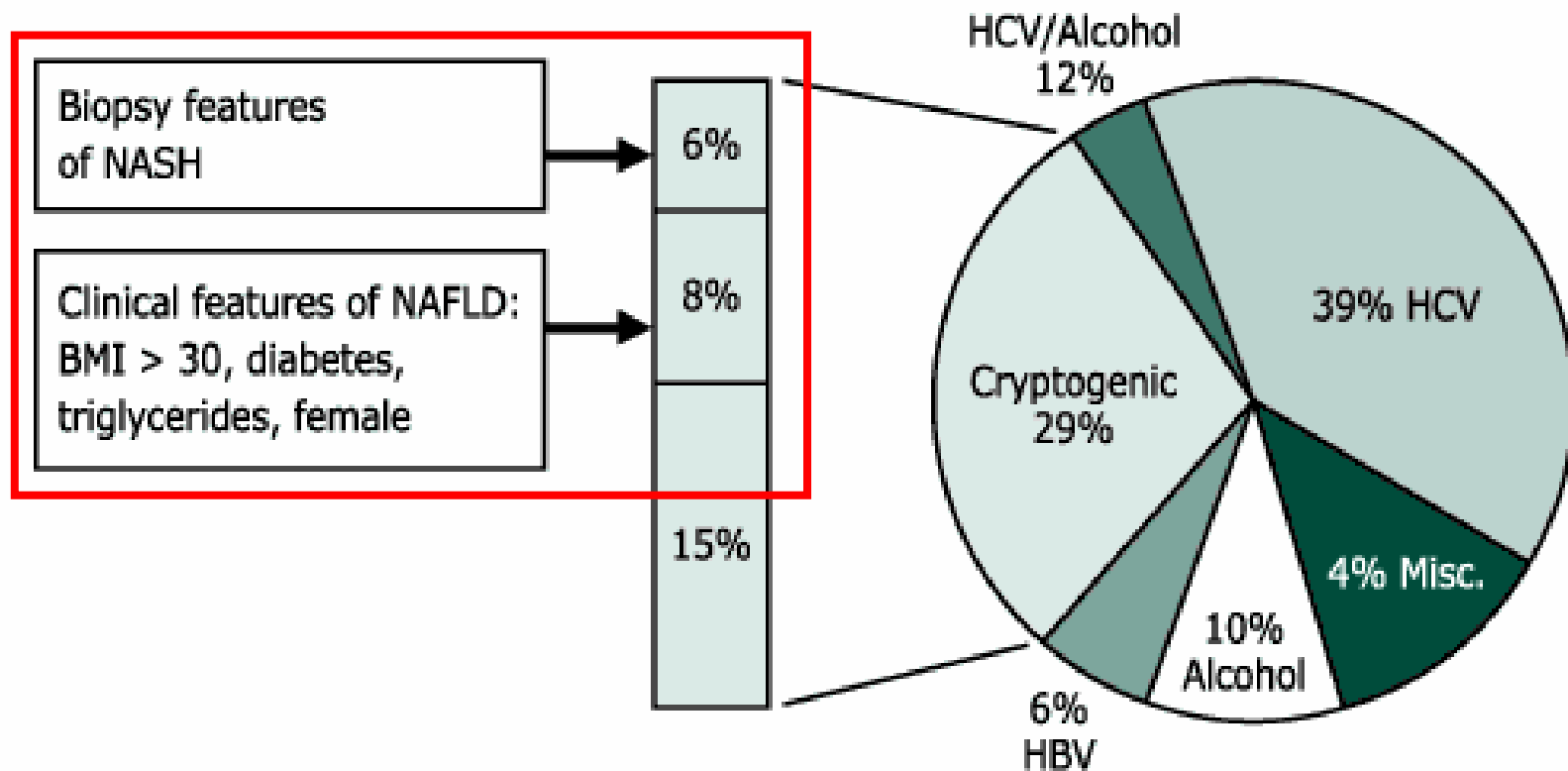
El Serag, J Clin Gastro 2002

Was ist wirklich relevant für die Hepatokarzinogenese ?



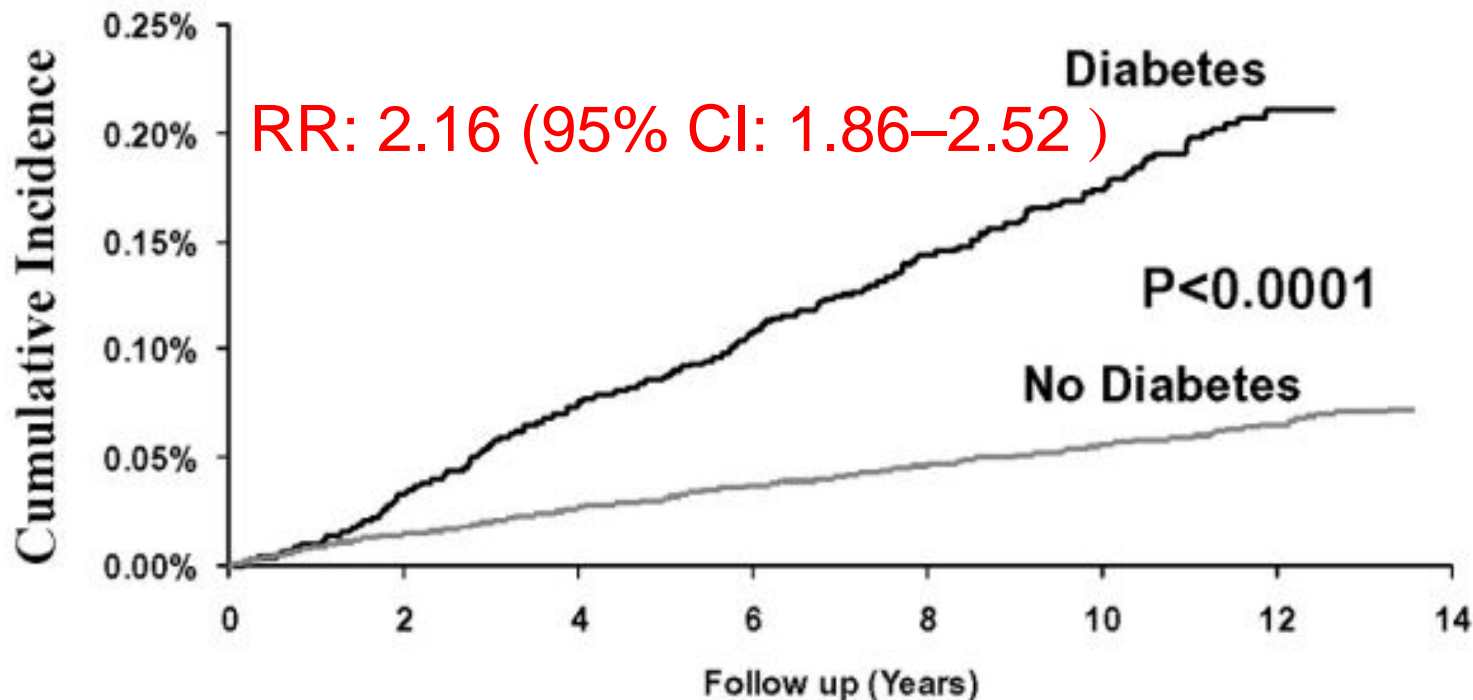
modifiziert nach Kuper et al., Hepatology 2001

Risikofaktoren des Hepatozellulären Karzinoms



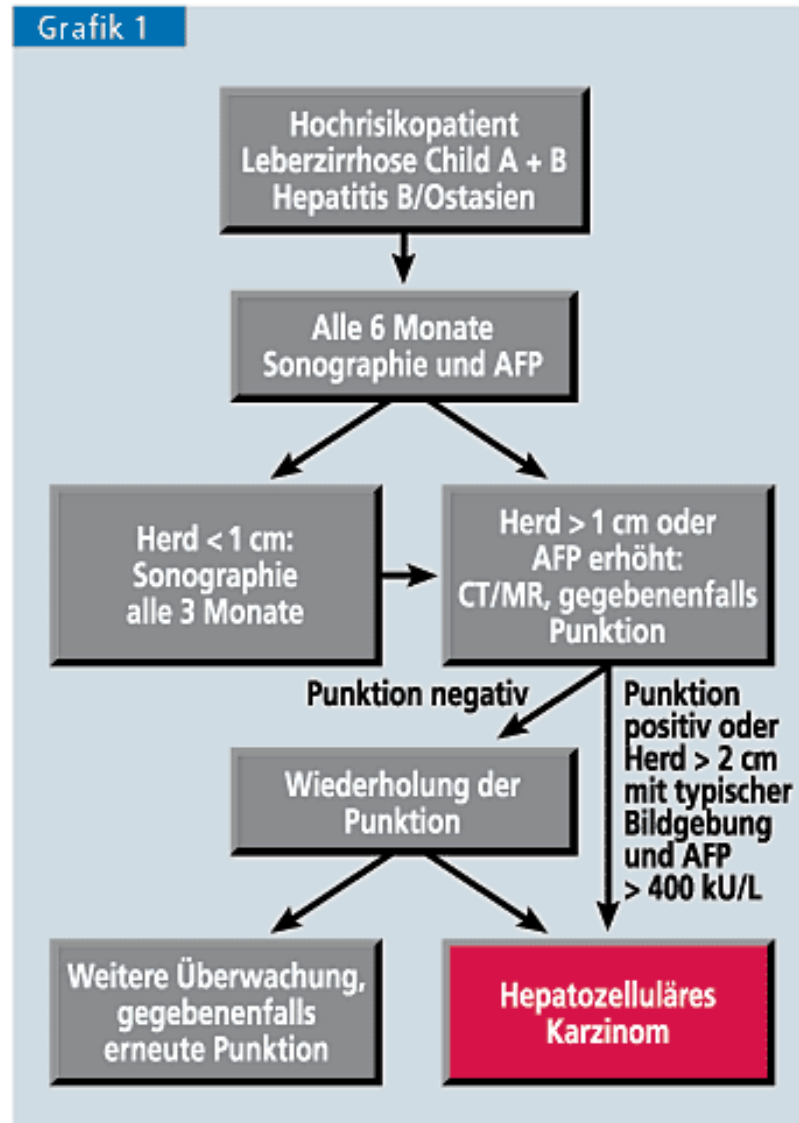
Diabetes als eigenständiger HCC-Risikofaktor

Entwicklung eines HCC bei einer Kohorte von >800.000 Veteranen in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes (**Lebererkrankung vor und während des ersten Jahres führte zum Ausschluß !**)



El Serag et al., Gastroenterology 2004

Grafik 1



Allgemein akzeptierte und international empfohlene Screeningstrategie (nach 11, 20). Das einzuschließende Risikokollektiv wird kontrovers diskutiert; selbst bei Beschränkung auf Patienten mit Child-A- und -B-Zirrhose sind die Daten zur Kosteneffizienz nicht eindeutig (2, 7, 14). AFP, Alpha-Fetoprotein

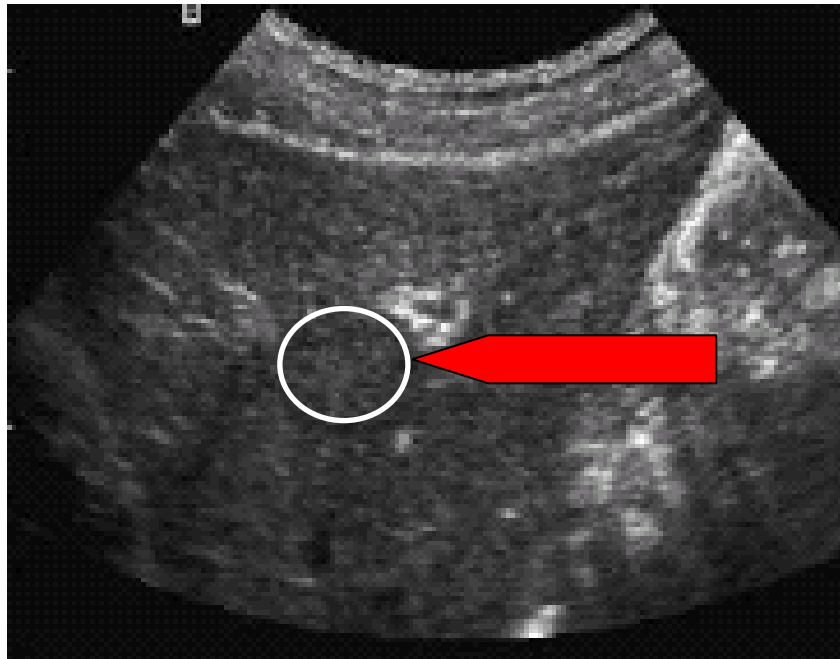
Daten in Dietrich et al., Dt. Ärztebl. 2003

HCC-Screening

Screening- und Diagnose-Algorithmus des Hepatozellulären Karzinoms

- Effizienz nicht nachgewiesen
- Risikokollektiv kontrovers
- Histologische Sicherung nicht immer erforderlich

Rolle des Kontrastmittel-gestützten HCC-Screenings



Verbesserung der diagnostischen Zuverlässigkeit (benigne vs. maligne) von 50 % auf **85 – 90 %** Quaia et al., Radiology 2004

95 % diagnostische Zuverlässigkeit (benigne vs. maligne) im HCC-Screening (und damit vergleichbar mit Spiral-CT)

Fracanzani et al., Hepatology 2001

Hepatitis B + C: Patientenberatung

Ziele der Beratung

- Ansteckungsverhütung
- Krankheitsprogression verhindern

Strategie

- Hepatitis-A-Impfung (B bei Hepatitis C)
- Alkoholkarenz
- Nikotinkarenz, Normalgewicht anstreben oder halten
- „Safer Sex“, isolierte Nutzung blutkontaminierter Gegenstände wie Zahnbürsten, Rasiermesser etc.
- Familien-, Sexualpartner screenen und ggf. impfen

Hepatitis B: Impfung

Impfung wichtigster Faktor zur Morbiditätsprophylaxe

- zum Zeitpunkt Monat 0 – 1 – 6
- Überprüfung der Response bei beruflich Exponierten
- Non-/Low-Responder nachimpfen (v.a. Adipöse, Raucher, Ältere)
- Erfolgreiche Impfung bei anti-HBs > 100 (10) IU
- Mindestens 10 Jahre Impfschutz (Titer-Kontrolle nicht erforderlich), wahrscheinlich sogar lebenslang (insbesondere bei Männern, initialen Respondern und nicht im Kindesalter Geimpften)

McMahon BJ, et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:333-341

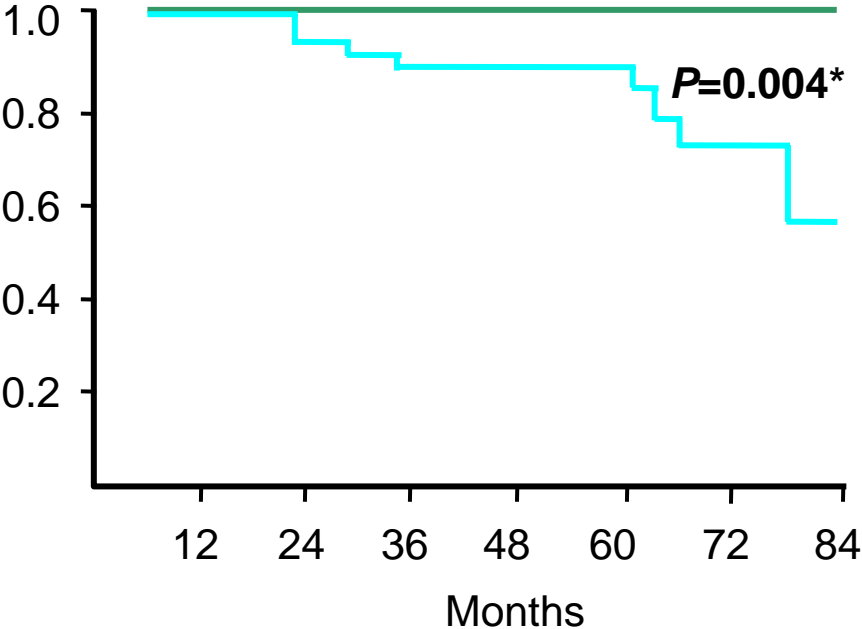
Hepatitis B: Postexpositionsprophylaxe

Innerhalb von 48 Stunden nach wahrscheinlicher HBV-Exposition

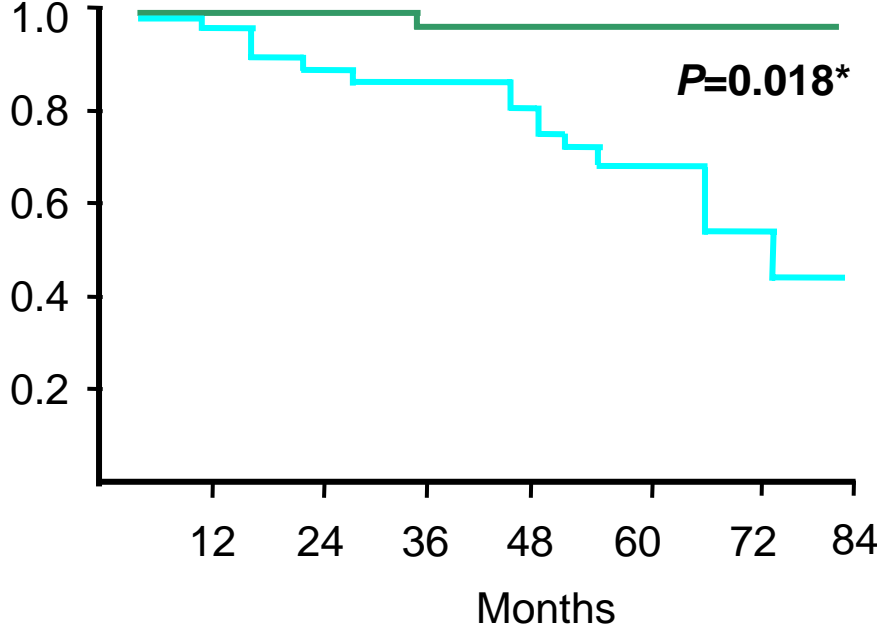
- möglichst primär Immunstatus ermitteln
- aktive Impfung initiieren
- HBIG-Gabe (Passivimpfung, bei den meisten Indikationen)
- Fortführen der aktiven Impfung
- Keine weitere Medikation

Bedeutung der HBe-Serokonversion

Proportion of patients surviving



Proportion of patients free of hepatic complications



— IFN α -treated WITH HBeAg clearance
— IFN α -treated WITHOUT HBeAg clearance

*According to the proportional hazards model



Bedeutung der HBe-Serokonversion

HCC-Inzidenz in Abhängigkeit des HBV-Serostatus

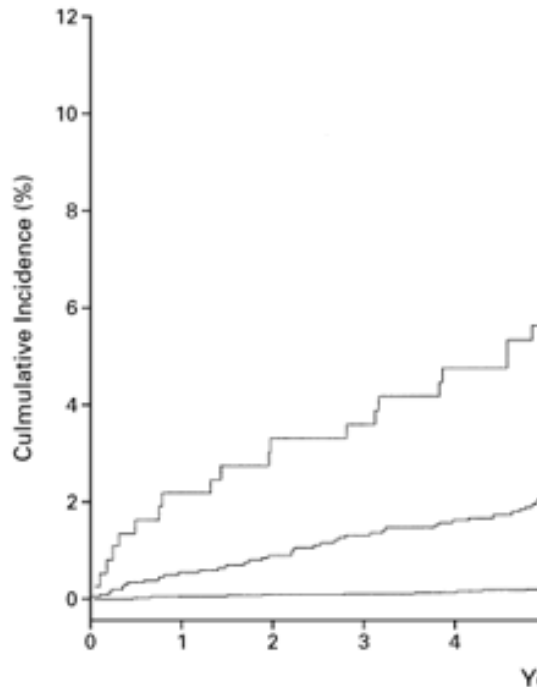


TABLE 1. ADJUSTED RELATIVE RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ACCORDING TO THE RESULTS OF HBV ANTIGEN TESTS AND SERUM ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT) LEVEL.*

HBsAg/HBeAg/ALT	PERSON-YR OF FOLLOW-UP	NO. OF MEN	NO. OF CASES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA	ADJUSTED RELATIVE RISK (95% CI)†
Negative/negative/normal	71,105	9129	23	1.0
Negative/negative/elevated	2,711	354	6	5.4 (2.2–13.8)‡
Positive/negative/normal	14,477	1867	42	10.3 (6.2–17.2)‡
Positive/negative/elevated	884	117	8	20.3 (12.9–66.4)‡
Positive/positive/normal	2,204	297	22	61.3 (33.5–124)‡
Positive/positive/elevated	514	70	10	109.0 (51.1–232.5)‡

*Data on alanine aminotransferase were not available for 59 men. A serum alanine aminotransferase level greater than or equal to 45 IU per liter was considered to be elevated. HBsAg denotes hepatitis B surface antigen, HBeAg hepatitis B e antigen, and CI confidence interval.

†The analysis was adjusted for age, the presence or absence of antibodies against hepatitis C virus, cigarette-smoking status, and use or nonuse of alcohol. P for trend <0.001.

‡P<0.001.

Einfluß der Nukleosidanaloga-Therapie auf den Progreß der HBV-Zirrhose

Randomized Controlled Trial of Lamivudine Treatment in Patients With HBV-Cirrhosis

	Lamivudine (n = 436)	Placebo (n = 215)	Hazard ratio (95% CI)	P
Overall disease progression	34(7.8%)	38(18%)	0.45(0.28–0.73)	0.001
Increase in CP score	15(3.4%)	19(8.8%)	0.45(0.22–0.90)	0.023
HCC	17(3.9%)	16(7.4%)	0.49(0.25–0.99)	0.047 ^a
Renal insufficiency	2(0.5%)	0	—	—
Bleeding varices	2(0.5%)	3(1.4%)	—	—

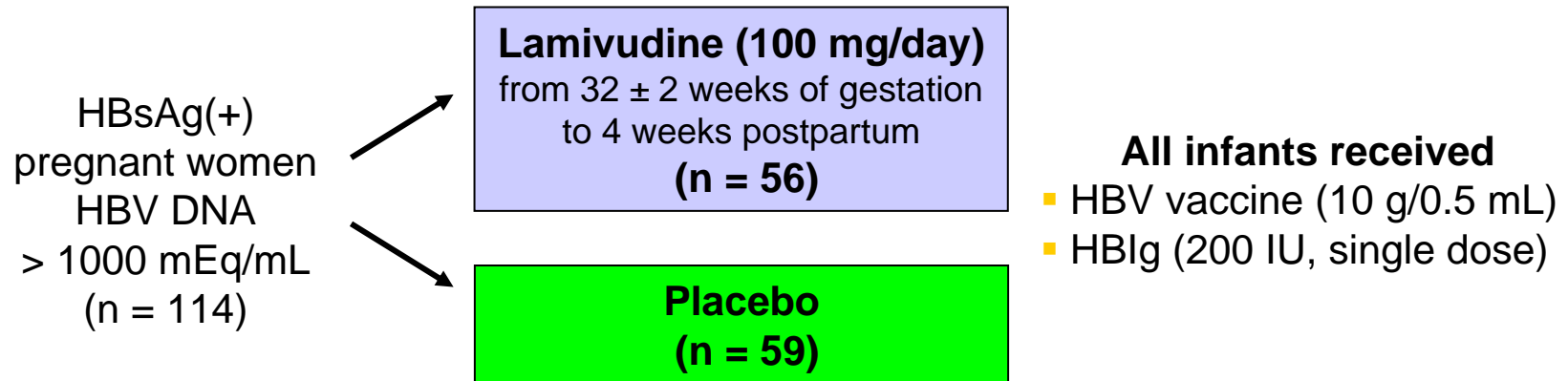
Adapted from data.²⁹

Liaw et al., Hepatology 2003

^aAfter exclusion of 5 HCC cases in year 1, HR = 0.47, p = 0.052

Lamivudin vermindert die vertikale Transmission

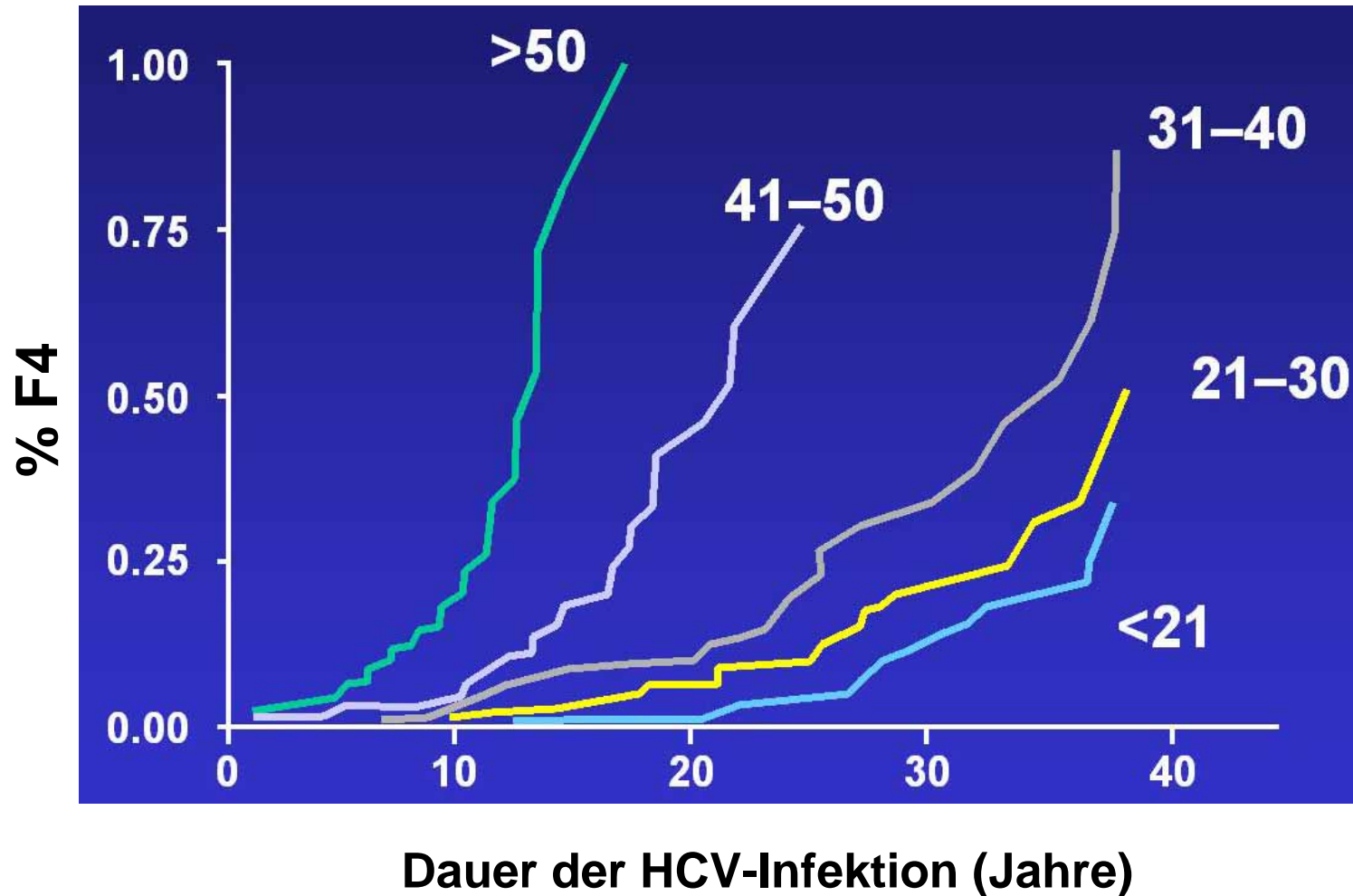
- First large-scale study to show that short-term lamivudine decreases mother-to-child transmission



Infant Status at 52 weeks	LAM (n = 56)	Placebo (n = 59)	P Value
HBsAg(+), %	18	39	.014
HBV DNA(+), %	20	46	.003

Xu W-M, et al. AASLD 2004. Abstract 246.

HCV-Progression in Abhängigkeit vom Infektionsalter



Poynard *J Hepatology* 2001

Einfluß der konv. Interferontherapie auf die HCV-HCC-Sequenz

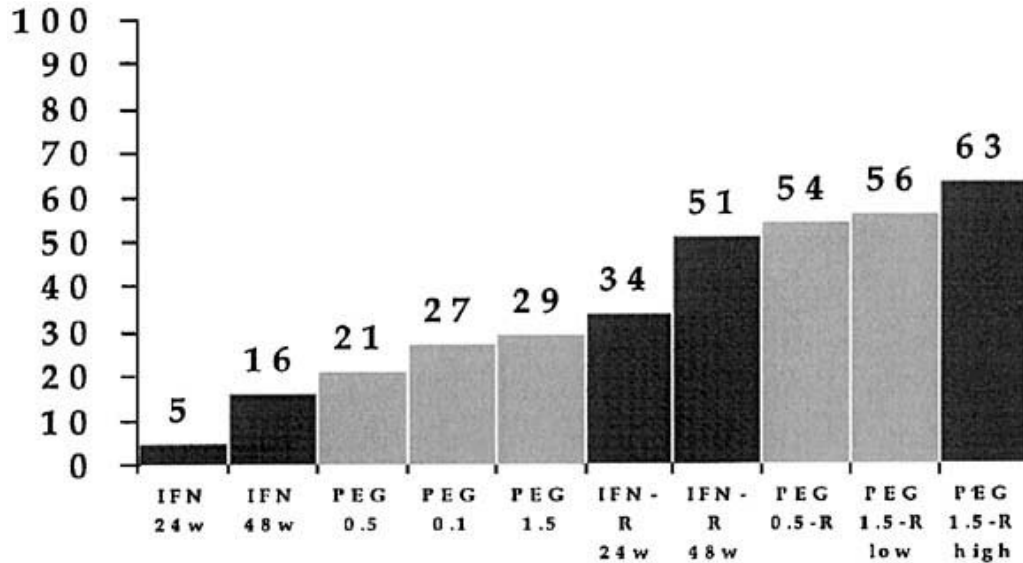
Studie	Design	HCC-Entwicklung bei IFN-Therapie	HCC-Entwicklung ohne IFN-Therapie	RR
Nishiguchi 1995	Kontroll., randomis.	2/45 (4 %)	17/45 (38 %)	0,12 (0,04-0,37)
Mazella 1996	Kontroll. ohne Random., prosp.	5/193 (3 %)	9/92 (10 %)	0,27 (0,09-0,71)
Fattovich 1997	Kontroll. ohne Random., prosp.	7/193 (4 %)	16/136 (12 %)	0,31 (0,14-0,69)
Bruno 1997	Kontroll. ohne Random., prosp.	6/82 (7 %)	14/65 (22 %)	0,34 (0,14-0,84)
Serfaty 1998	Kontroll. ohne Random., prosp.	-	-	0,15 (0,04-0,59)
IIHCSG 1998	Kontroll. ohne Random., retrospect.	21/232 (9 %)	48/259 (19 %)	0,49 (0,31-0,78)
Imai 1998	Kontroll. ohne Random., retrospect.	8/32 (25 %)	7/20 (35 %)	0,75 (0,32-1,83)
Benvegnu 1999	Kontroll. ohne Random., retrospect.	5/88 (5,6 %)	27/101 (26,7 %)	n.d.
Valla 1999	Kontroll., randomis.	5/45 (11 %)	6/39 (15 %)	0,83 (0,27-2,54)

Sustained viral response bei Hepatitis C mit/ohne Zirrhose

Patient Group	Interferon Alfa 2b (3 MU 3 times a week) and Ribavirin (1,000 or 1,200 mg/d)* (%)	Peginterferon alfa 2b (1.5→0.5 µg/kg/wk) and Ribavirin (1,000 or 1,200 mg/d) (%)	Peginterferon alfa 2b (1.5 µg/kg once weekly) and Ribavirin (800 mg/d) (%)
Cirrhosis or bridging fibrosis	41 (33-50) n = 132	43 (35-51) n = 146	44 (36-53) n = 136
No fibrosis or portal fibrosis only	49 (44-54) n = 336	51 (45-56) n = 345	57 (51-62) n = 333

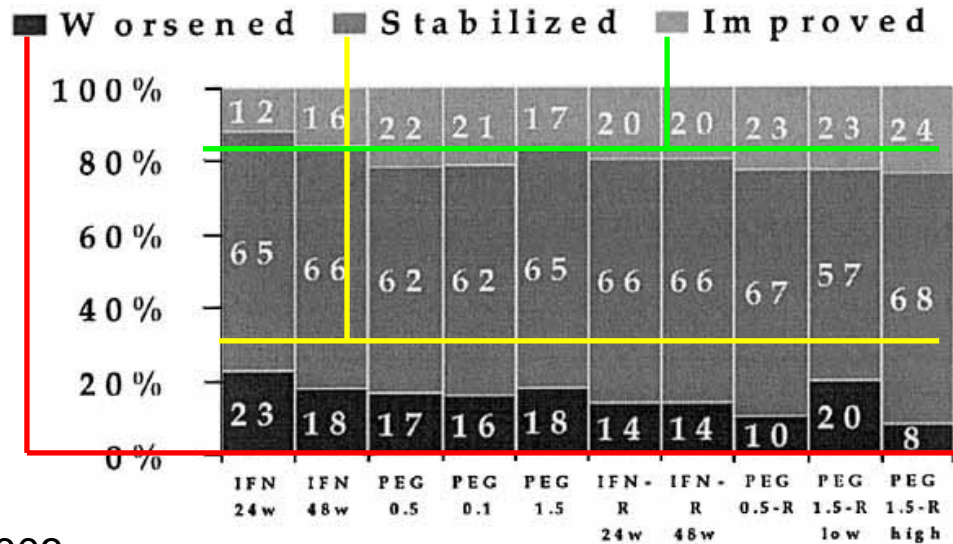
*Percent with SVR and 95% CI in parenthesis; n = total number in group. Data from Manns et al.⁴

Interferontherapie der Hepatitis C und der Leberzirrhose



Sustained viral response
der Therapiegenerationen

Veränderung der
Leberfibrose/-zirrhose
unter Therapie



92 %
„Ansprechen“

Zusammenfassung

- Die Inzidenz des HCC ist gegenwärtig weltweit zunehmend, in Europa i.W. auf dem Boden der HCV-Verbreitung
- Die Identifizierung weiterer Risikofaktoren sowie bessere Screeningmethoden sollten in Zukunft zur Früherkennung beitragen
- Neben der HBV-Impfung kommt der Verbesserung von Therapiestrategien viraler Hepatitiden eine Schlüsselbedeutung zu
- Auch ausgewählte zirrhotische Patienten sollten, nach Ausschöpfung viruseliminativer Maßnahmen, im Sinne einer HCC-Prävention behandelt werden (Interferon/Nukleosidanaloga)

Hans-Holger Jend:

Cholangiozelluläres Karzinom,
hepatozelluläres Karzinom und
Lebermetastasen:

**Rolle der Radiologie in der Diagnostik von
Lebertumoren**

Erscheinungsbild

diagnostische Kriterien

weitere Aufgaben der Bildgebung

Cholangiokarzinom

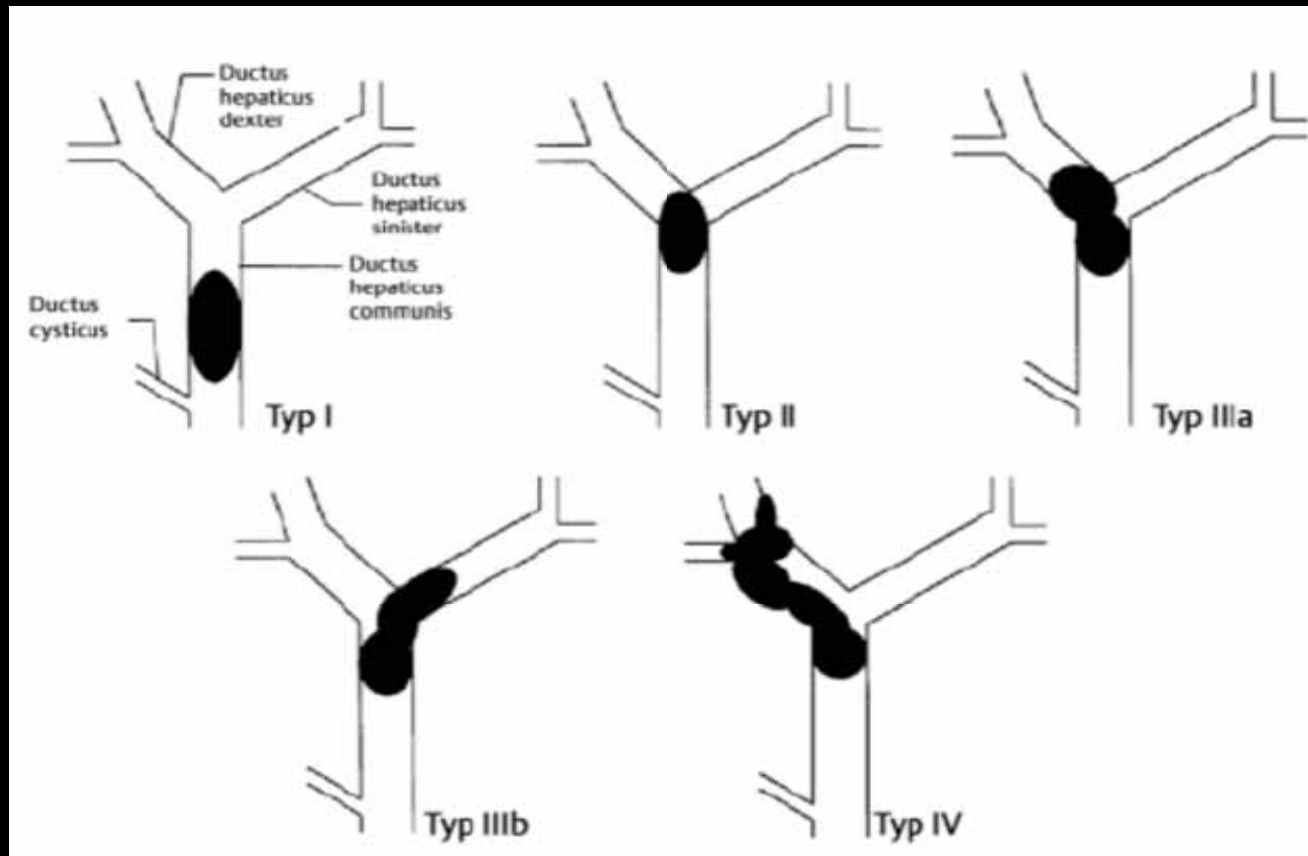
- extrahepatisch (DHC) 70%
 - intrahepatisch (hilär und peripher) 25%
 - intra- und extrahepatisch 5%
-

- raumfordernd (solitär / multifokal)
- periduktal-infiltrierend
- intraduktal



Stenosierende Gallenwegstumoren

Graduierung nach Bismuth und Corlette



raumforderndes peripheres Cholangio-Ca

makro- skopisch:

- solitär
- multifokal
- diffus
- Satellitenherde
- Fibrose

CT- und MR- Zeichen:

- irreguläre Konturen
- Satellitenherde
- distale Gangdilatation
- Randenhancement
- Enhancement von
peripher nach zentral in
Spätphase (Fibrose!)

periduktal-infiltratives Cholangio-Ca



- irreguläre Engstellung
- distale Erweiterung
- dist. 2. Bifurkation
- verzweigend

Intraduktales Cholangio-Ca

18% aller intrahepat. Cholangio-Ca; gute Prognose

- Gangerweiterung
- glatte Wände
- intraduktales Enhancement
- (distale *und* proximale Gänge erweitert)
- (ERC: Mucinausfluß)



Leberzellkarzinom (HCC)

- maligne Hepatozyten
- weltweit 5.-häufigstes Ca
- enge Korrelation mit
 - Zirrhose (80%)
 - Hepatitis B
 - Hepatitis C
 - anderen Faktoren:
Aflatoxin B1; Hämochromatose,
Tyrosinämie, α 1-ATM; anabole Steroide

Knoten in zirrhotischer Leber

Regeneratknoten

(Proliferation von Hepatozyten und umgebendem Stroma; gleicher Zelltyp wie im umgebenden Parenchym; je größer, desto eher Dysplasie möglich)



Dysplastischer Knoten

(dysplastische Hepatozyten ohne Malignitätszeichen; je größer, desto eher maligne, In 15-20% aller zirrhotischen Lebern)



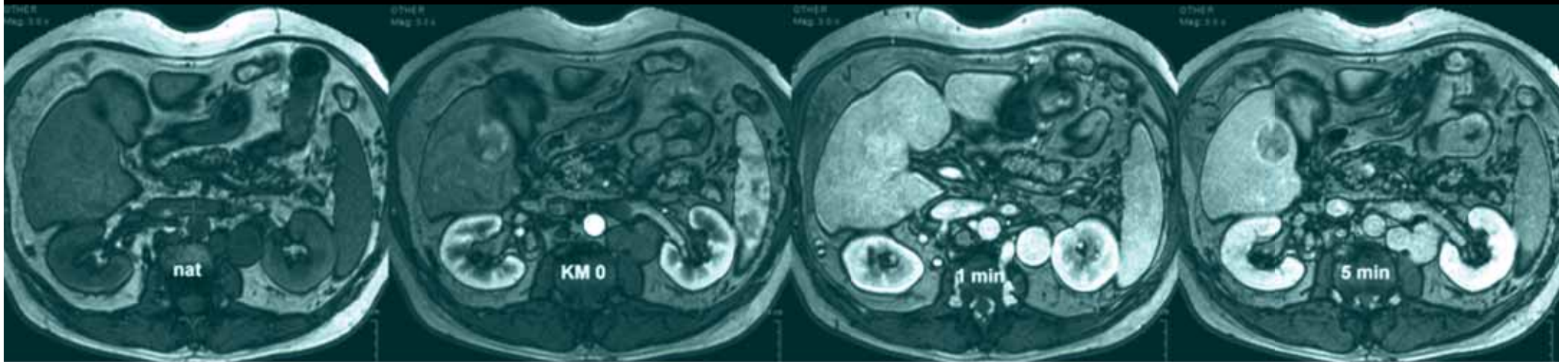
HCC

Abgrenzung eines „high grade dysplastic nodule“ von einem HCC ist subjektiv

Knoten in einer zirrhotischer Leber: MRT

	Nativ T1	Nativ T2	KM art. Phase
Regenerat-Knoten (noduläre Leber-Kontur)	→ / ↓	↓	→ / ↓
Dysplastischer Knoten	↑ / ↓	↓ / ⇨	⇨ / ↑
HCC	↑ / ↓ →	↑	↑

Leberzellkarzinom (HCC)



Leberzellkarzinom (HCC):

- signalarme Kapsel
- schnelle Kontrastierung
- abblassen in portal-venöser Phase
- heterogen hypervaskularisiert
(Mosaikmuster)

DD Cholangio-Ca / HCC

- **KM-Anreicherung:**
verzögert peripher nach zentral bei ICC
schnelle Kontrastierung spricht für HCC
heterogene Kontrastierung bei HCC
Randenhancement häufiger beim ICC
- **Tumorränder:**
irregulär, lobuliert beim ICC
Tumorkapsel beim HCC



HCC-Diagnostik MR

	Sensitivität	Spezifität
Krinsky 2001	55%	57%
Burrel 2003	76%	75%
Rode 2001	77%	86%
de Lédinghen 2002	61%	

TNM Staging HCC

T2: solitärer Tumor, 2cm oder weniger in größter Ausdehnung, mit Gefäßinvasion

oder multiple Tumoren, begrenzt auf einen Lappen, keiner mehr als 2cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßläsion

oder solitärer Tumor mehr als 2cm in größter Ausdehnung, ohne Gefäßinvasion

Leberzellkarzinom (HCC)



Entdeckung kleiner HCC-Herde

- klinisch bedeutsam, da Verdoppelungszeit bis zu 90 Tage kurz sein kann
- Wartezeit auf Transplantat bis zu 2 Jahre
- bei jährlichen Kontrollen könnte ein übersehenes 2cm HCC zum Diagnosezeitpunkt eine Transplantation ausschließen

Fibrolamelläres Leberkarzinom

- junge Patienten
- keine Leberzirrhose
- *in 2/3 abdom. Lymphome*
- *infiltrativ in Hilus und Gefäße*
- zentrale Narbe (*oft Kalk*)
- *Narbe oft hypointens (T2 ↑)*
- lobuliert
- arterielles Enhancement
- heterogenes Enhancement

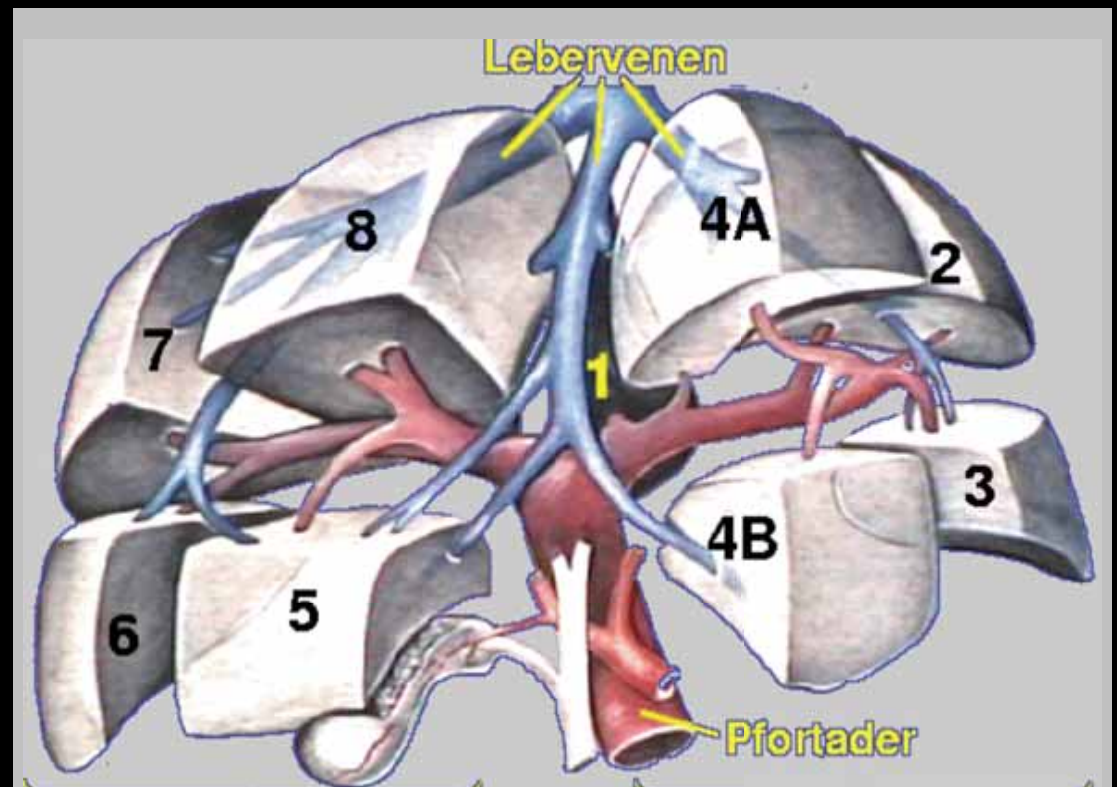
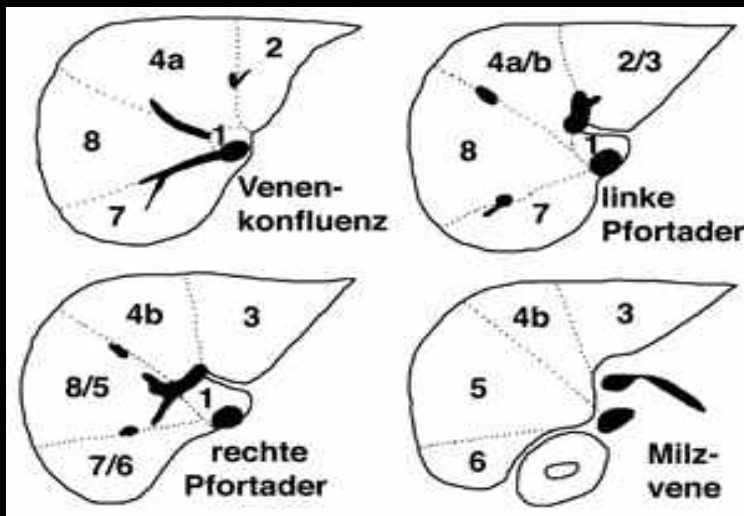
DD FNH

Aufgaben der Bildgebung beim HCC

- Diagnoseunterstützung
- Therapieplanung
 - Segmentzuordnung
 - Tumorlast
- Therapiekontrolle
 - auch im
 - Prätransplantationsintervall

Segmenteinteilung nach Couinaud (1957)

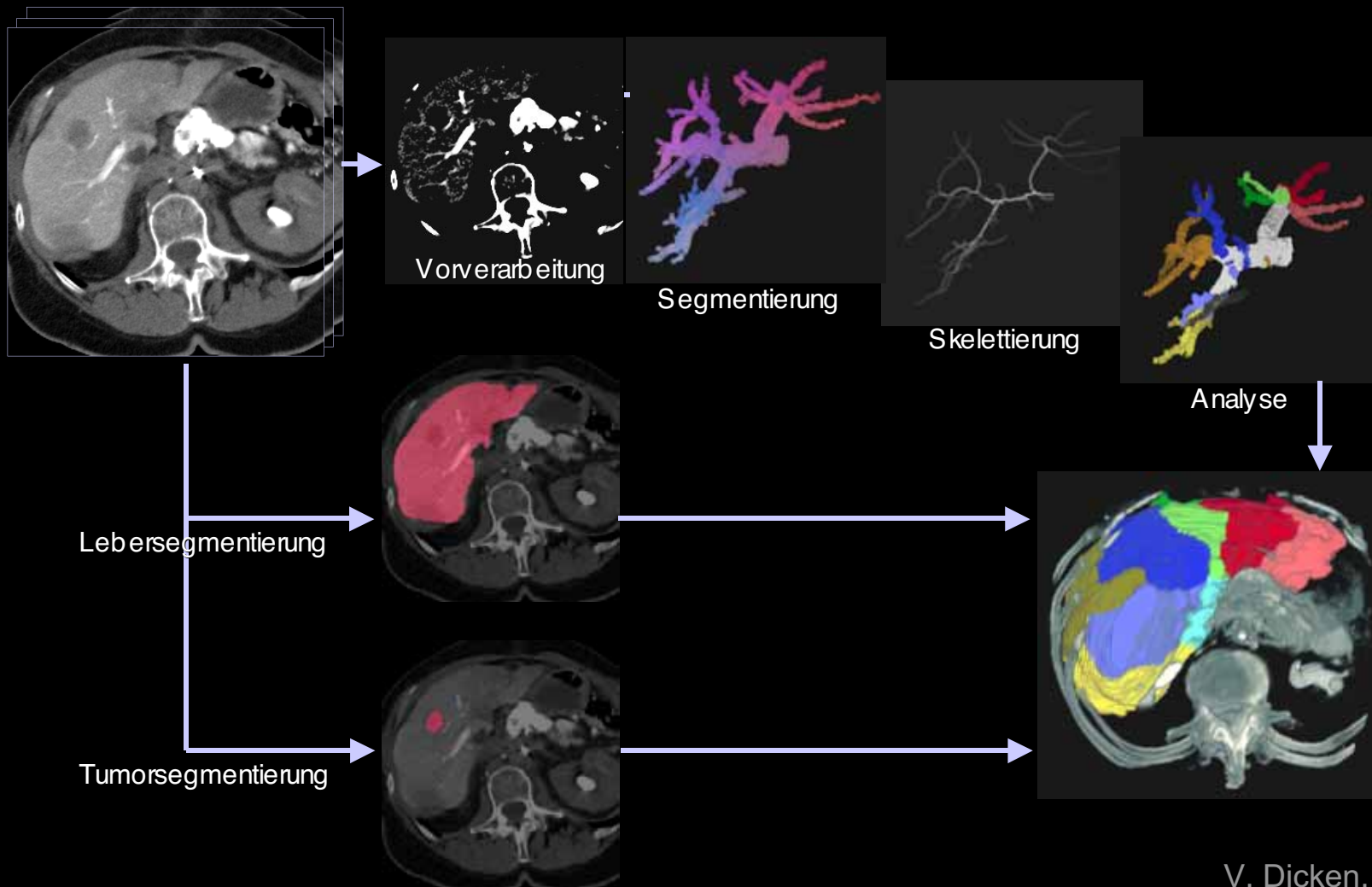
“Resektionsausmaß oder Resektabilität kann oft (in 20-30 %) nur intraoperativ entschieden werden”



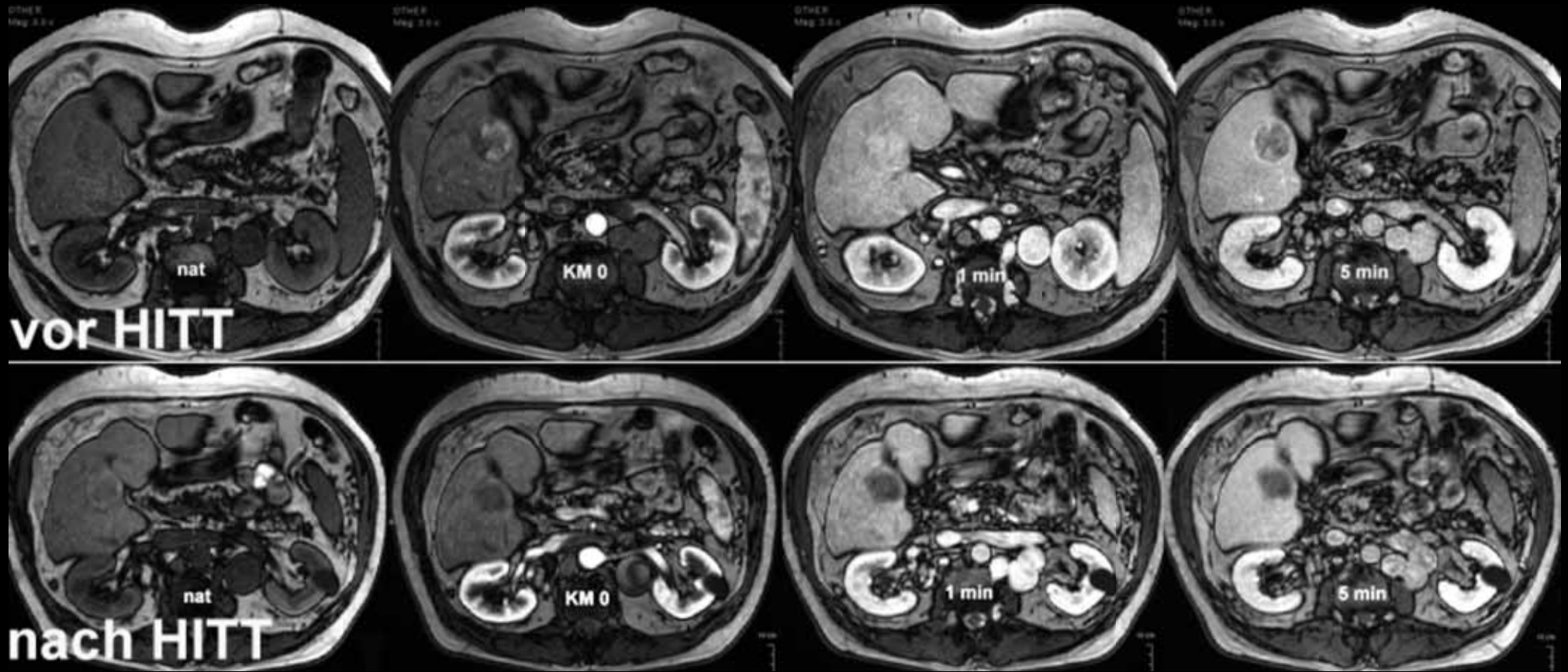
In 16% falsche Zuordnung
wegen anatomischer
Variationen

Rieker et al., Röfo 2000

Bildverarbeitung



Prätransplantationsintervall: Ablationskontrolle



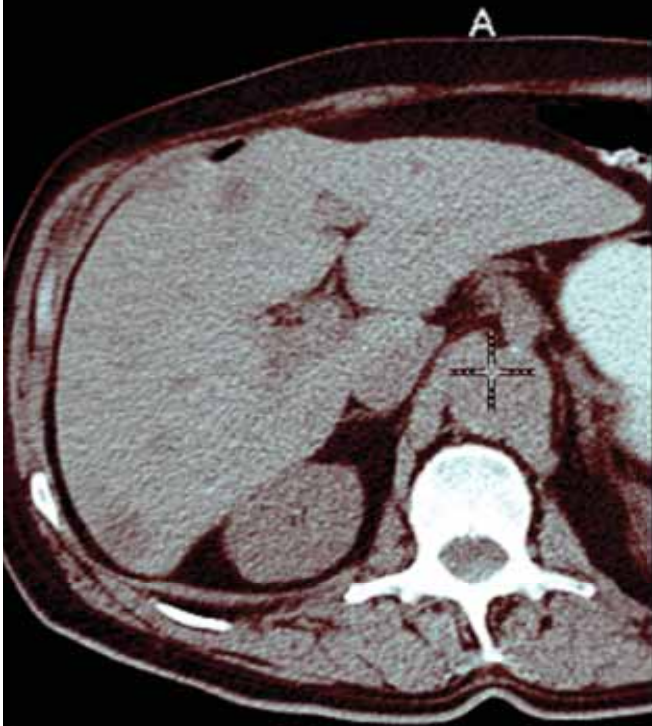
Lebermetastasen

- MET häufigste maligne Läsion der Leber
- Leber häufigster Metastasenort bei -
 - Kolon-Ca (42%),
 - Magen-Ca (23%),
 - Pankreas-Ca (21%),
 - Mamma-Ca (14%),
 - Bronchial-Ca (13%)

Lebermetastasen: Morphologie

- **zystisch** (muzin. Ovarial-Ca, Kolon-Ca, Sarkom, Melanom, Bronchial-Ca, Karzinoid)
- **mit Verkalkungen** (muzin. Ca aus Kolon, Rektum, Magen, Osteosarkom, mal. Melanom, Zystadeno-Ca des Ovars,...)
- **hämorrhagisch** (Kolon-Ca, SD-Ca, Mamma-Ca, Chorion-Ca, Melanom, Nierenzell-Ca)
- **hypervaskularisiert** (Nierenzell-Ca, Karzinoid, SD-Ca, Inselzelltumor, mal. Melanom, ...)
- **hypovaskularisiert** (Magen-Ca, Kolon-Ca, Pankreas-Ca, Bronchial-Ca, Mamma-Ca)

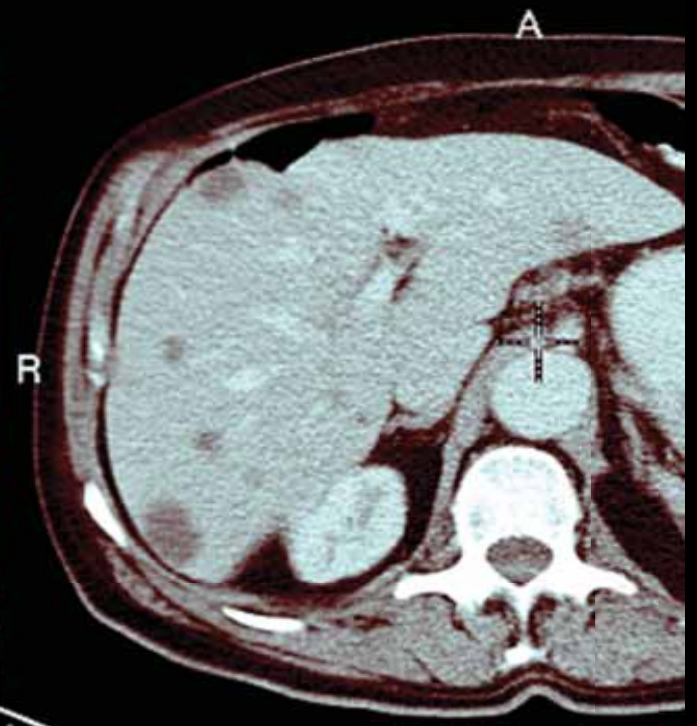
Lebermetastasen - CT



nativ



arteriell



portal-venös

MR KONTRASTMITTEL

Extrazelluläre KM

zB Gadolinium-DTPA (Gd-DTPA/-DOTA)

Retikuloendotheliale (RES) KM

zB Eisenoxid Partikel (IOP,SPIO,USPIO)

Hepatobiliäre KM

zB Mangan-DPDP (Mn-DPDP),Gd-BOPTA/-EOPTA

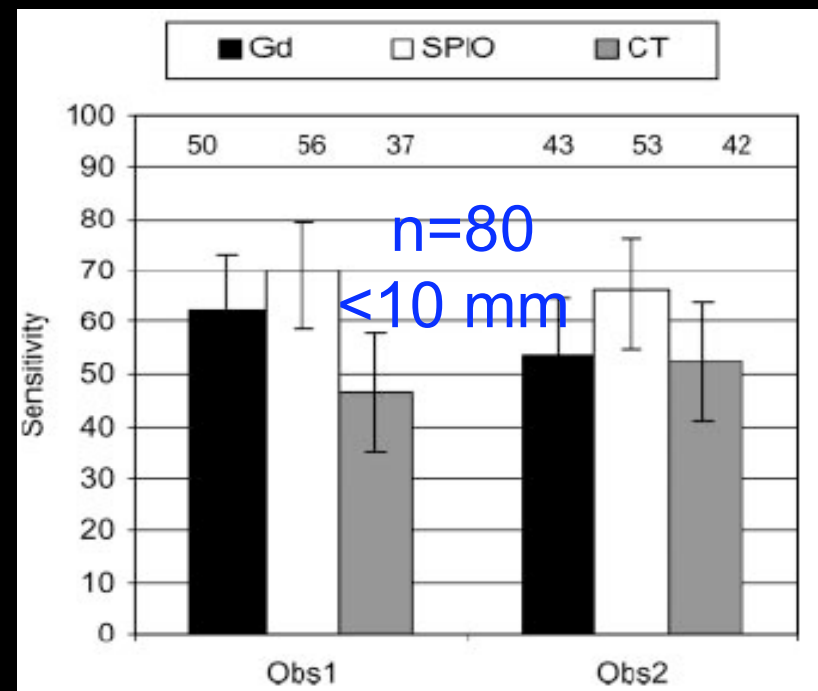
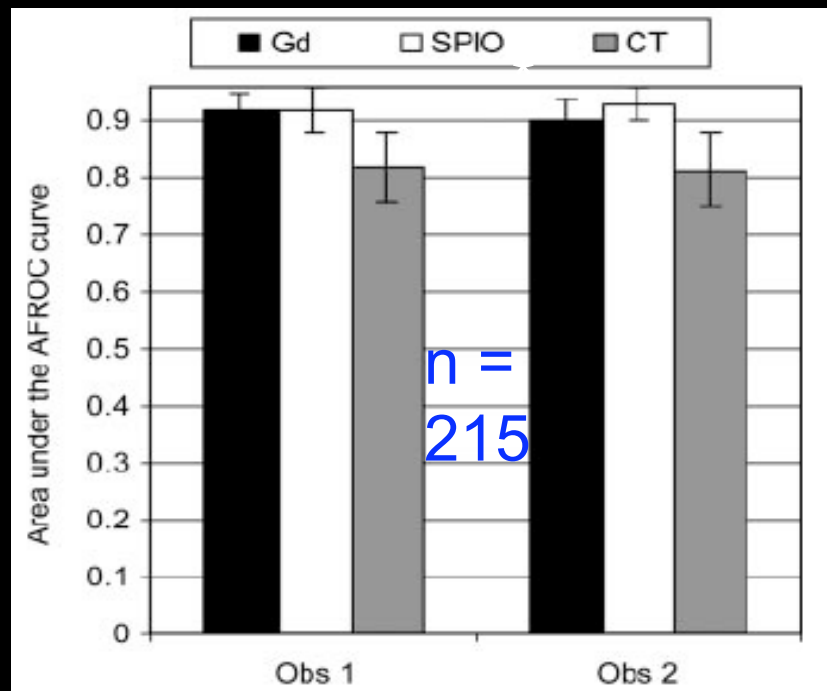
MR KONTRASTMITTEL

Anreicherung von Mn-DPDP in:

- Regeneratknoten
- FNH
- Adenom
- HCC

94% Treffsicherheit in der Mn-DPDP-MRT bei der Unterscheidung von hepatozellulären vs. nicht-hepatozellulären Raumforderungen

Gd-MR vs. SPIO-MR vs. MS-CT



58 Pat.; 215 Läsionen (80 <10mm); Vergleich mit intraoperativem Ultraschall oder histologischem Befund

Aufgabe der Bildgebung bei Lebermetastasen

- Diagnosefindung
- Therapiekontrolle
 - Tumorablation
 - Größenbestimmung

Therapieplanung und -kontrolle



vor



nach



RF-Ablation

Tumorvolumenbestimmung

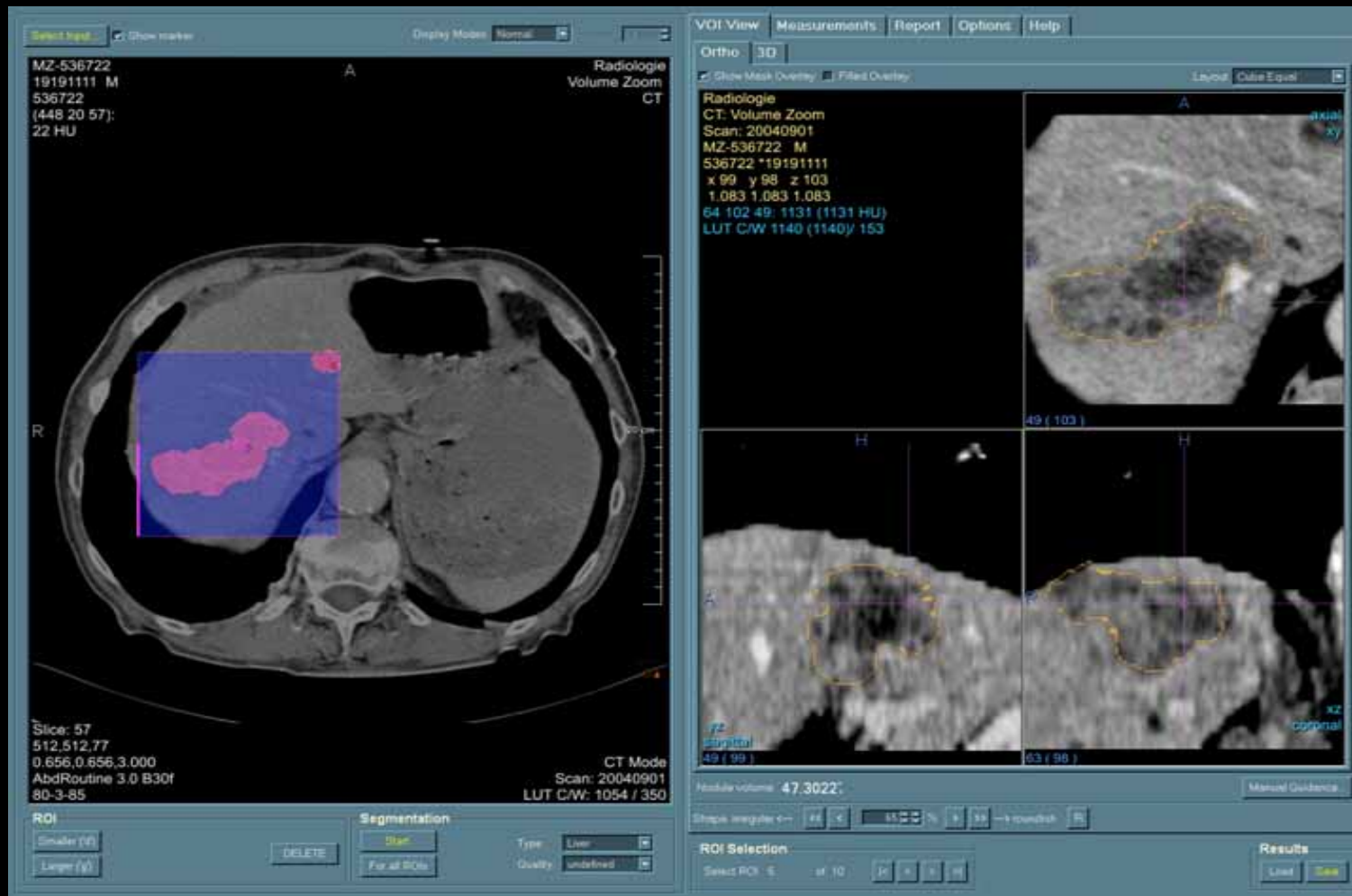
RECIST-Kriterien (1999):

→ z.B. größter Durchmesser der größten Läsion:
>+20% „progressive disease“
<-30% „partial response“

→ Läsionen haben sich um
<66% verkleinert oder um
>73% vergrößert,
bevor Therapieerfolg oder
-versagen festgestellt wird!

% Ø	Ø mm	mm ³	% Vol
120	 12	904	173
100	 10	523	100
70	 7	180	34

Tumorvolumenbestimmung



Zusammenfassung...

Morphologie

- ICC lobuliert, verästelt, polypoid
- dilatierte Gänge beim ICC
- HCC oft mit Kapsel
- HCC in Zirrhose
- lobuliert, zentrale Narbe: fibrolam. HCC
- zentrale Verkalkung beim fibrolam. HCC
- MET meist hypodens

Zusammenfassung...

KM-Dynamik

- ICC hypervaskularisiert
- ICC spät zentral anreichernd
- HCC hypervaskularisiert
- HCC mit Mosaikmuster
- HCC p-v ablassend
- MET hyper- oder hypodens
- Gd, SPIO, MnDPDP

Zusammenfassung

weitere Aufgaben:

- Visualisierung von Gefäßen und Gängen
- Segmentierung
- Therapiekontrolle bei Ablation
- Tumorlast und Therapiekontrolle

Endoskopische Diagnostik und Therapie des cholangiozellulären Karzinoms



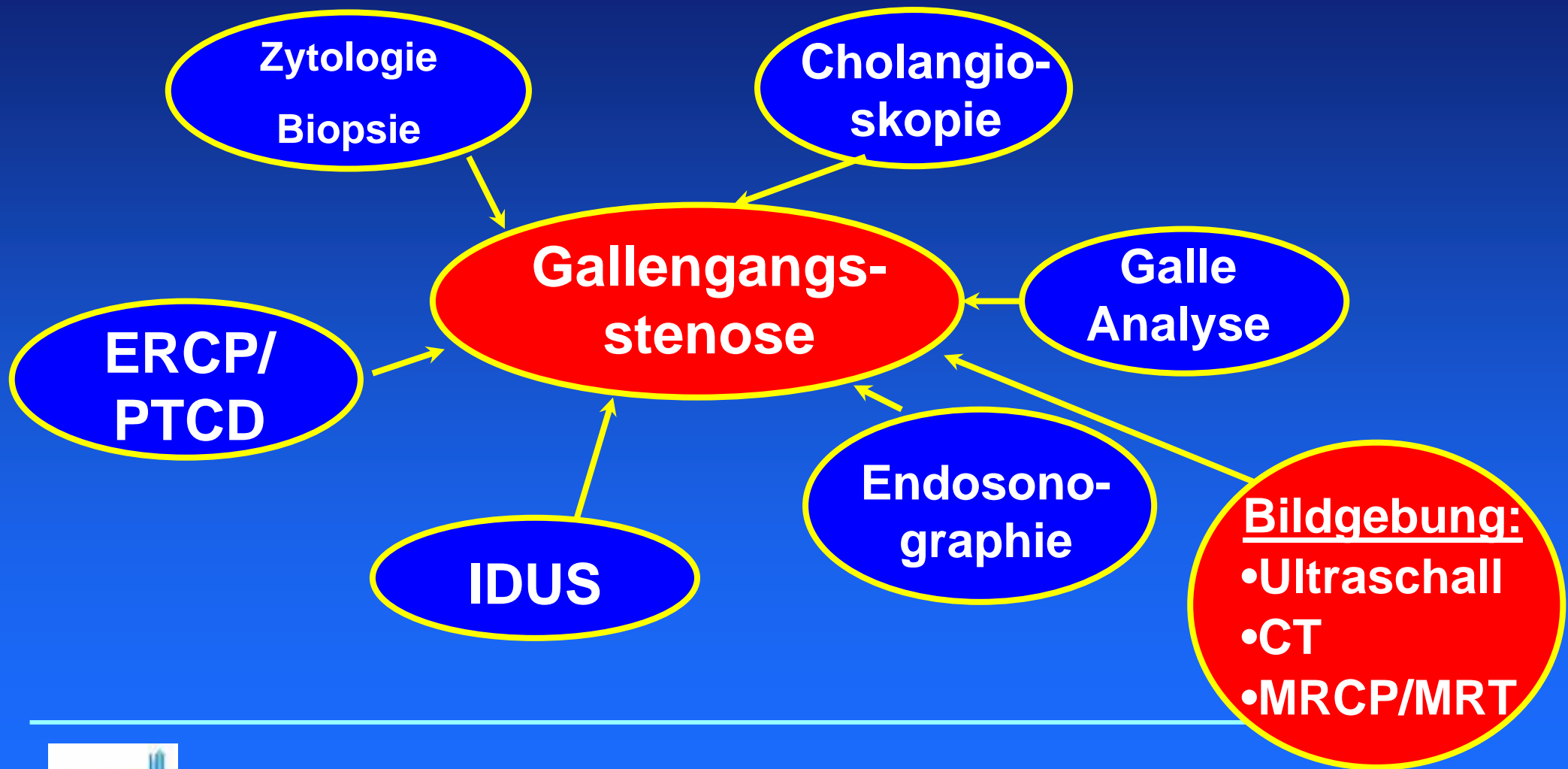
R. Jakobs

Med. Klinik II, Klinikum Wetzlar-Braunfels



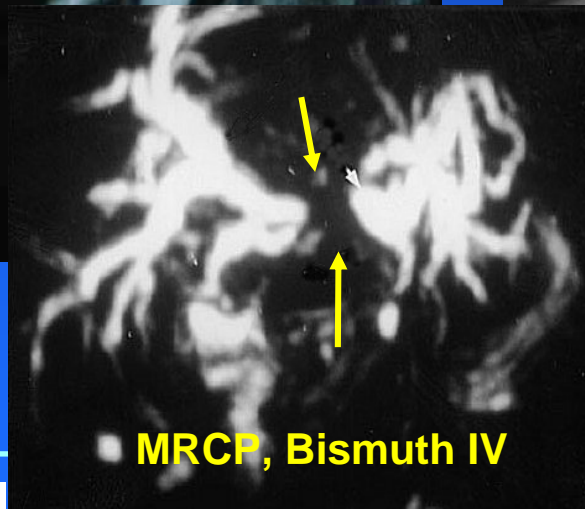
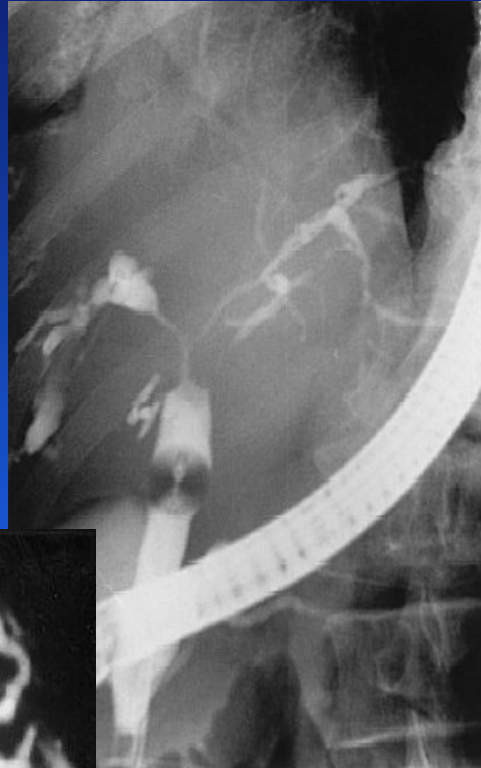
**6. Bremer Workshop Gastrointestinale Onkologie
Bremen, 04.02.2006**

Diagnostik des CCC



Diagnostik des CCC

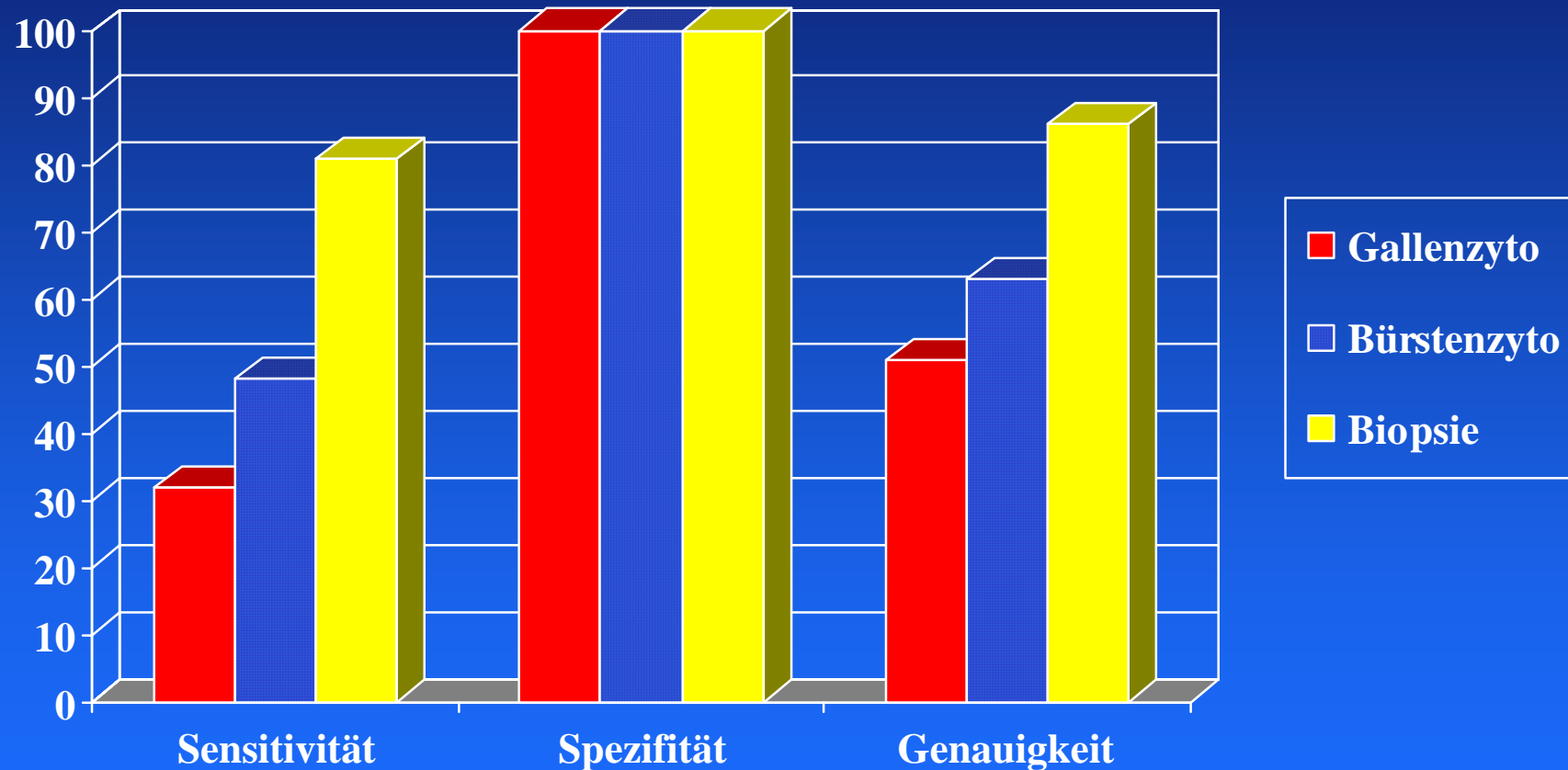
Stellenwert der ERCP



Kombination mit anderen Methoden! (IDUS, Biopsie, Zytologie, Cholangioskopie)

Unklare Gallengangsstenose

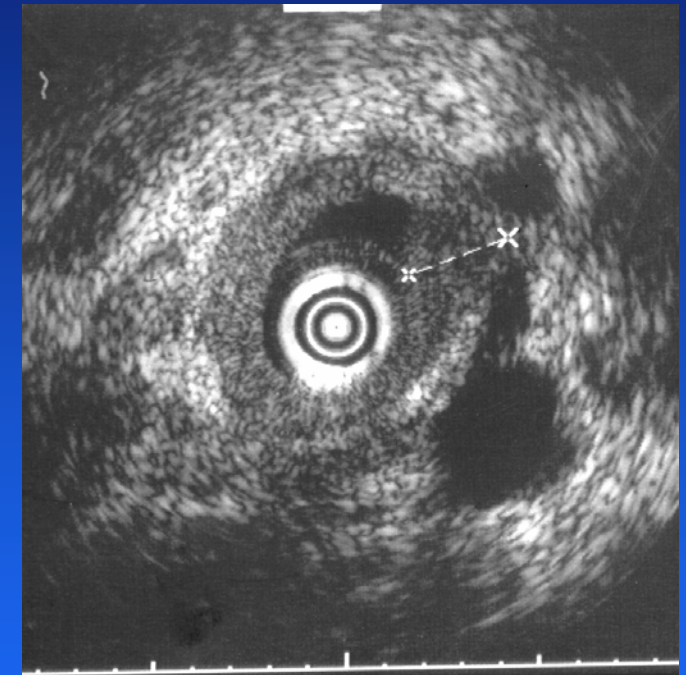
Einfluss der Probenentnahme (n=31)



Diagnostik des CCC IDUS



Minisonde; 20 MHz



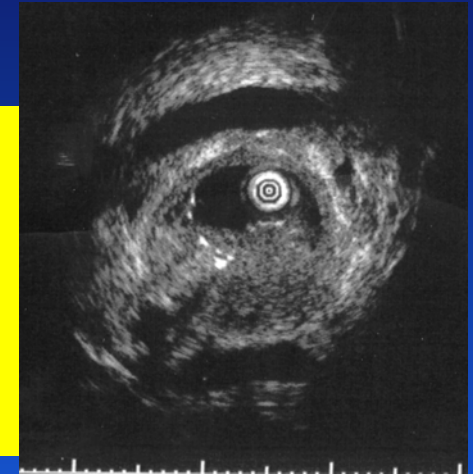
**kleines
Cholangiokarzinom**

KOMBINATION von GG- BIOPSIE & IDUS BEI BILIÄREN STENOSEN

o prospektive Studie, n = 62

Kriterien der Malignität bei IDUS:

- **Sessiler Tumor** (intraductal / outside bile duct) $p < 0,05$
- **Tumorgroße > 10 mm** $p < 0,001$
- **unterbrochene Wandstrukturen** $p < 0,05$



IDUS-Classification

Sensitivity of biopsy

Polypoid lesion 80 %

Intraductal sessile tumour 92 %

Sessile tumour outside bile duct } ~ 50%

Wall thickening }

Diagnostik des CCC

Intraduktale Sonographie

- Prospektive Studie, n = 60 pat. mit malignomverdächtigen Strikturen (mean age: 64 years)
- Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Strikturen (ERCP+tissue sampling vs. ERCP+tissue sampling+IDUS)

	Maligne	Benigne
ERCP+Gewebe	15/31 (48%)	29/29 (100%)
ERCP+Gewebe+IDUS	28/31 (90%)	27/29 (93%)



All patients	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ERC/tissue sampling	73.3%*	48.4%*	100%	100%	64%*
ERC/tissue sampling + IDUS	91.6%	90.3%	93.1%	93.3%	90%

IDUS BEI BILIÄREN STENOSEN

- eigene Serie (Ludwigshafen): n=77 -

- unklare Gallengangsstenose
- medianes Alter: 63.5 yrs.
- Nachweis der Dignität : Histologie / OP oder follow-up

Resultate:



■ Sensitivität	90%
■ Spezifität	78%
■ PPV	82%
■ NPV	88%
■ Accuracy	84%

ZYTOLOGIE aus ENDOPROTHESEN - Cholangiokarzinom -

Sensitivität für Malignität

Foutch, 1991	36%
Wiersema, 1992	79%
Davidson, 1992	25%
Pescatore, 1995	44%
Own, 2001	27%



→ nur begrenzte Zusatzinfo (aber wenig Aufwand)

CHOLANGIOSKOPIE: GG-Karzinom

Typisches endoskopisches Bild?



nodular mass



papillary type



infiltrative type



Vergleich: narbige stenosen

CHOLANGIOSKOPIE

Tumorgefäße: Typisch für Malignome?

- n = 63 pat. mit Gallengangsstenose
- Resultate der Cholangioskopie im Vgl. zu perkutaner PTC-gesteuerter Biopsie & Resektion (41 maligne, 22 benigne)

	Biopsie	Tumorgefäße	Tu-Gefäß + Biopsie
Sensitivität	80%	61%	96%*
Specificität	100%	100%	100%
PPV	100%	100%	100%
NPV	72%	57%	91%*

* Significant increase compared to biopsy / tumor vessel alone



Intraduktaler Ultraschall vs. Perkutane Cholangioskopie/ Biopsie /Zytologie

➤ Typ. Befunde für maligne Tumoren:

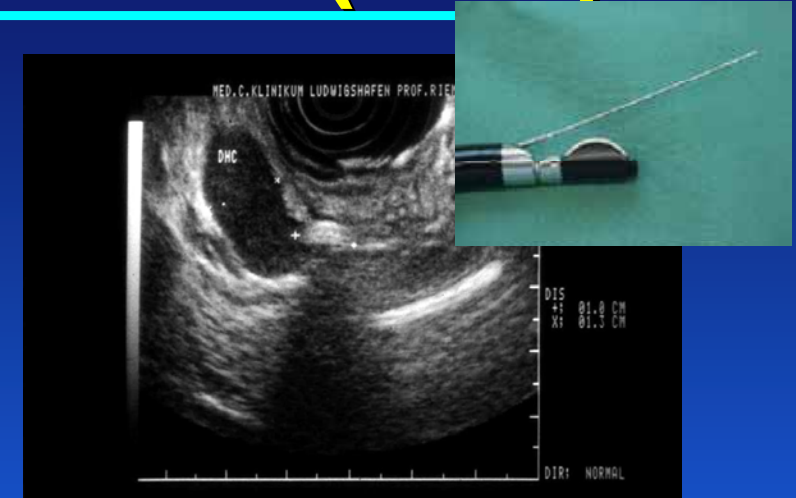
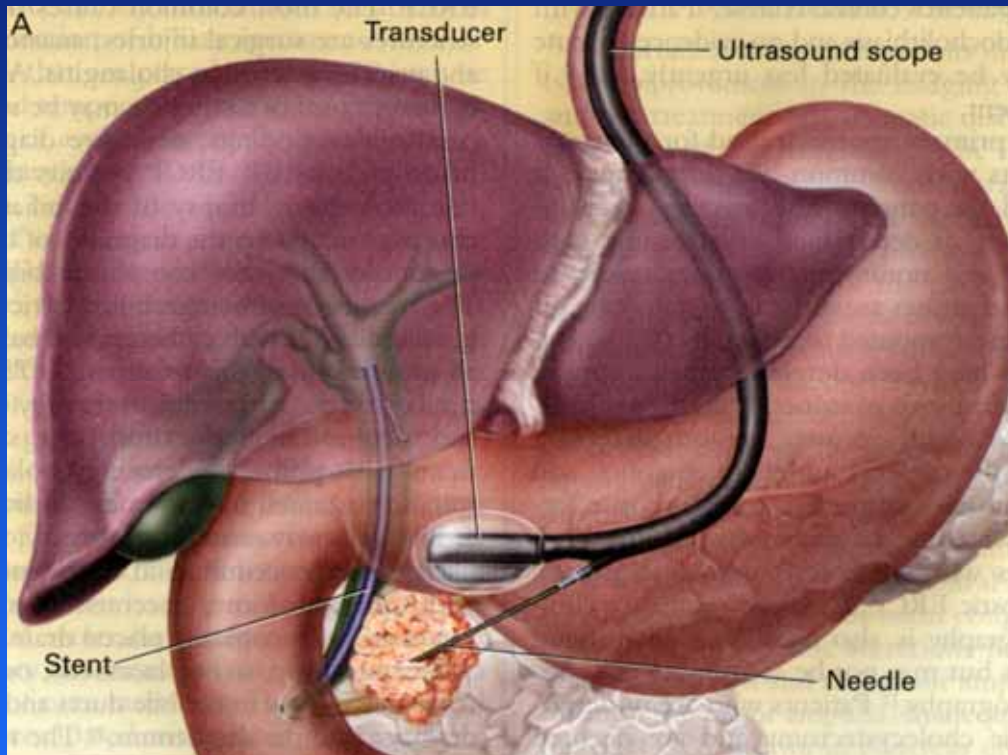
- Sessile Tumoren vs. lokale Wandverdickung (p <0,001)
- Tumor >8mm vs. < 8mm (p<0,001)

Kombination von IDUS + PTCS (mit Biopsie):
100% Sensitivität für maligne Stenose

PTCD genauestes Verfahren zur lokalen Tu-
Ausdehnung (Otto; Z Gastroenterol 2003)

Diagnostik des CCC

ENDOSCOPIC ULTRASOUND (EUS)



- hohe Auflösung
- beste Aussage: distaler DHC
- Biopsie möglich
- Problem: Hilusregion; intra-hepatisch

Konventionelle Endosonographie vs. IDUS

Präoperative Diagnose unklarer Gallengangstenosen

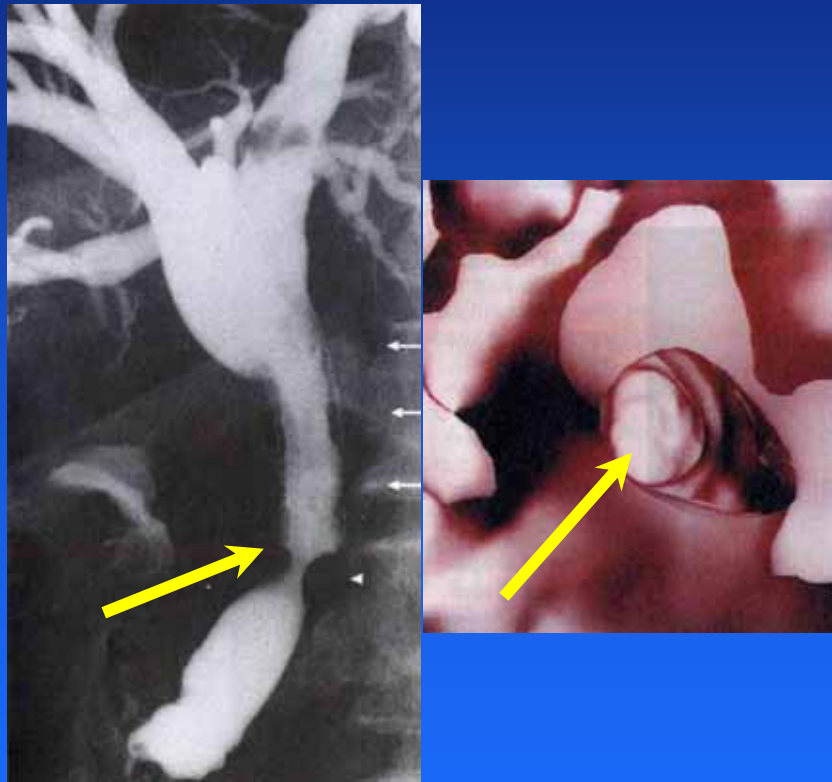
EUS hat....

- ✓ geringere Sensitivität für GG-Stenosen (75,6% vs. 91,1%)
- ✓ geringere Spezifität (75% vs. 80%)
- ✓ geringere Genauigkeit im T-Staging von Gallengangskarzinomen
- ✓ **Vorteil der EUS:** Histologie möglich

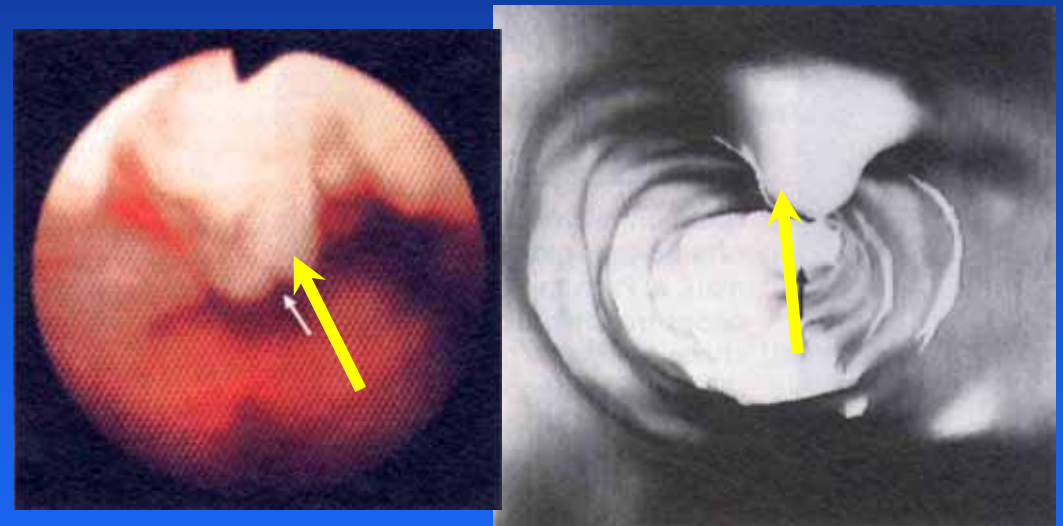
Diagnosis: Perspectives

Virtual CT-Cholangioscopy?

Bile duct stenosis



Bile duct polyp



Cholangiokarzinom

Kriterien der Nicht-Resektabilität

➤ Patienten- Faktoren:

- allgemeininternistisch; Leberzirrhose

➤ Lokale Tumor-bedingte Faktoren:

- bilaterale Tumorausdehnung bis in die Leberäste 2. Ordnung
- kontralaterale Leberatrophie oder Pfortaderummauerung

➤ Metastasen:

- N2 Lymphknoten, Lunge Leber, Peritonealkarzinose

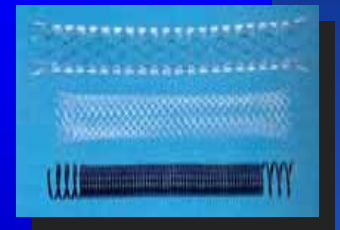
Gallengangskarzinom

ENDOSKOPISCHE THERAPIEOPTIONEN

✓ Interventionell-endoskopisch/radiolog. Behandlung

> transpapilläre Drainage

> perkutan-transhepatische Drainage



✓ Neue Technologien:

> Photodynamische Therapie (PDT)

✓ Brachytherapie , Chemotherapie ..

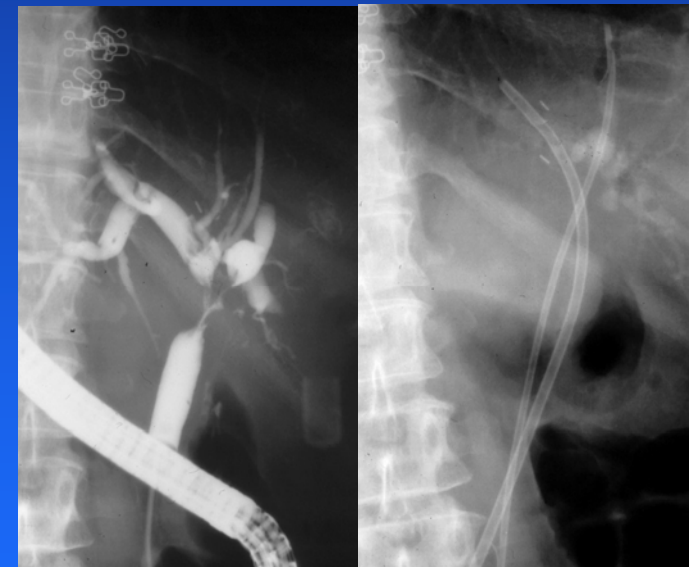
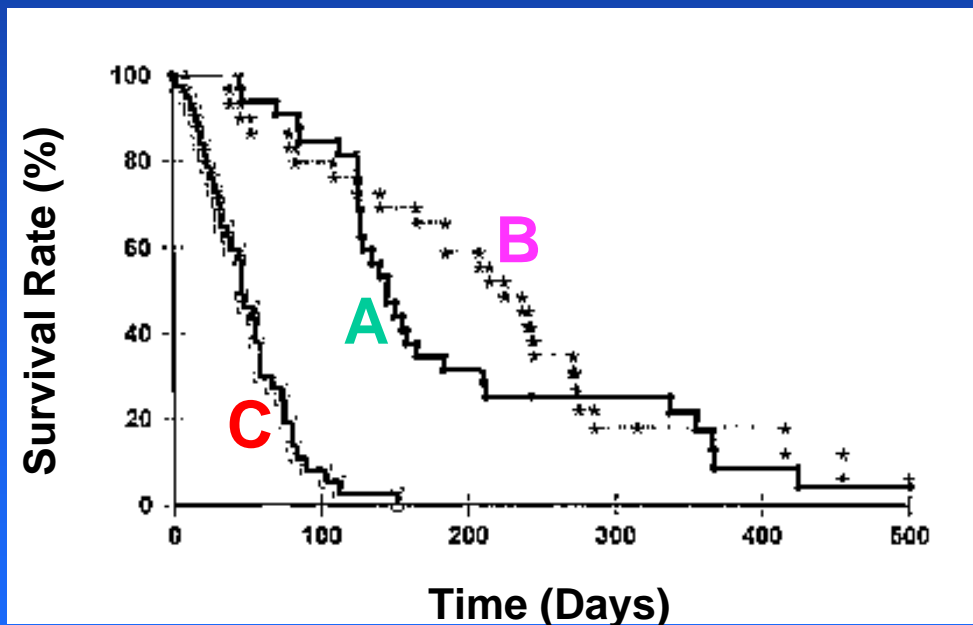
UNILATERALE vs. BILATERALE DRAINAGE

- Verlauf -

o retrospektive Studie, n = 141 Pat. mit maligner Hilusobstruktion

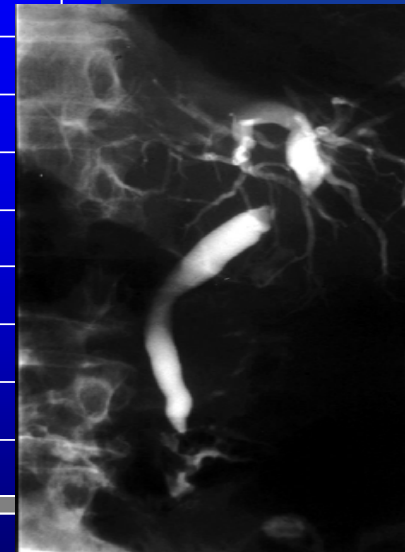
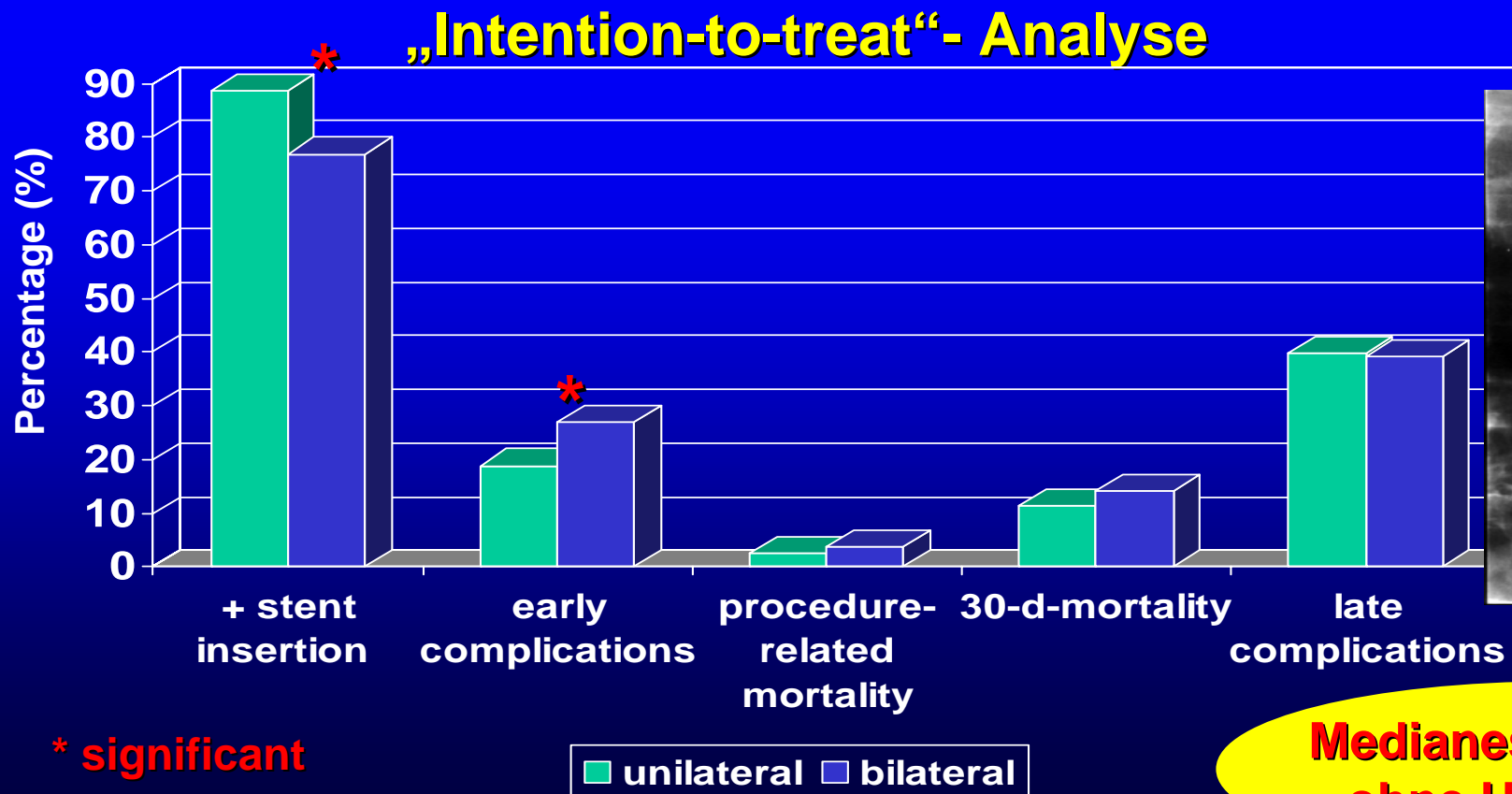
3 groups:

- **Group A:** ein Lappen angefärbt, selber drainiert
- **Group B:** beide Lappen angefärbt, beide drainiert
- **Group C:** beide angefärbt, nur ein Lappen drainiert



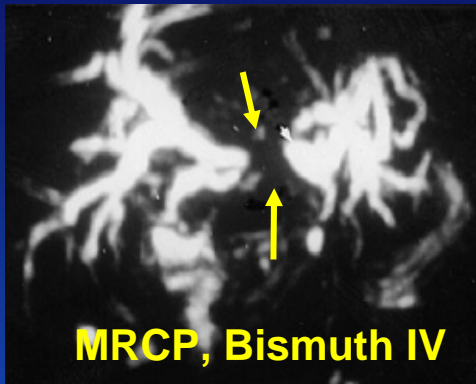
ein- vs. beidseitiges Stenting

- ✓ Prospektiv- randomisierte kontrollierte Studie
- ✓ N = 157 pat. mit maligner Hilusobstruktion

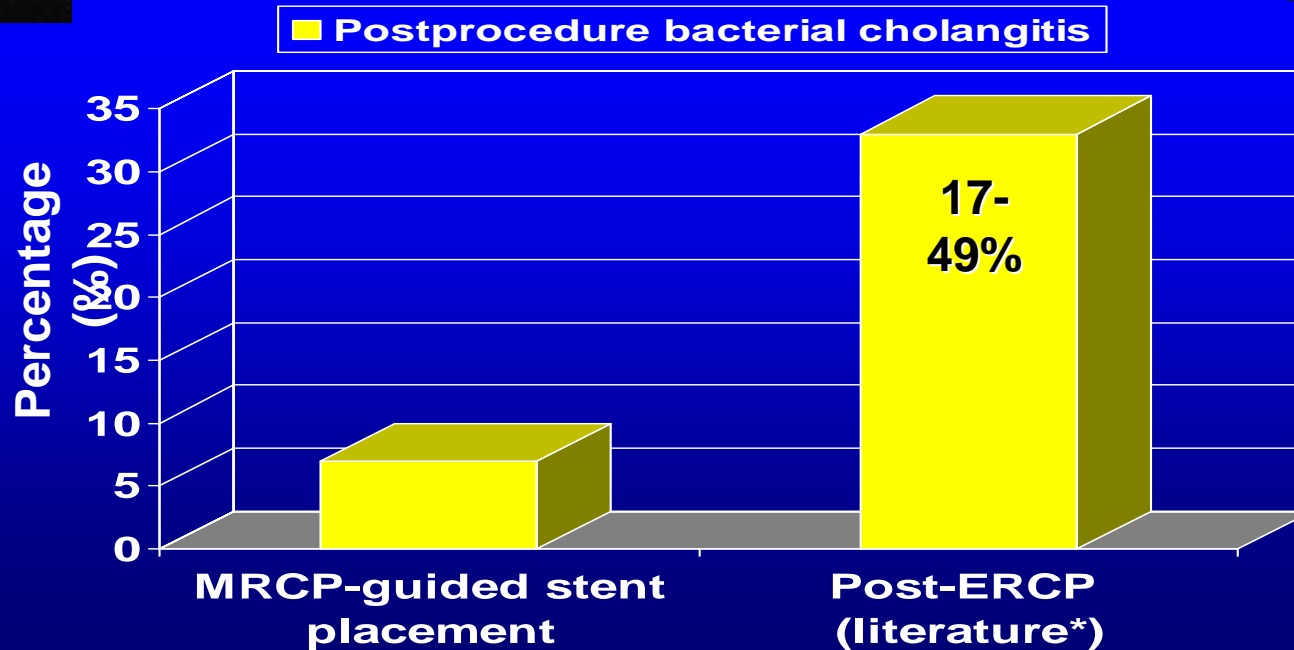
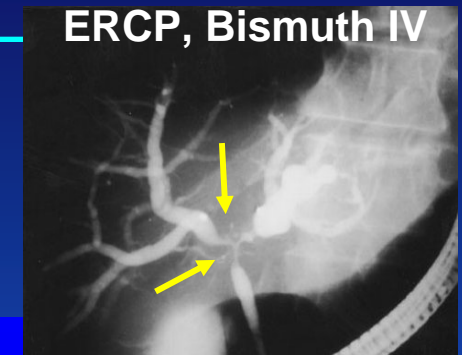


Medianes Überleben ohne Unterschied

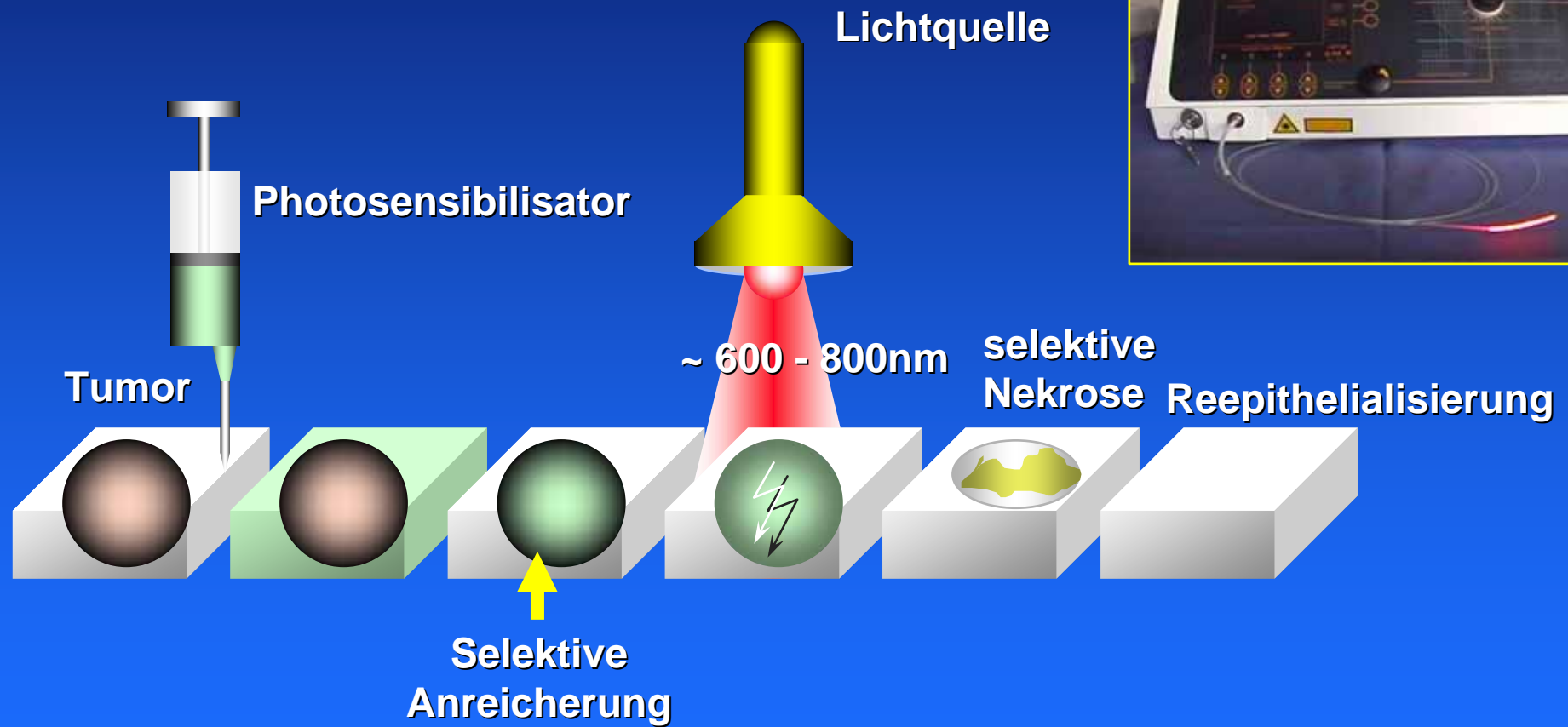
MRCP-gesteuerte Endoprotheseneinlage



bei 155 Stentwechseln trat in 7% eine post-ERC Cholangitis auf (11/155).

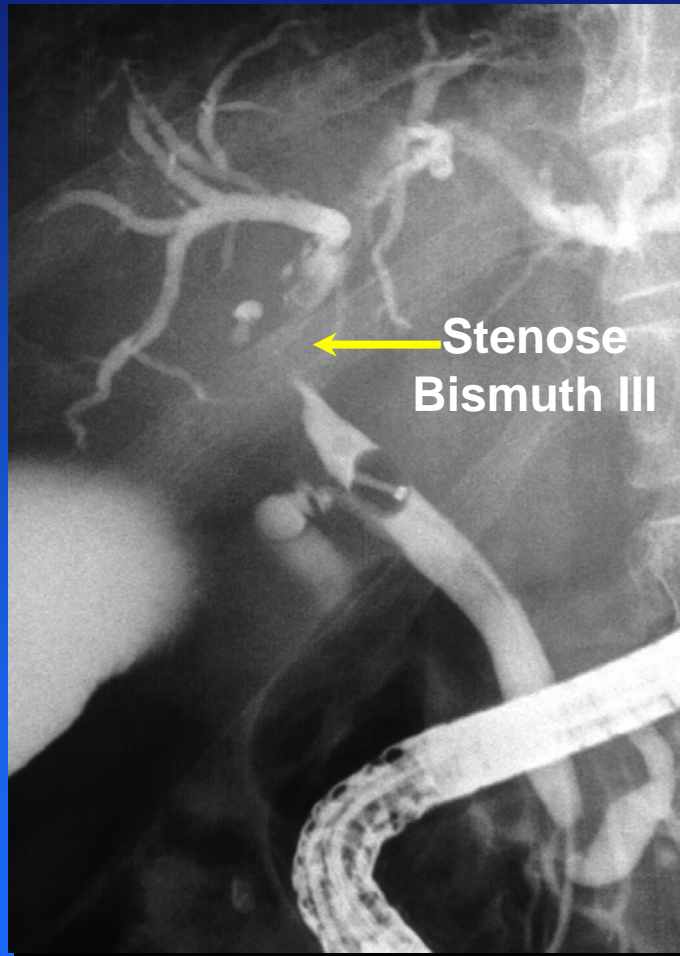


Photodynamische Therapie - Grundlagen: Wirkprinzip -



Photodynamische Therapie

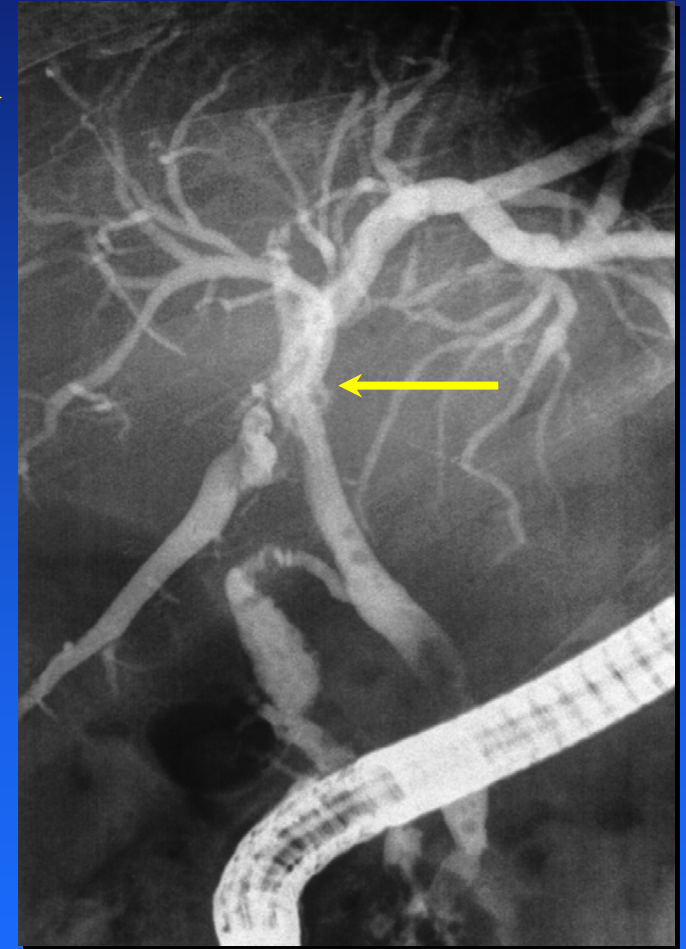
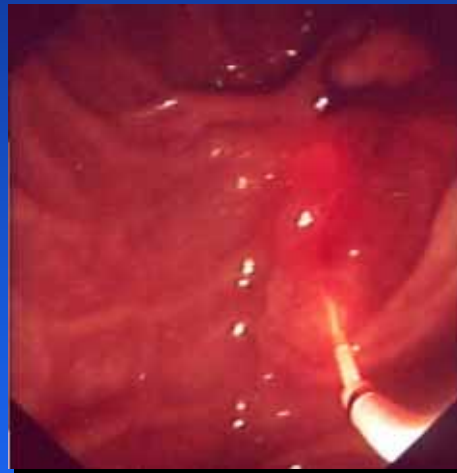
- Beispiel -



vor PDT

nach PDT

während PDT



Photodynamische Therapie

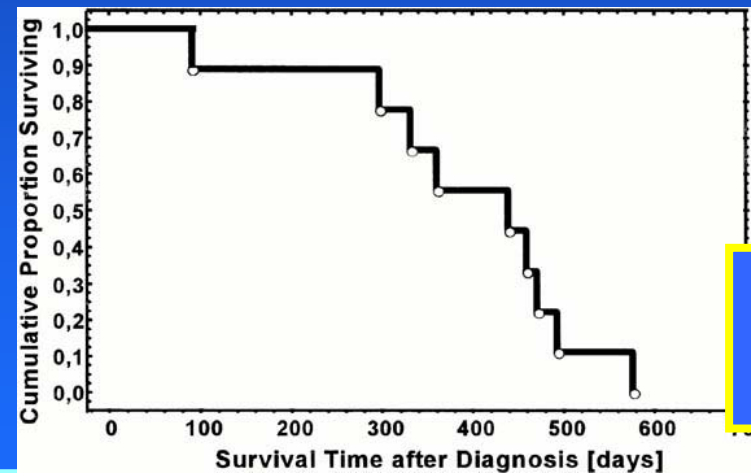
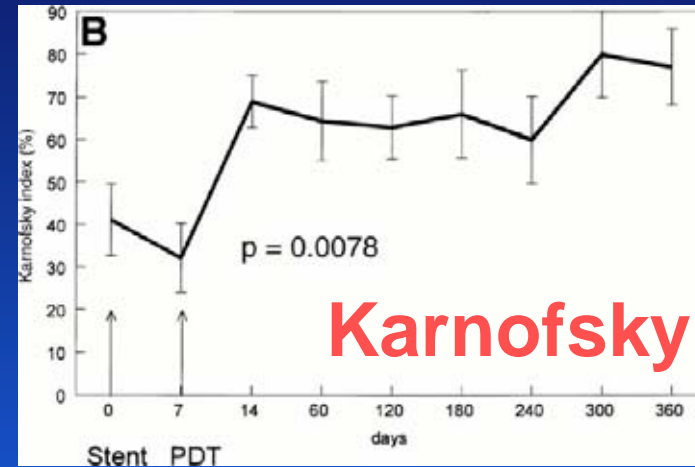
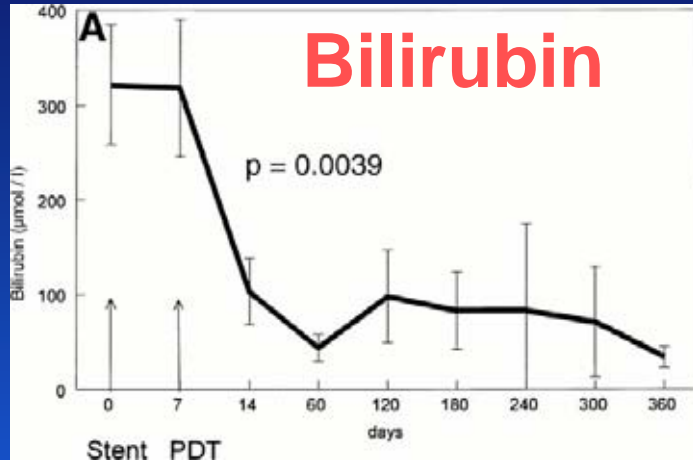
- Pilotstudie -



- 13 Pts.; nicht-resektables Cholangiokarzinom (Bismuth stage III-IV)
- kein relevanter Bilirubinabfall nach alleinigem Stenting (n=9)
- Haematoporphyrinderivate; 630 nm; 180 J/cm²
- transpapilläres Einbringen der Glasfaser

Photodynamische Therapie

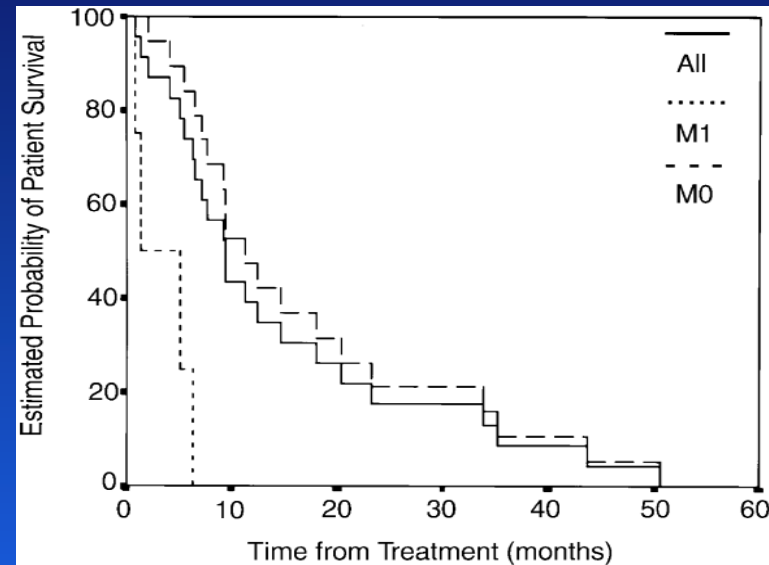
- Pilotstudie -



Medianes Überleben:
436 Tage

Photodynamische Therapie: Phase-II Studie

5-Jahres- follow-up



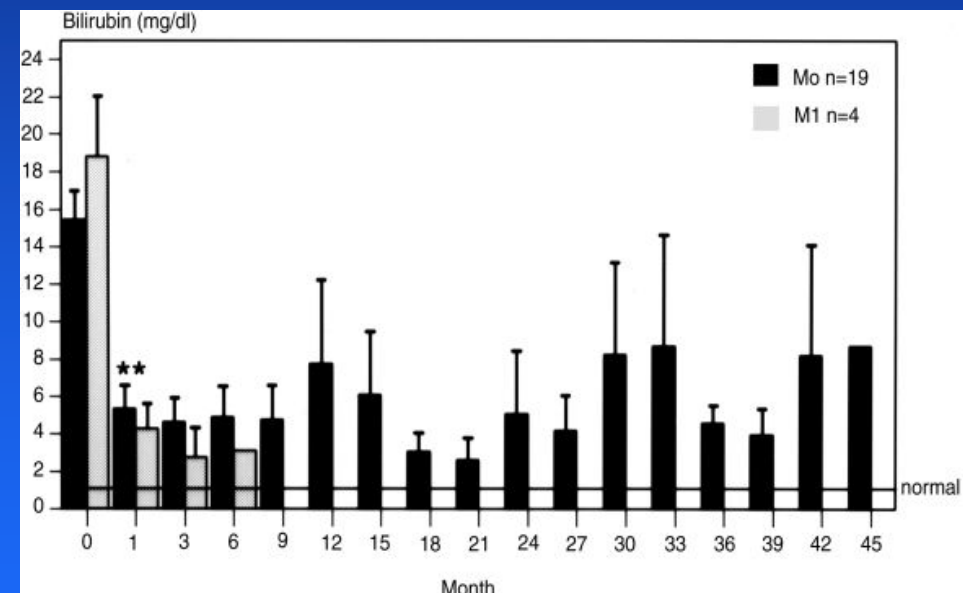
	median survival	1 yr.	2 yr.	4 yr.
All	9.3 months	39%	17%	4%
Mo	11.2 months	47%	21%	7%

Photodynamische Therapie: Phase-II Studie 5-Jahres- follow-up

lokaler Effekt: bei 11 Pts. Gallenwege wieder offen

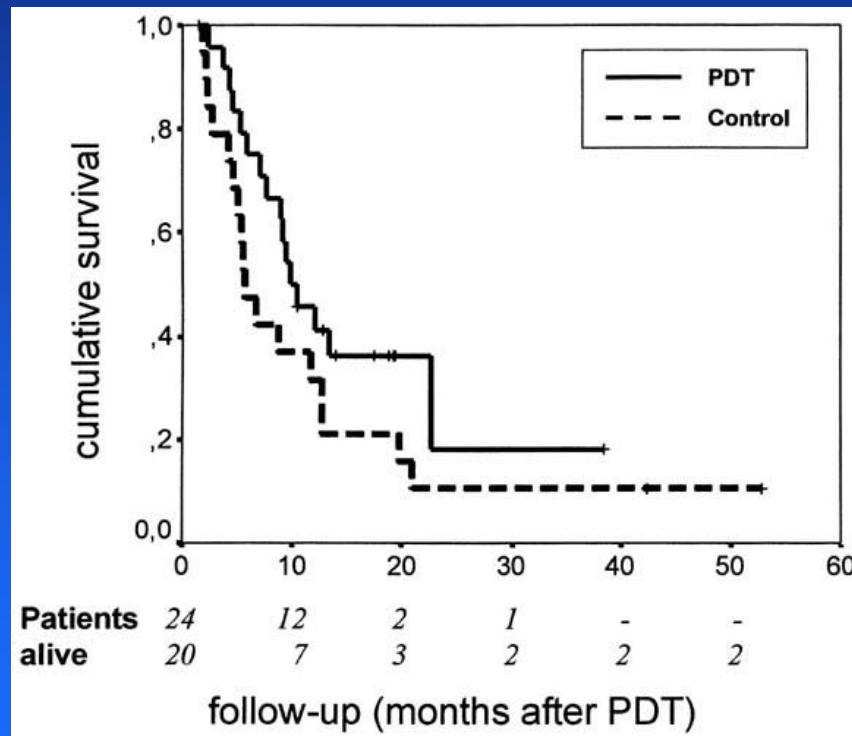
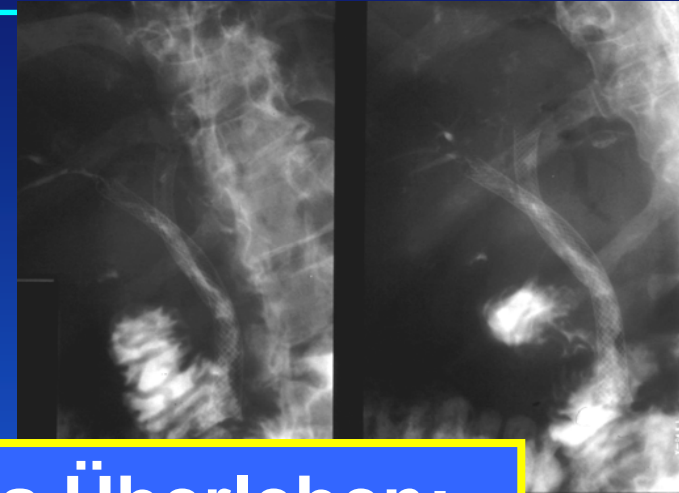
Systemischer Effekt:

- >80% Abfall des Bilirubinspiegels
- Anstieg des Karnofsky Index: 20%



Photodynamische Therapie vs. Stent

n=24 PDT+Plastik-Stent (nach 4 Wo SEMS) vs.
n=20 (Plastik-Stent; histor.)



medianes Überleben:

PDT Gruppe: 9.9 Monate

vs.

historische Kontrolle: 5.6 Monate

PDT for non-resectable cholangiocarcinoma - randomized prospective study-

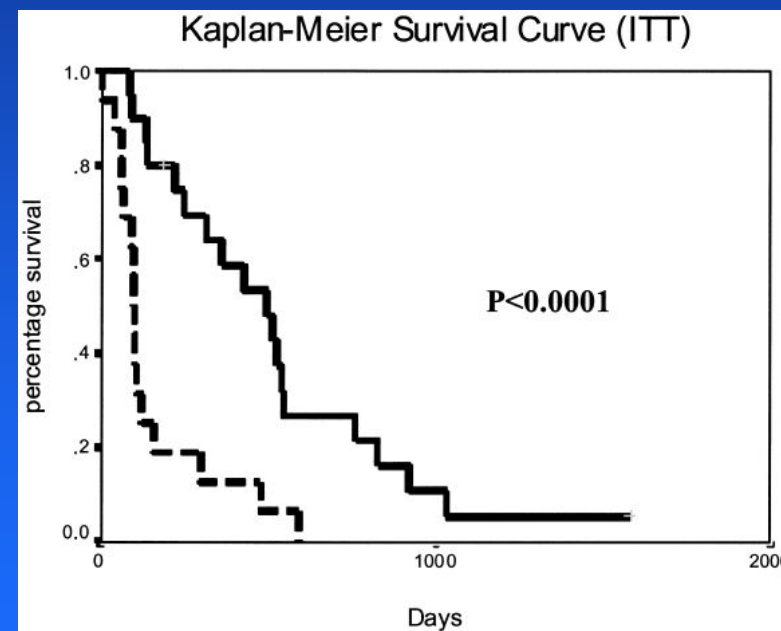
Group A: PDT and stent n=20

vs. **Group B:** stent alone n=19

(**group C:** Open PDT +stent; n=31)

Median survival:

A: 436 d vs. B: 99 d ; $p < 0.0001$

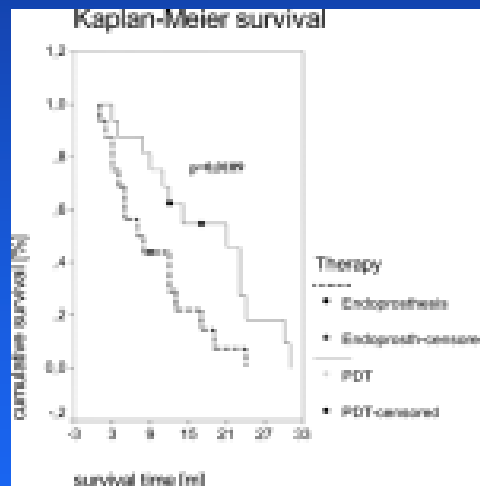
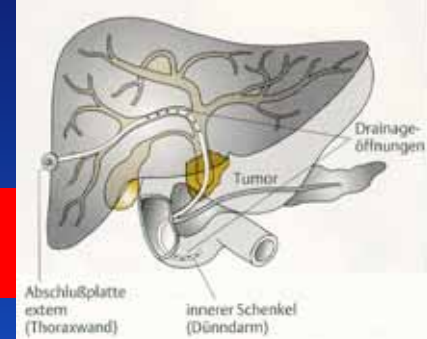


Palliation: verbessertes Überleben nach PDT?

Endoprothese vs. PDT + Endoprothese

16 vs. 16 Patienten

medianes Überleben: 7 vs. 21 Monate ($p < 0.01$)



etwas höhere Infektionsrate
(infizierte Biliome) im PDT-Arm

Zusammenfassung

Diagnostik des cholangiozellulären Karzinoms

- ERCP mit Zusatz (Biopsie, IDUS, Cholangioskopie) sehr hohe Genauigkeit
- EUS-gesteuerte Punktion: Lymphknoten !
- PTCD prä-OP genaueste Aussage über Tu-Ausdehnung (Otto, 2003)

Zusammenfassung

Endoskopische Therapie des cholangiozellulären Karzinoms

- Endoprotheseneinlage effektiv
- einseitige Drainage bei Hilustumoren ausreichend
- MRCP präinterventionell
- PDT derzeit nach Studienlage beste palliative Strategie



Med II

Photodynamische Therapie

- Fall 1 -

Männl. Pat.; 57 Jahre, keine Vorerkrankungen

Klinik: seit 10 Tagen entfärbter Stuhl, Haut und Sklerenikterus; Gewicht konstant

Labor: Bilirubin 18,7 mg/dl; AP 1134 U/l; gGT 920 U/l;

Sono: DHC o.B.; intrahepatischer Aufstau bds.

MRC: Stenose Hilus; kein Tumor darstellbar, mehrere vergrößerten Lymphknoten Hilusregion, Truncusbereich

Photodynamische Therapie

- Fall 1 -



ERC: hochgradige
Stenose; sehr derb



PTCD



Nach PDT



Transpapilläre
Endoprothesen
bds.



6. Bremer Workshop „Gastrointestinale Onkologie Pathologie der Lebertumoren



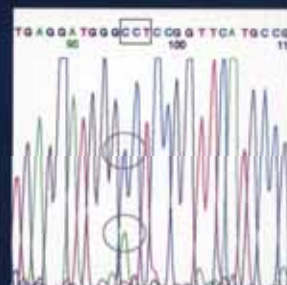
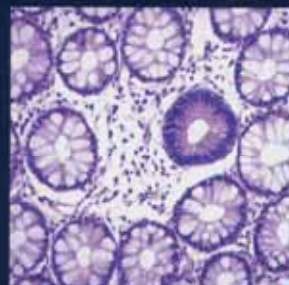
World Health Organization Classification of Tumours



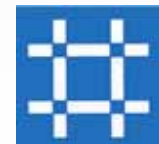
Pathology & Genetics

Tumours of the Digestive System

Edited by Stanley R. Hamilton & Lauri A. Aaltonen



WHO, 2000



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3
(peripheral bile duct carcinoma)	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

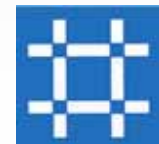
Epithelial abnormalities

Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation	
(nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.



TNM classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

TNM classification^{1,2,3}

T	Primary Tumour
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension without vascular invasion
T2	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion; or solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion.
T3	Solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, any more than 2 cm in greatest dimension with or without vascular invasion.
T4	Multiple tumours in more than one lobe; or tumour(s) involve(s) a major branch of the portal or hepatic vein(s); or tumour(s) with direct invasion of adjacent organs other than gallbladder; or tumour(s) with perforation of visceral peritoneum.

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage Grouping

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

¹ {66, 361}. This classification applies only to primary hepatocellular and cholangio-(intrahepatic bile duct) carcinomas of the liver.

² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.

³ For classification, the plane projecting between the bed of the gallbladder and the inferior vena cava divides the liver in two lobes.



TNM classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

TNM classification^{1,2,3}

T	Primary Tumour
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension without vascular invasion
T2	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion; or solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion.
T3	Solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, any more than 2 cm in greatest dimension with or without vascular invasion.
T4	Multiple tumours in more than one lobe or tumour(s) involve(s) a major branch of the portal or hepatic vein(s); or tumour(s) with direct invasion of adjacent organs other than gallbladder; or tumour(s) with perforation of visceral peritoneum.

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M – Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage Grouping

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

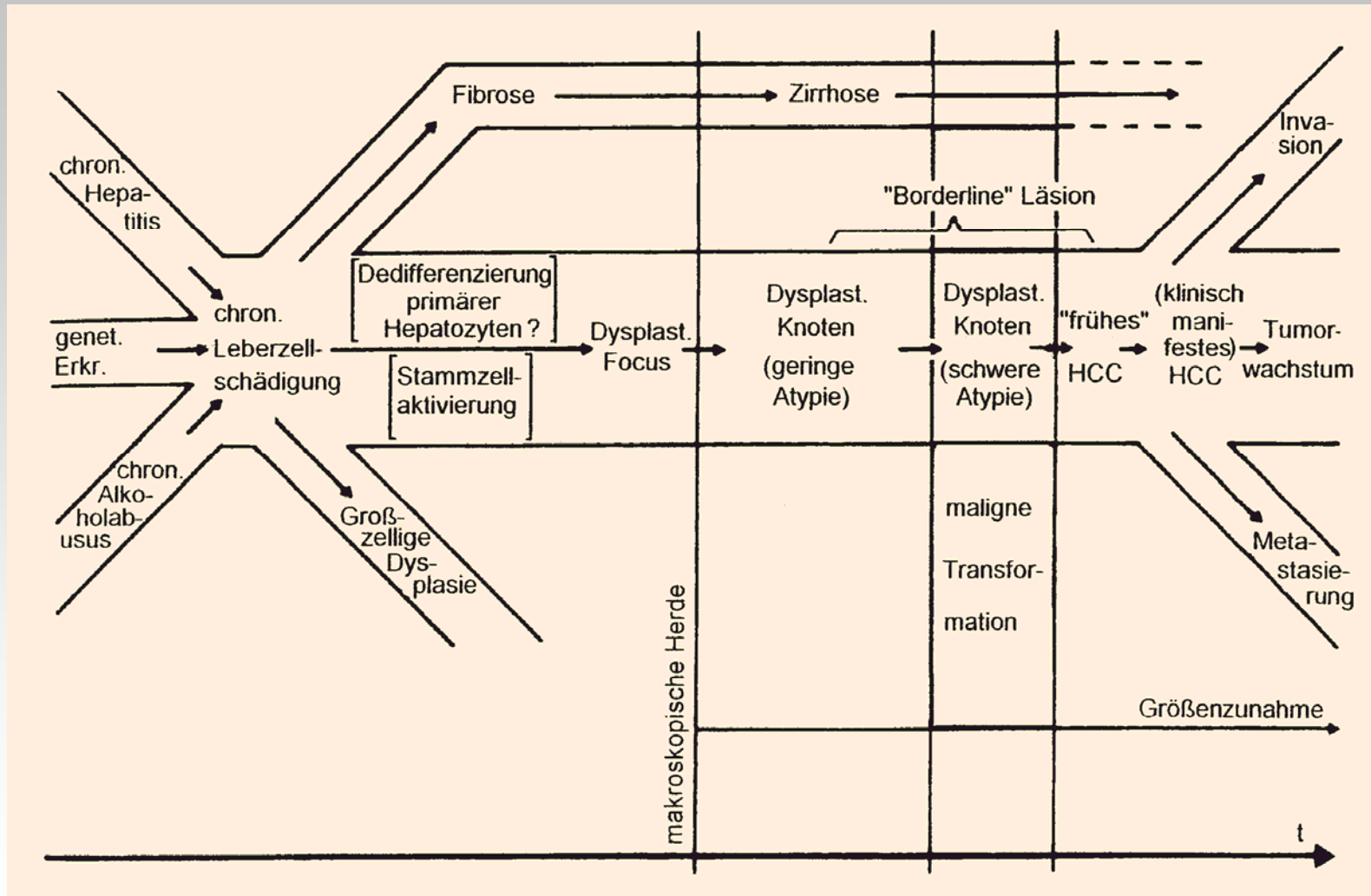
¹ {66, 361}. This classification applies only to primary hepatocellular and cholangio-(intrahepatic bile duct) carcinomas of the liver.

² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.

³ For classification, the plane projecting between the bed of the gallbladder and the inferior vena cava divides the liver in two lobes.



Hepato-Karzinogenese



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)	8160/3
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.

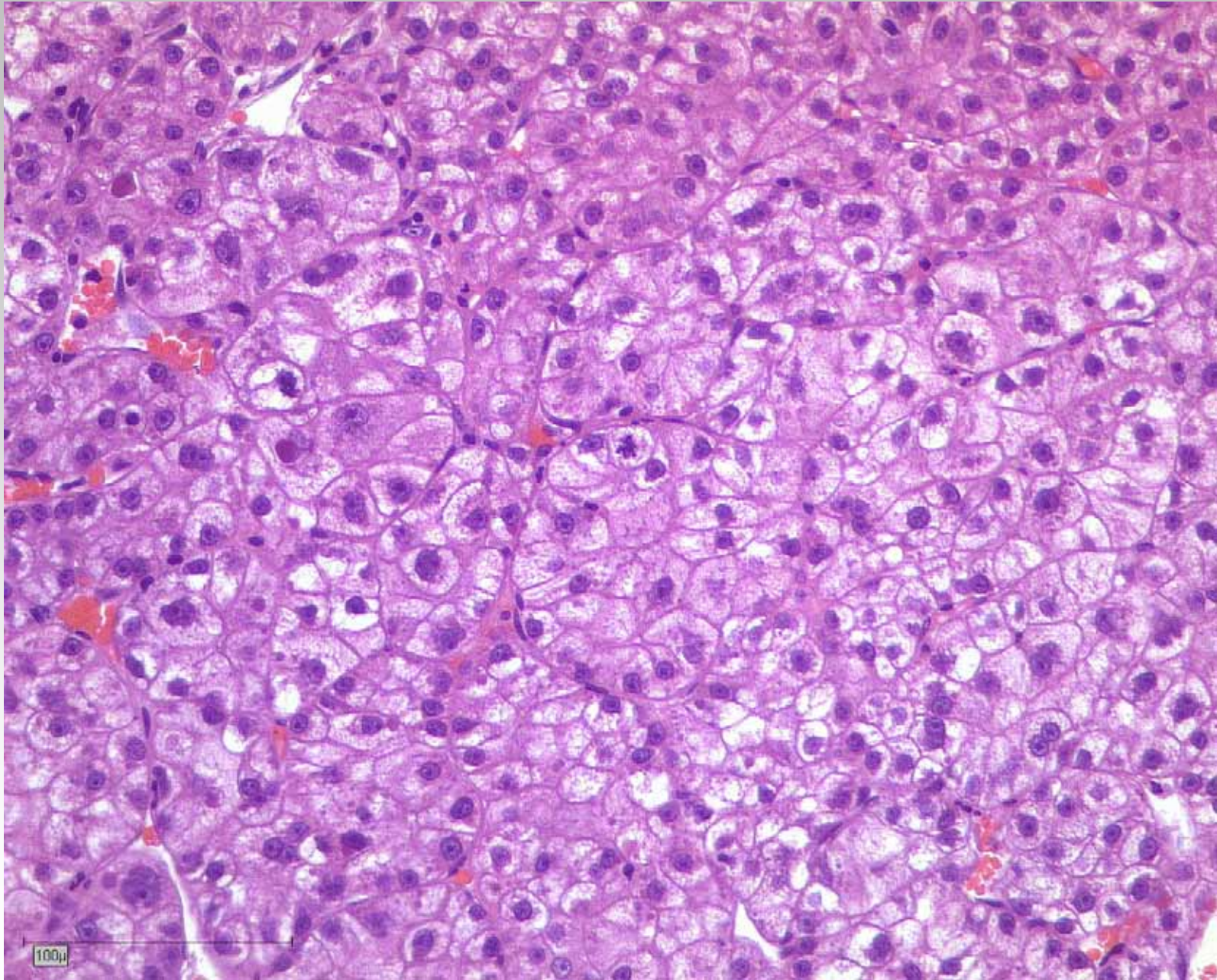


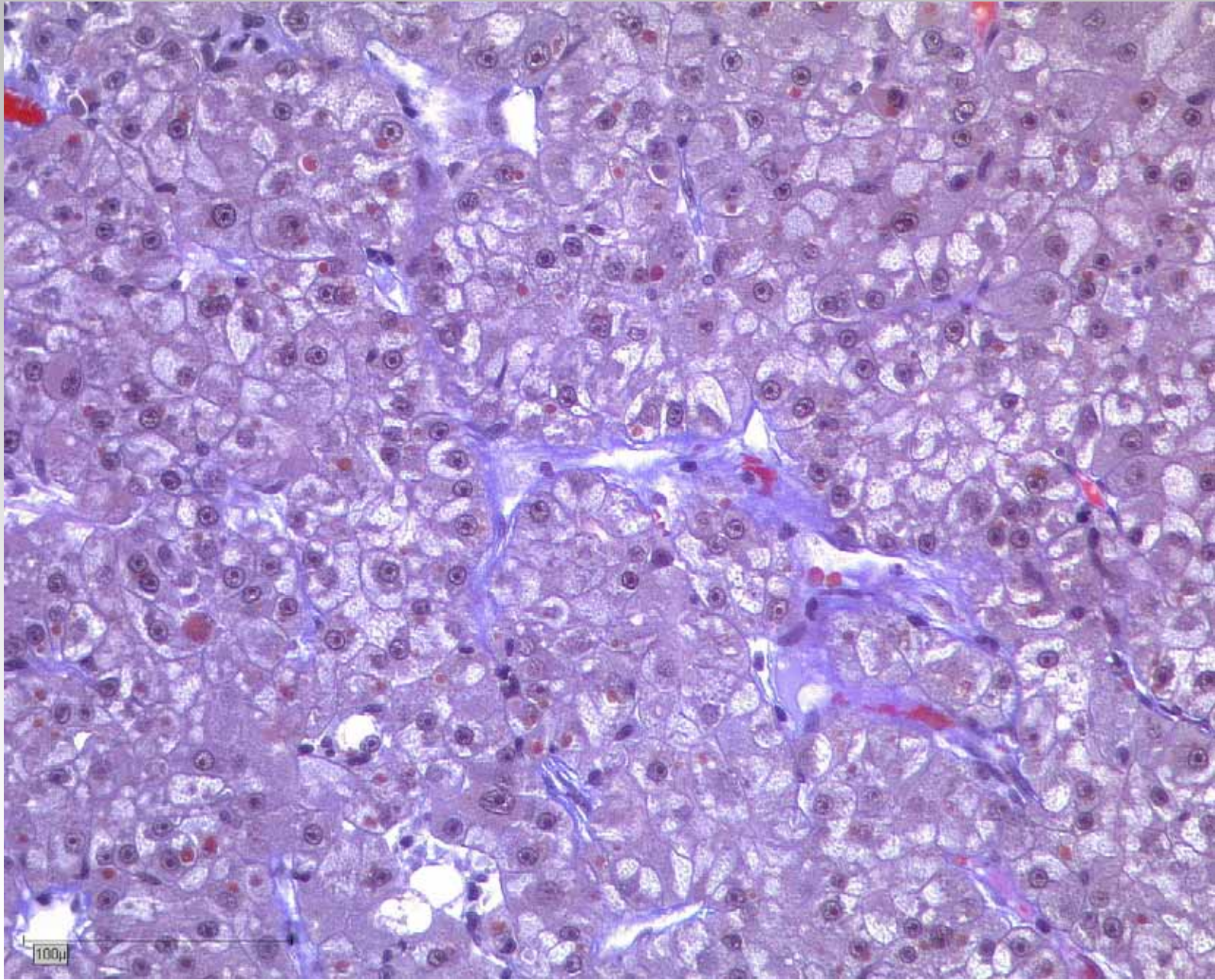


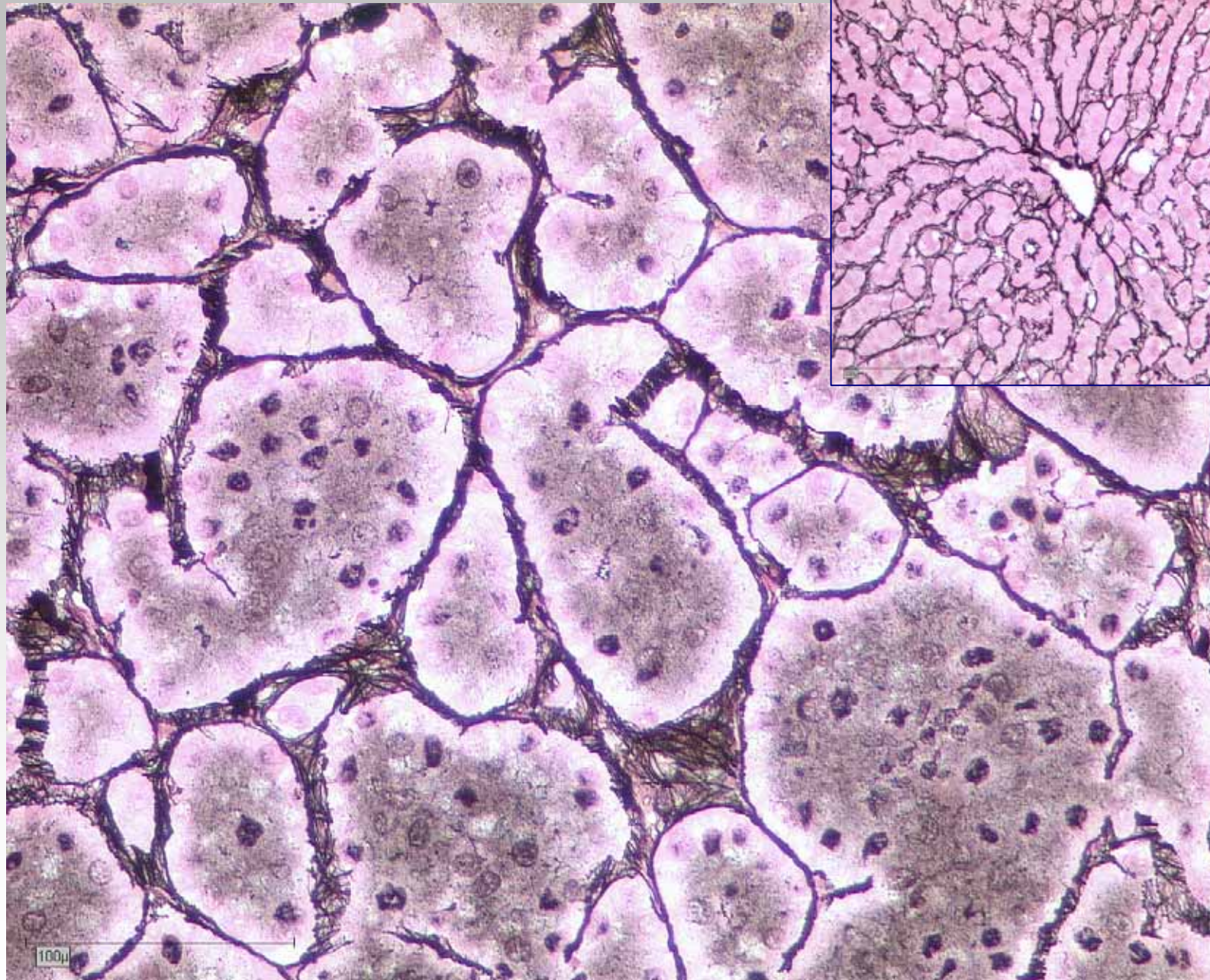






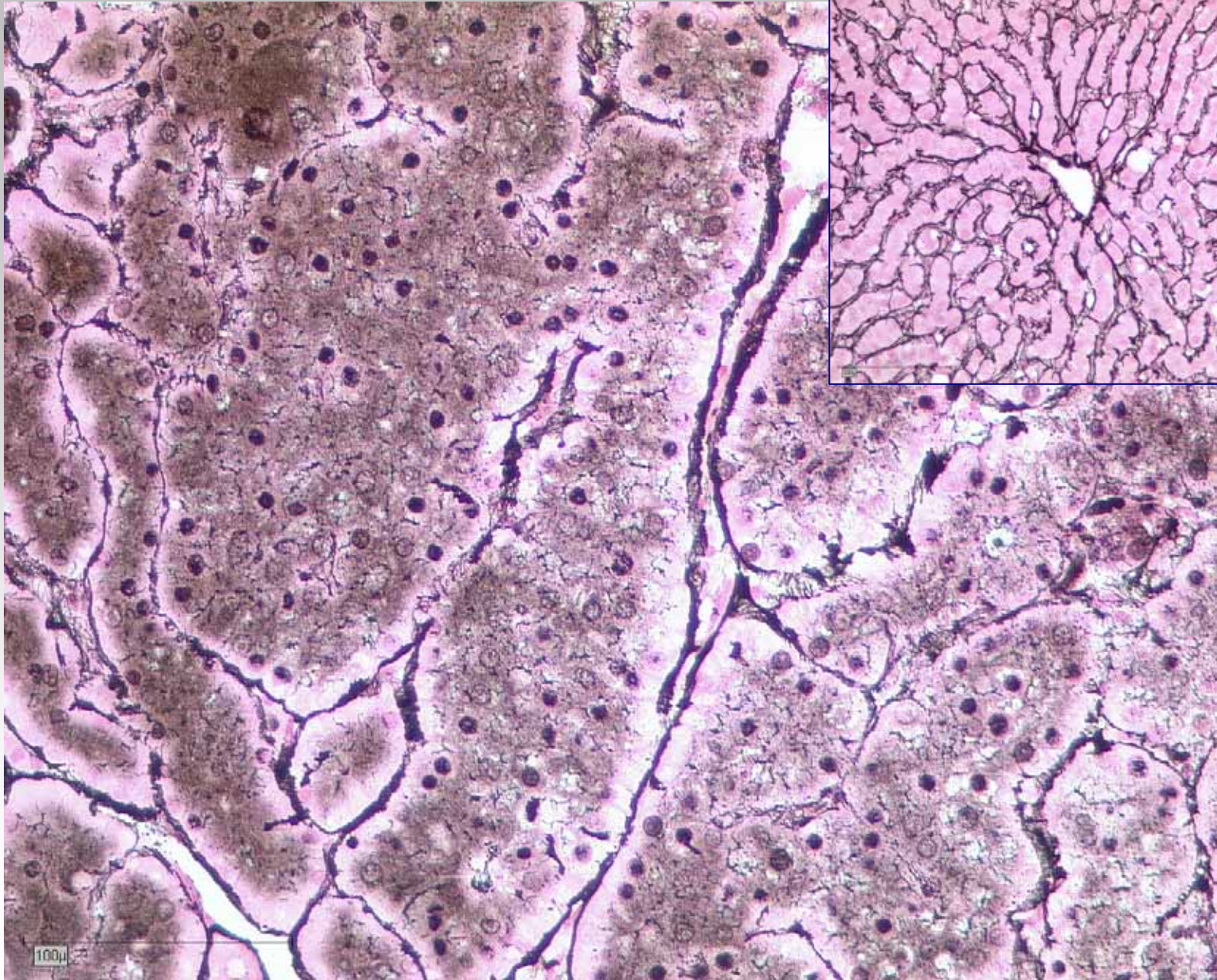






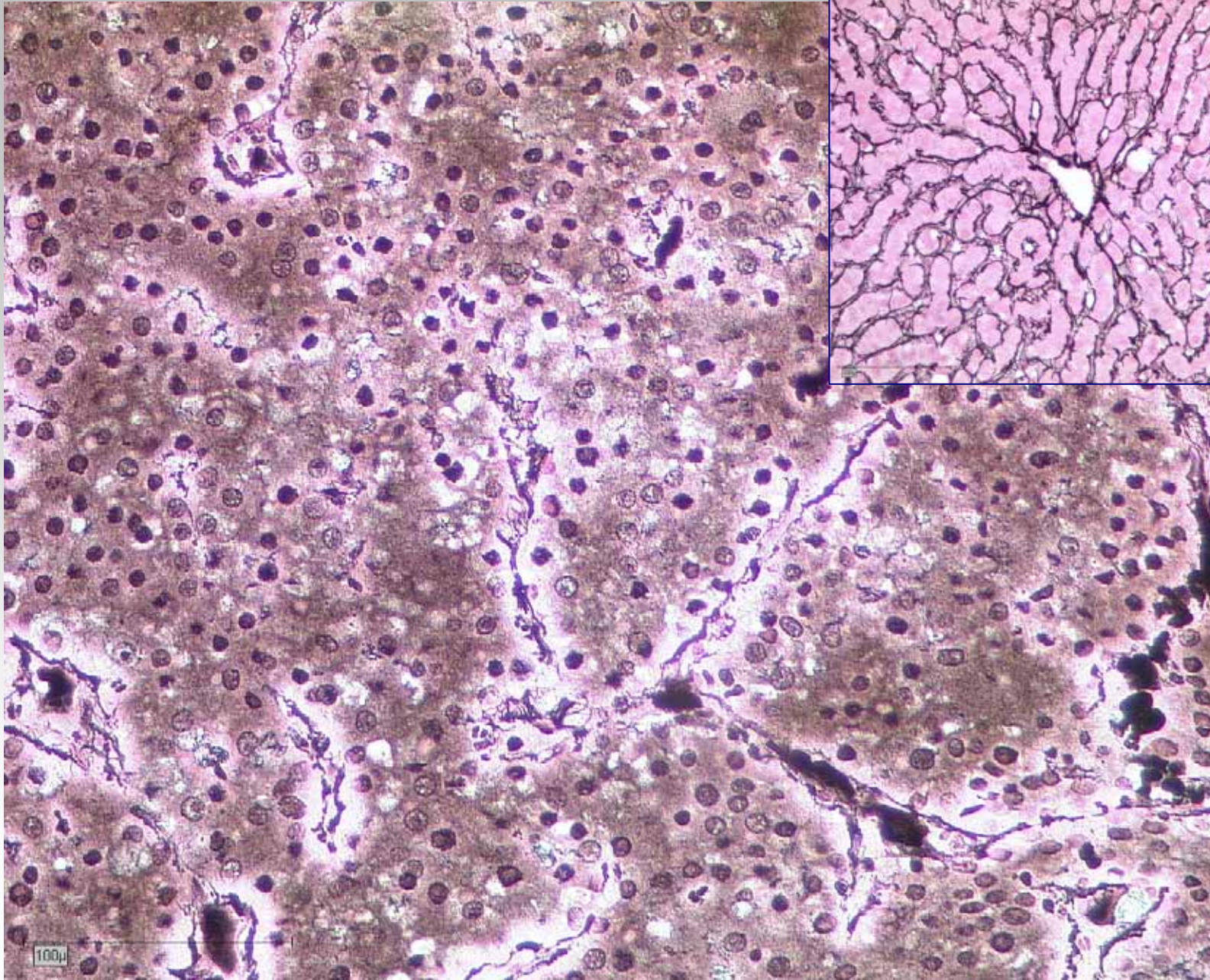
Versilberung n. Gomori





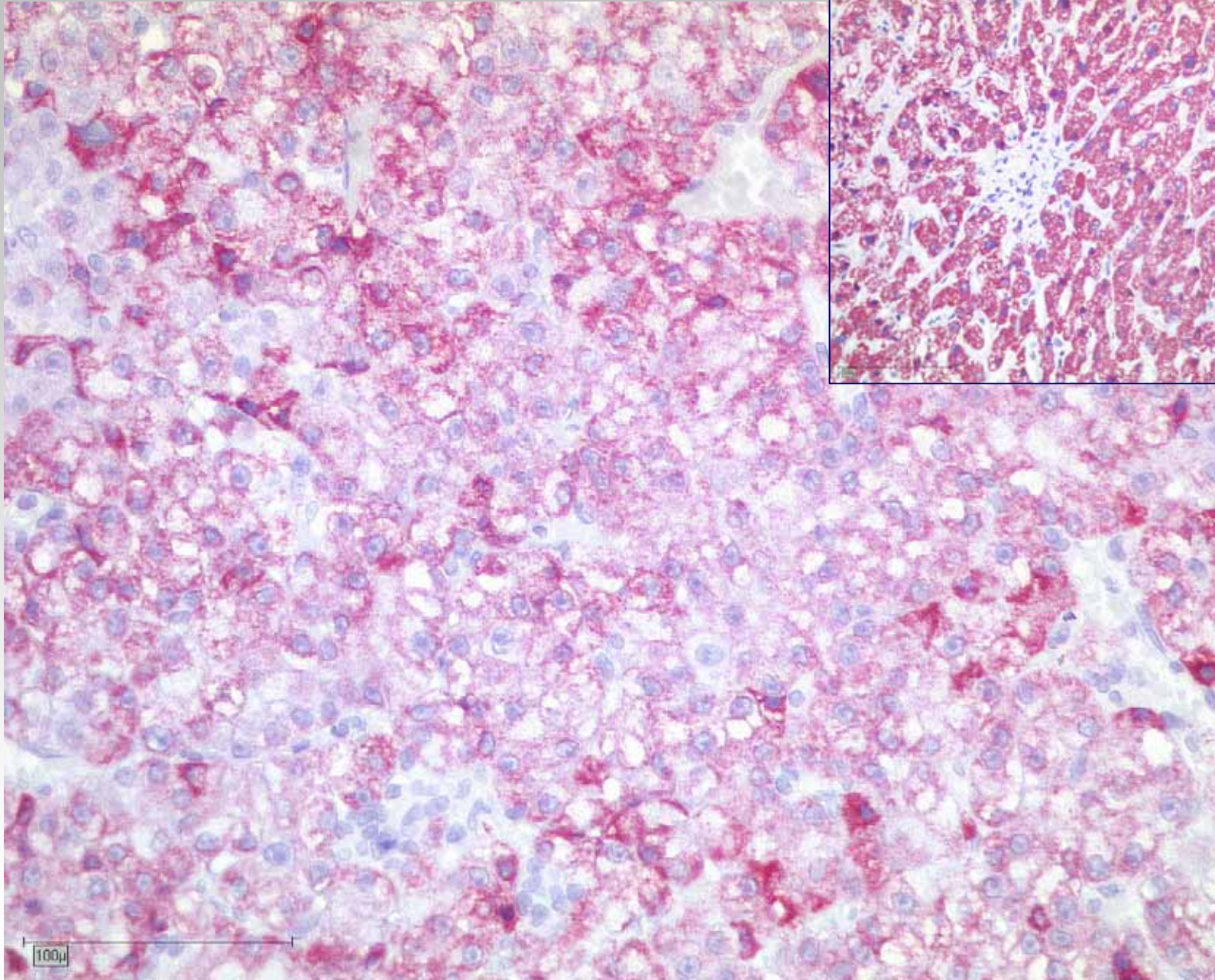
Versilberung n. Gomori





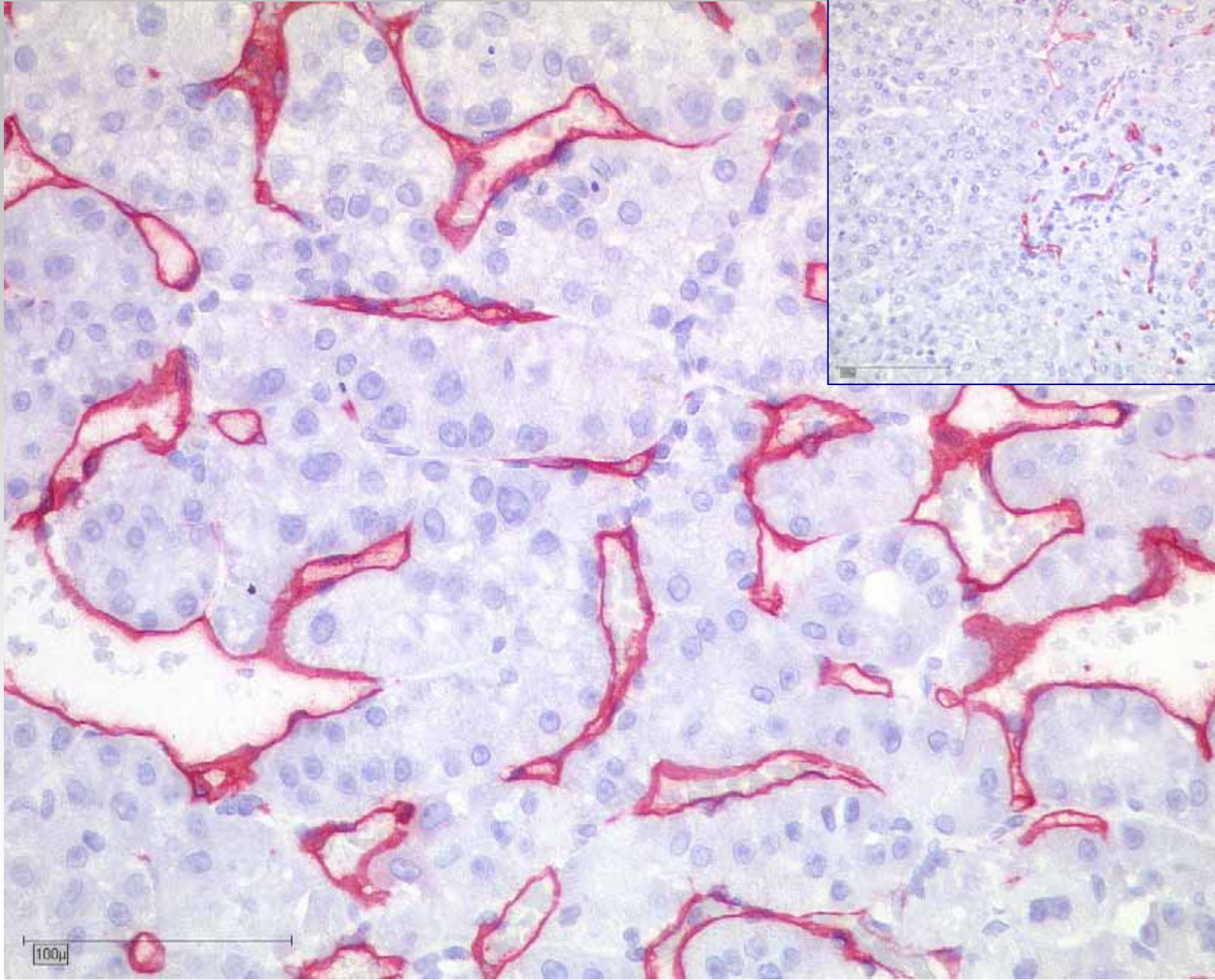
Versilberung n. Gomori





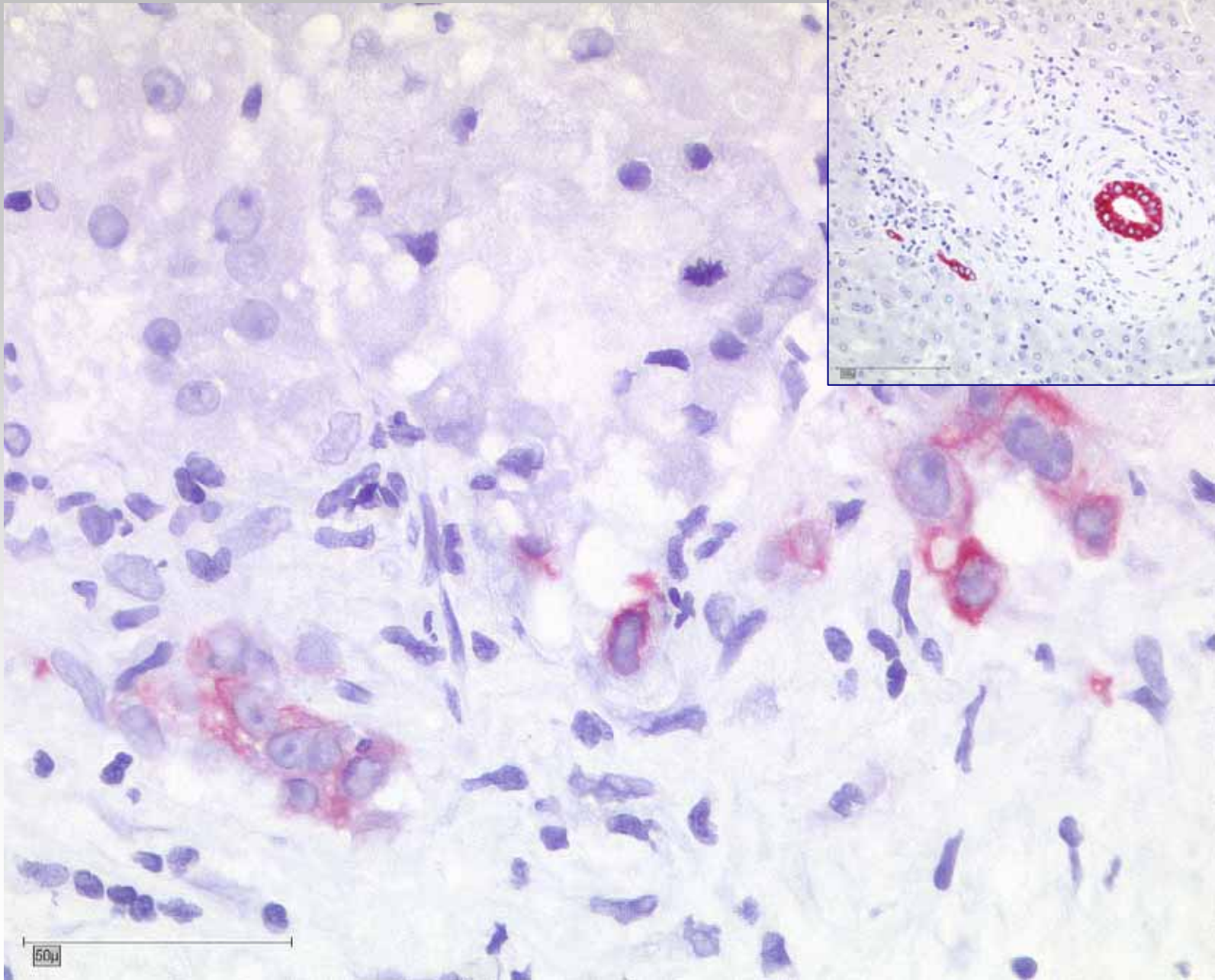
Hepatocyte





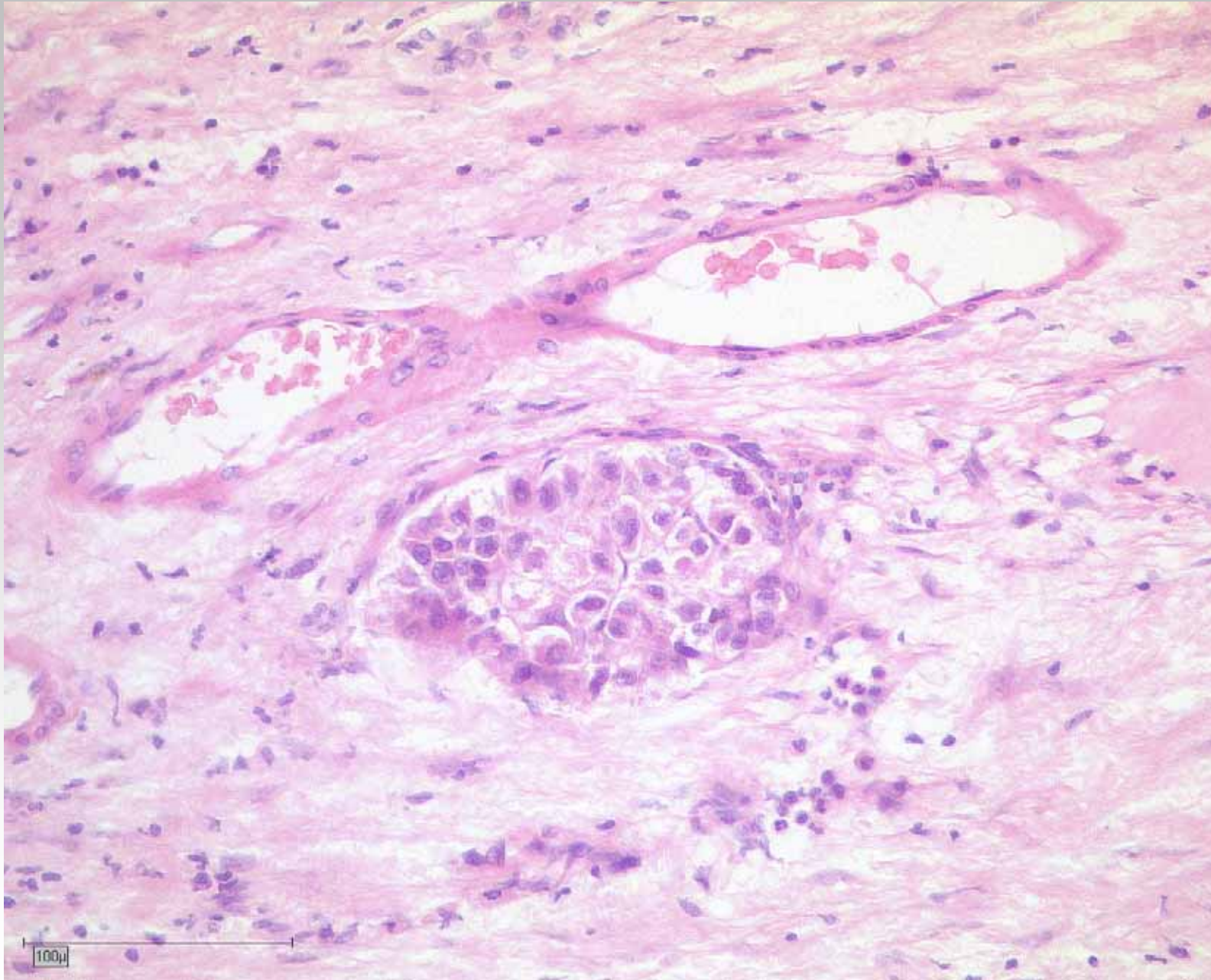
CD 34





CK 7





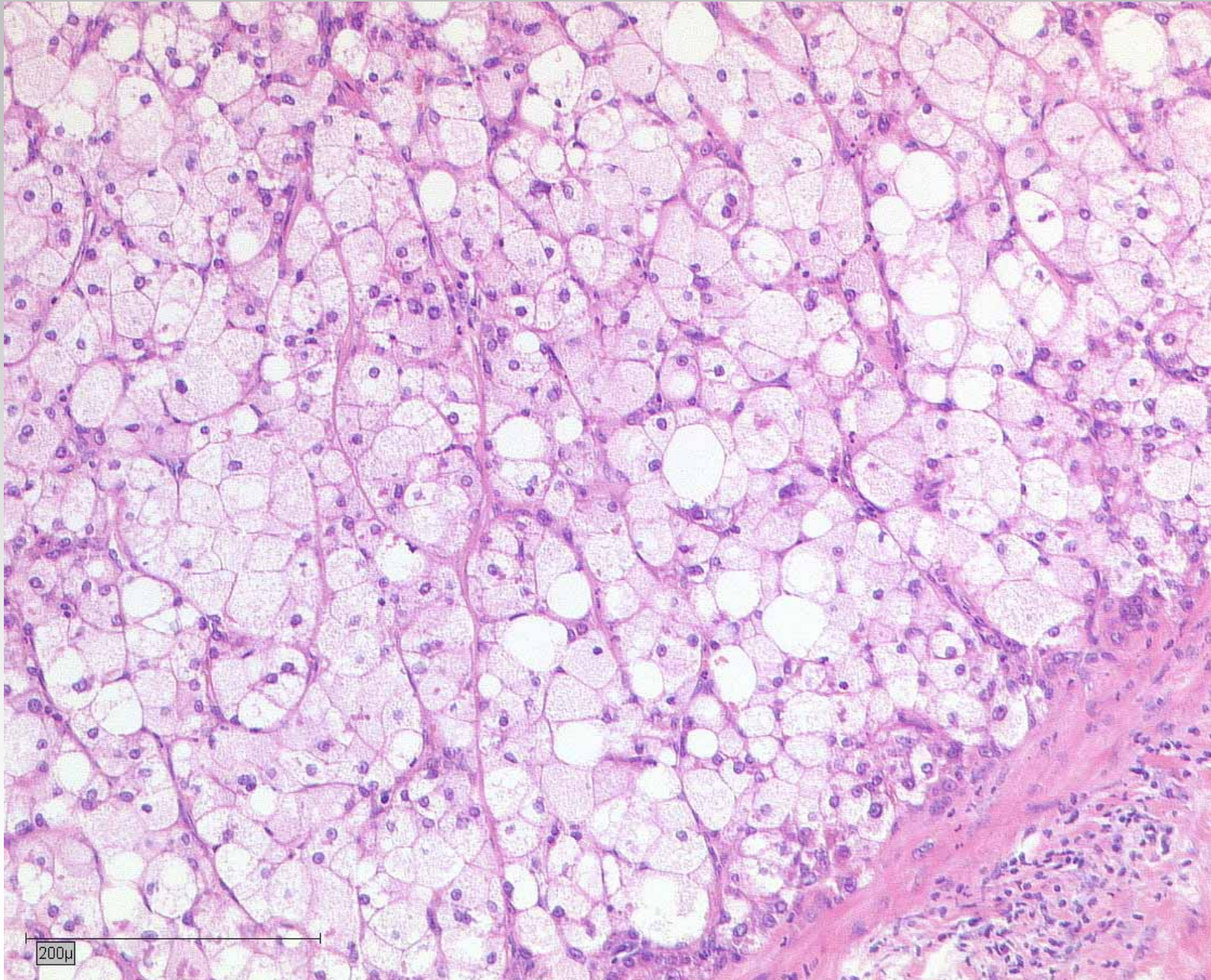
Angioinvasion





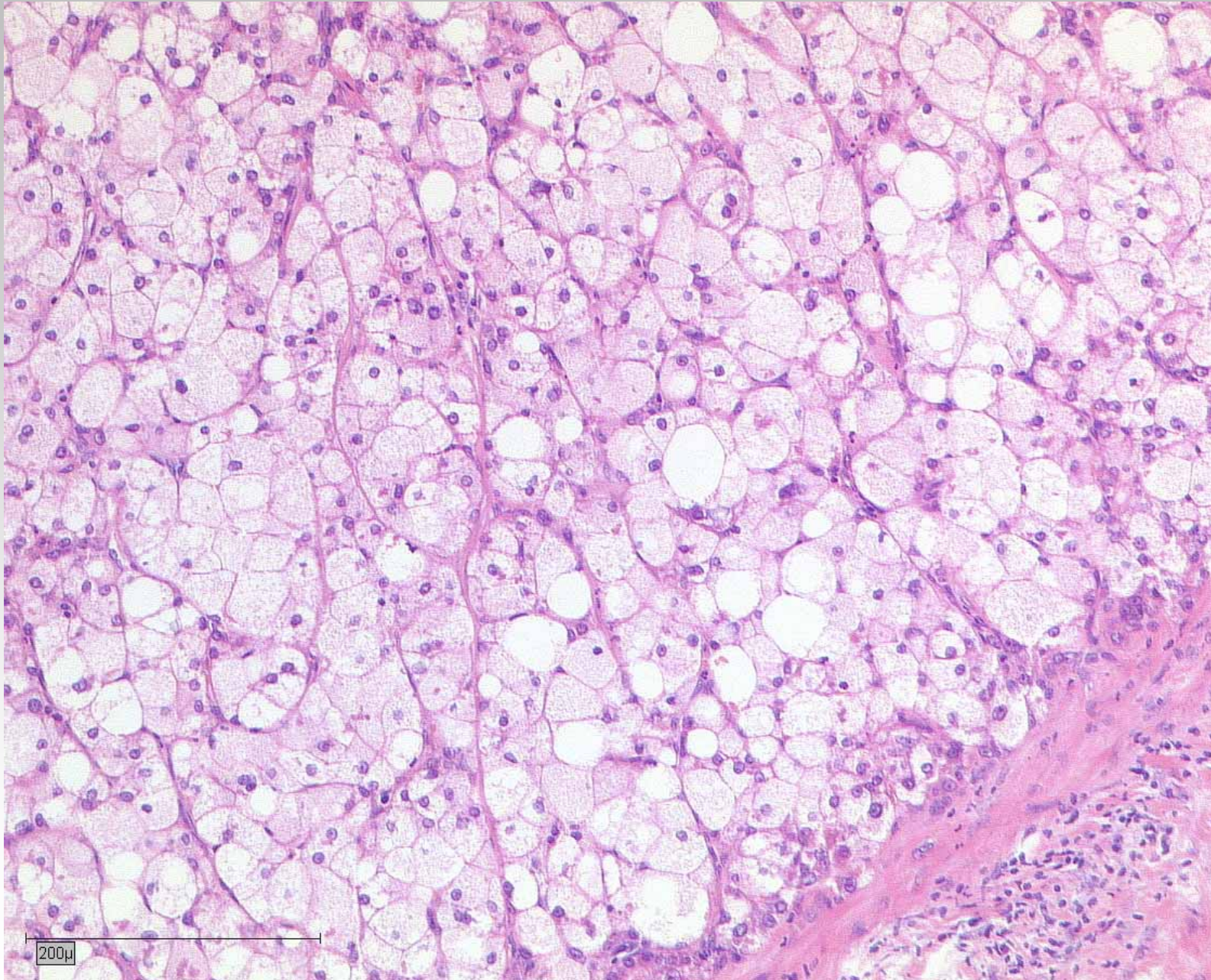
Angioinvasion





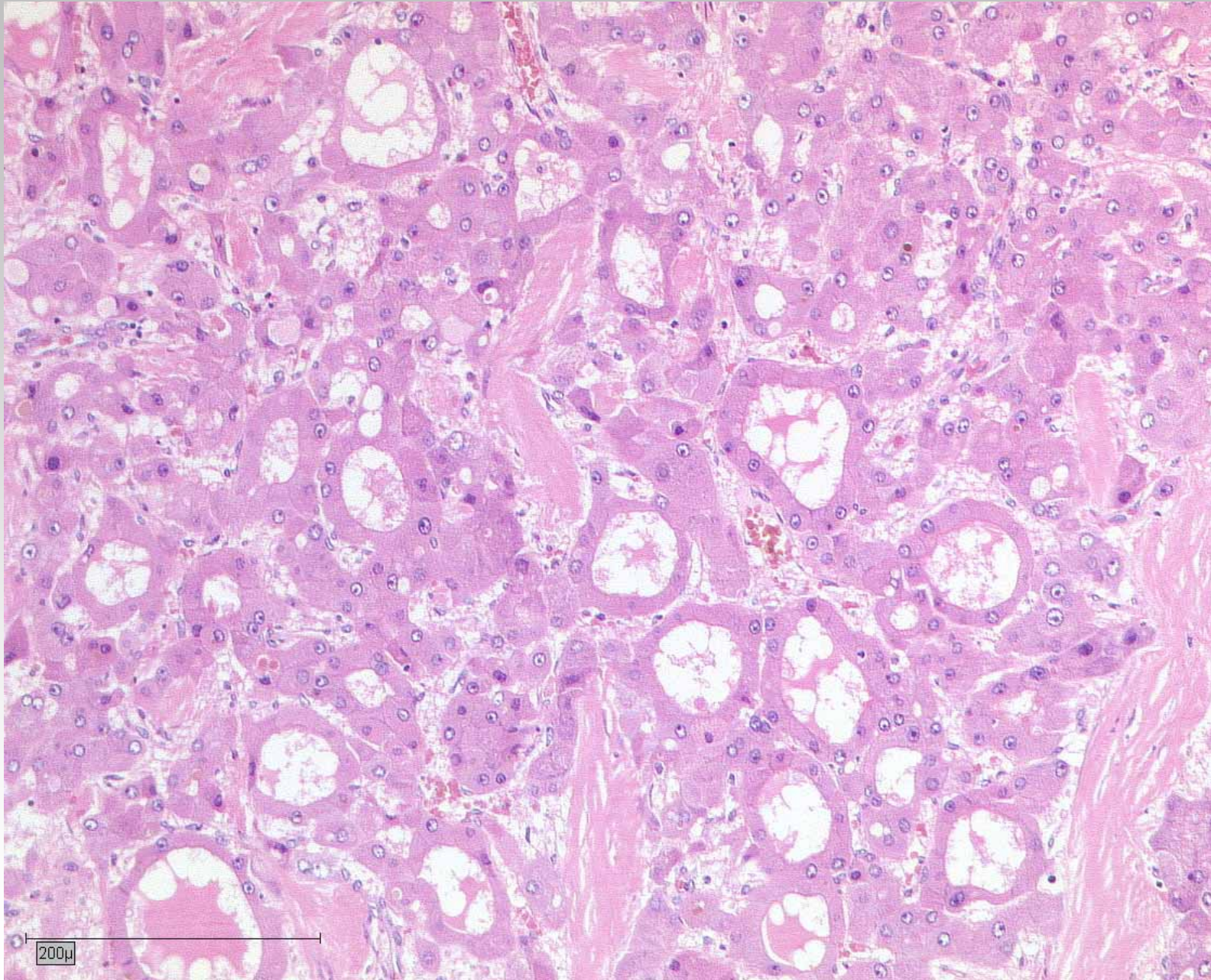
hellzelliges HCC





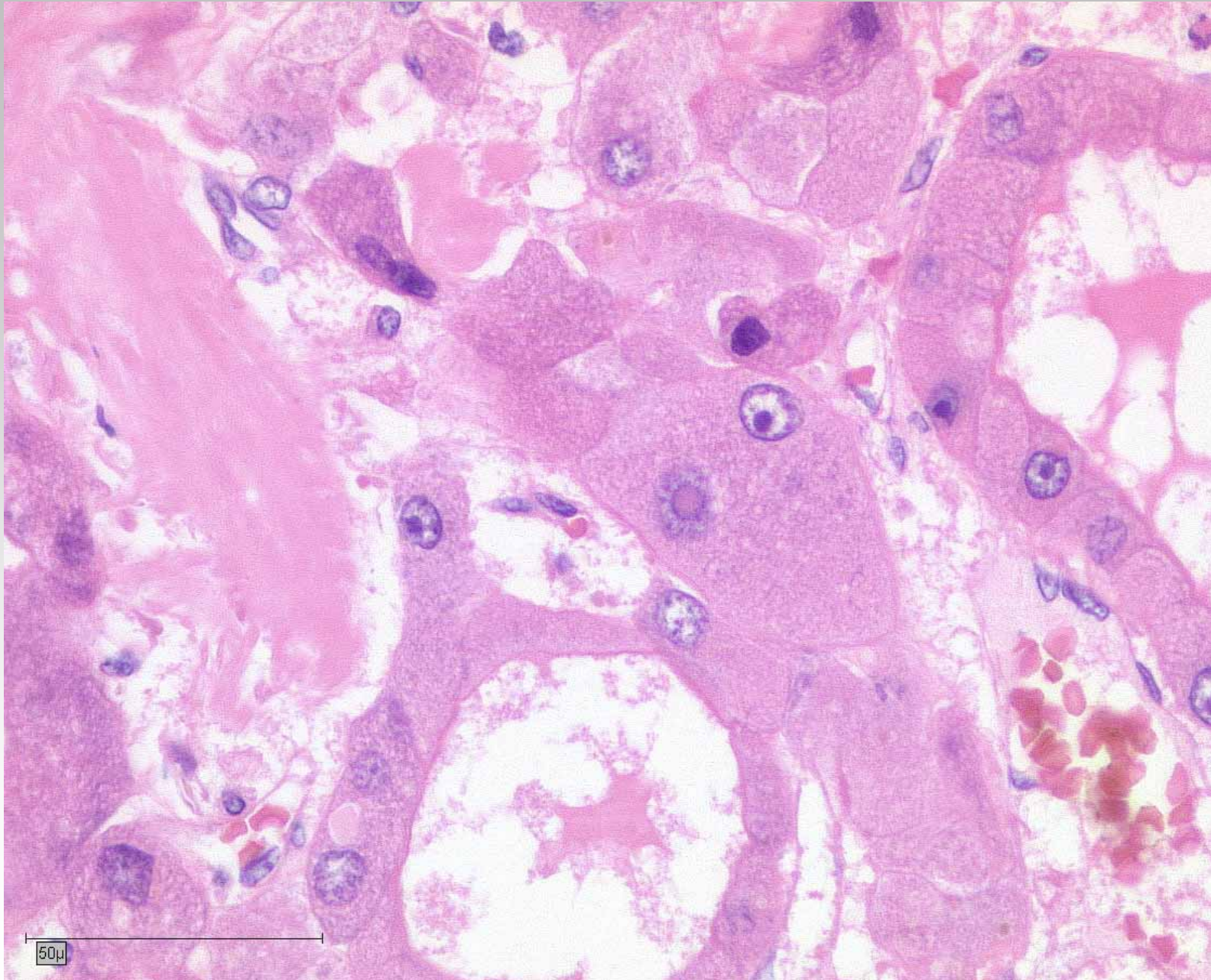
hellzelliges HCC (DD: NCC)





fibrolamelläres HCC





fibrolamelläres HCC



Diagnostische Fehlerquellen bei hochdifferenzierten hepatzellulären Tumoren

1. Geringe bzw. unzureichende Gewebsmenge; Tumor nicht erfasst
2. Kein Tumorrandbereich, kein peritumoröses Lebergewebe
3. Biopsie- bzw. Asservierungsartefakte
4. Tumorregression bzw. -nekrosen
5. Fehlende oder unzureichende klinische Angaben
6. Fehlende spezifische histomorphologische Expertise; klinischer Druck zur Festlegung



Differenzialdiagnose des hochdifferenzierten hepatozellulären Tumors

1. Hochdifferenziertes hepatozelluläres Karzinom (HCC)
2. Dysplastischer Knoten [geringe und hohe Atypie (DN)]
3. Hepatozelluläres Adenom [Leberzelladenom (LCA)]
4. Fokale noduläre Hyperplasie [solider und teleangiektatischer Typ (FNH)]
5. Multiazinärer Regeneratknoten (multiazinärer zirrhotischer Knoten)



Hochdifferenzierte hepatozelluläre Tumoren – klinisch-pathologische Korrelationen:

	Multiazinärer Regeneratknoten	Fokale noduläre Hyperplasie	Hepatozelluläres Adenom	Dysplastischer Knoten	Hochdifferenziertes HCC
Ätiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Zirrhosen aller Ätiologien (seltener bei Alkohol) • Vaskuläre Erkrankungen (PV, ZV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaskuläre Malformation • Promotion durch Steroide (?) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gonadale und anabole Steroide • Kohlenhydratstoffwechselkrankheiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Virushepatitis • Seltener Alkohol, Hämochromatose 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Virushepatitis • Seltener Alkohol, Hämochromatose
Geschlecht	m>f	f>m	f>m	m>f	m>f
Größe	0,3–1,5 (5) cm	~1–5 (15) cm	~1–10 (30) cm	0,1–2 (3) cm	=0,4 cm
Multiplizität	+	+ (~30%); multiple FNH-Syndrom	Sehr selten	++	++
Nichttumoröses Lebergewebe	Zirrhose oder Erkrankung des PV- oder ZV-System	Normal	Normal	Meist Zirrhose oder chronische Hepatitis (70–80%)	Meist Zirrhose oder chronische Hepatitis (70–80%)
Therapie	Keine	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung • Steroidentzug • Bei Wachstum oder unklarem Befund ggf. Resektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Steroidentzug • Ggf. Resektion (v. a. wegen Blutungsrisiko), 	<ul style="list-style-type: none"> • Resektion 	<ul style="list-style-type: none"> • Resektion • Transplantation
Prognose	Gut	Gut	Gut, aber Blutungsrisiko und selten maligne Transformation	Präneoplasie; bei Exzision im Gesunden gut	Abhängig von Tumorbefund und Resektabilität



Morphologische Charakteristika hochdifferenzierter hepatozellulärer Tumoren:

	Multiazinärer Regeneratknoten	Fokale noduläre Hyperplasie	Adenom	Dysplastischer Knoten	Hochdifferenziertes Hepatozelluläres Karzinom
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger klar abgegrenzt; kein klonaler Charakter • Enthält Portalfelder • Trabekel ≤ 2 Zelllagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrale Narbe mit radiären Septen • Zentrale atypische Gefäßstrukturen mit exzentrischer Mediahyperplasie • Duktuläre Proliferate • Fokale lymphozytäre Aggregate 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Narbe oder Septierung • Trabekulär • Keine duktulären Proliferate • Solitäre dünnwandige Tumorgefäße 	<ul style="list-style-type: none"> • Klonales Wachstumsbild • Geringe trabekuläre Architekturstörungen • Keine definitiven Malignitätszeichen 	<ul style="list-style-type: none"> • „nuclear crowding“ • Trabekuläre Architekturstörung (>2 Zellreihen, evtl. pseudoglandulär, „floatende“ Trabekelenden) • Retikulinfaserverluste • Interstitielle Invasion, Gefäßeinbrüche
Zytologie	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Atypien 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Atypie • FNH-Hepatozyten meist etwas kleiner • Normale Kern-Zytoplasma-Relation 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Atypien • Oft Glykogen • Normale Kern-Zytoplasma-Relation • Adenomzellen meist größer als Hepatozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Teilweise erhöhte zytoplasmatische Basophilie (DN-HG) • Diskret erhöhte Kern-Zytoplasma-Relation 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte zytoplasmatische Basophilie • Erhöhte (gering) Kern-Zytoplasma-Relation
Matrix (nichttumoröses Lebergewebe)	Zirrhose, vaskuläre Veränderungen und andere von Grundkrankheit bedingte Veränderungen	Weitgehend normales Leberparenchym	Weitgehend normales Leberparenchym	Oft Zirrhose (70–80%), chronische Hepatitis, alkoholtoxische Leberparenchymschäden, Hämochromatose	



Differenzialdiagnose des hochdifferenzierten hepatozellulären Tumors

1. Hochdifferenziertes hepatozelluläres Karzinom (HCC)
2. Dysplastischer Knoten [geringe und hohe Atypie (DN)]
3. Hepatozelluläres Adenom [Leberzelladenom (LCA)]
4. Fokale noduläre Hyperplasie [solider und teleangiektatischer Typ (FNH)]
5. Multiazinärer Regeneratknoten (multiazinärer zirrhotischer Knoten)



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3
(peripheral bile duct carcinoma)	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

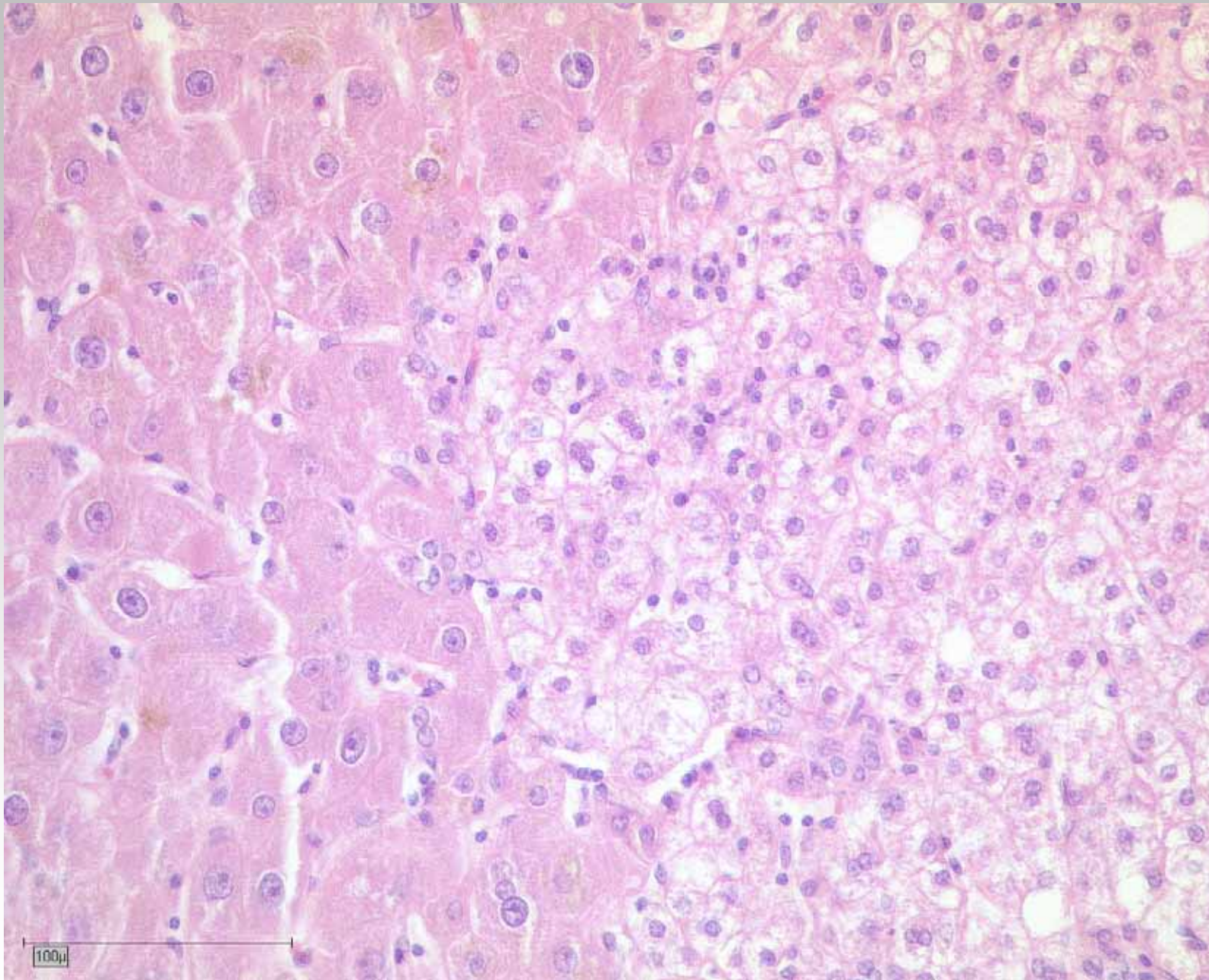
Liver cell dysplasia (liver cell change)
Large cell type (large cell change)
Small cell type (small cell change)
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)
Low-grade
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)
Bile duct abnormalities
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211

Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma
Nodular transformation
(nodular regenerative hyperplasia)
Inflammatory pseudotumour

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.





fokale kleinzellige Dysplasie



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3
(peripheral bile duct carcinoma)	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

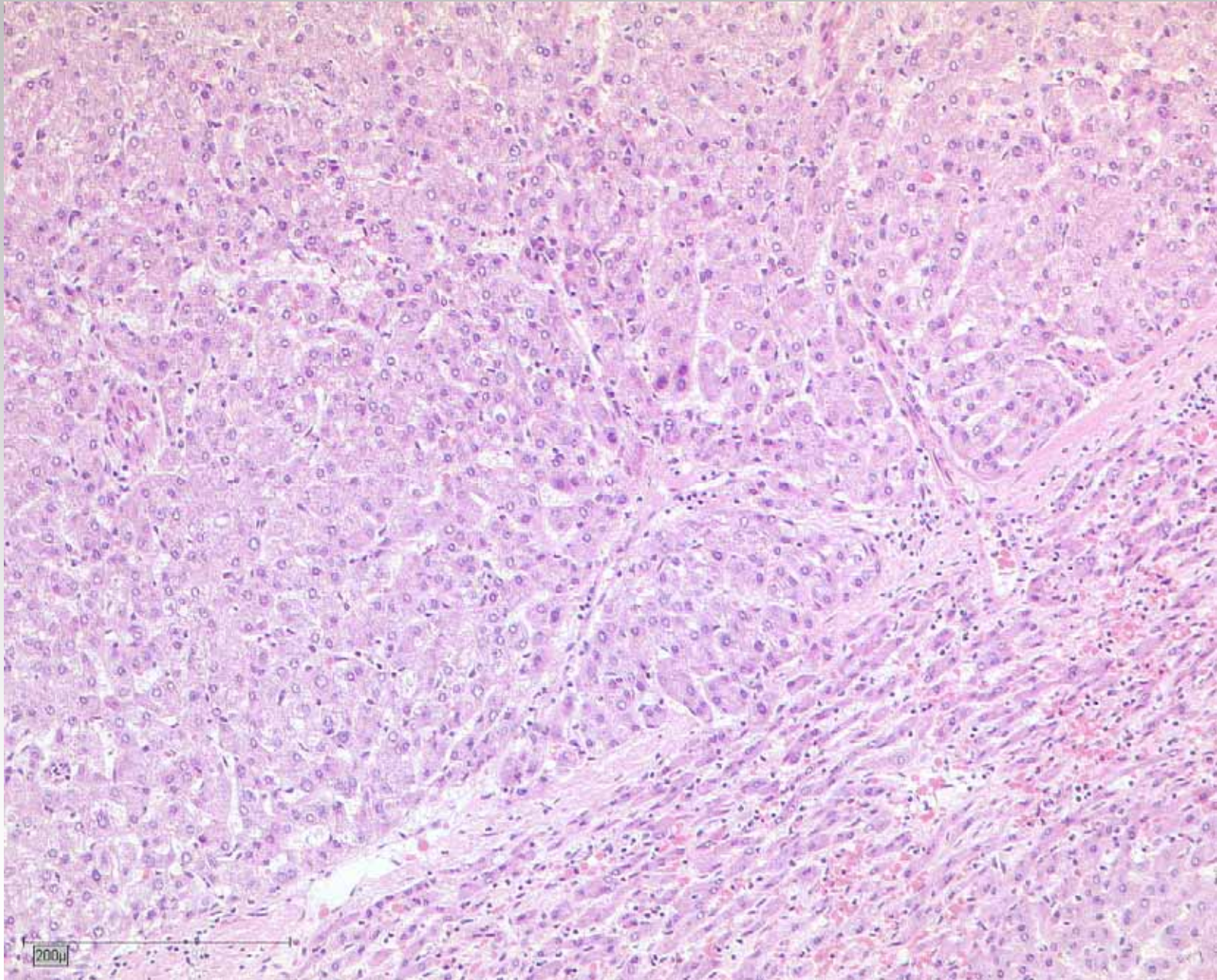
Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

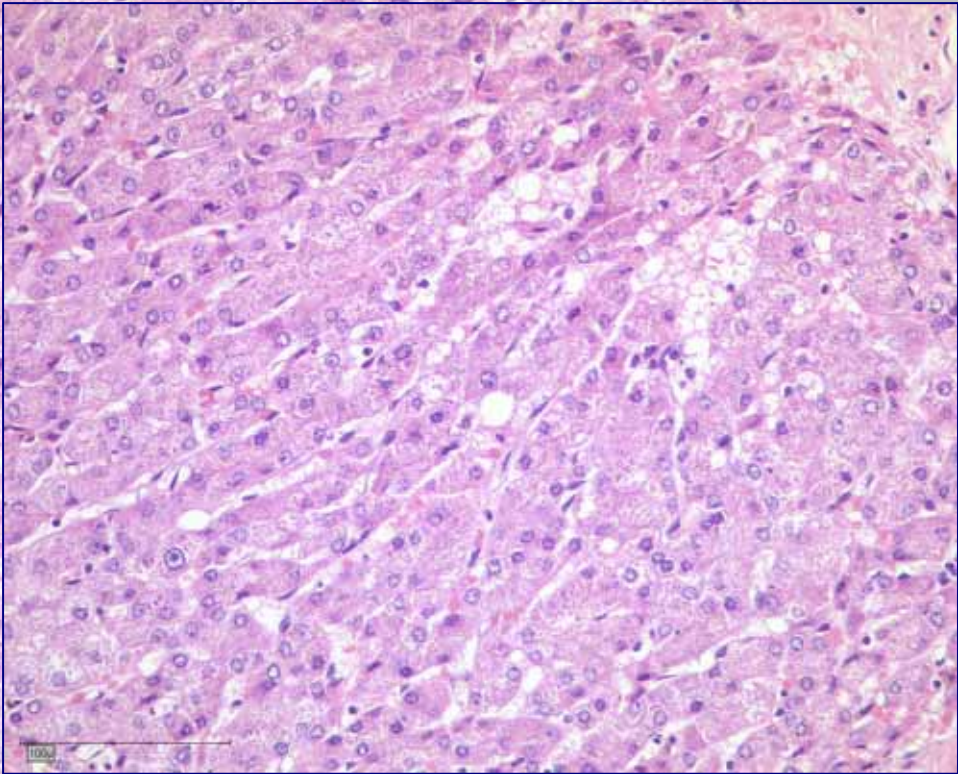
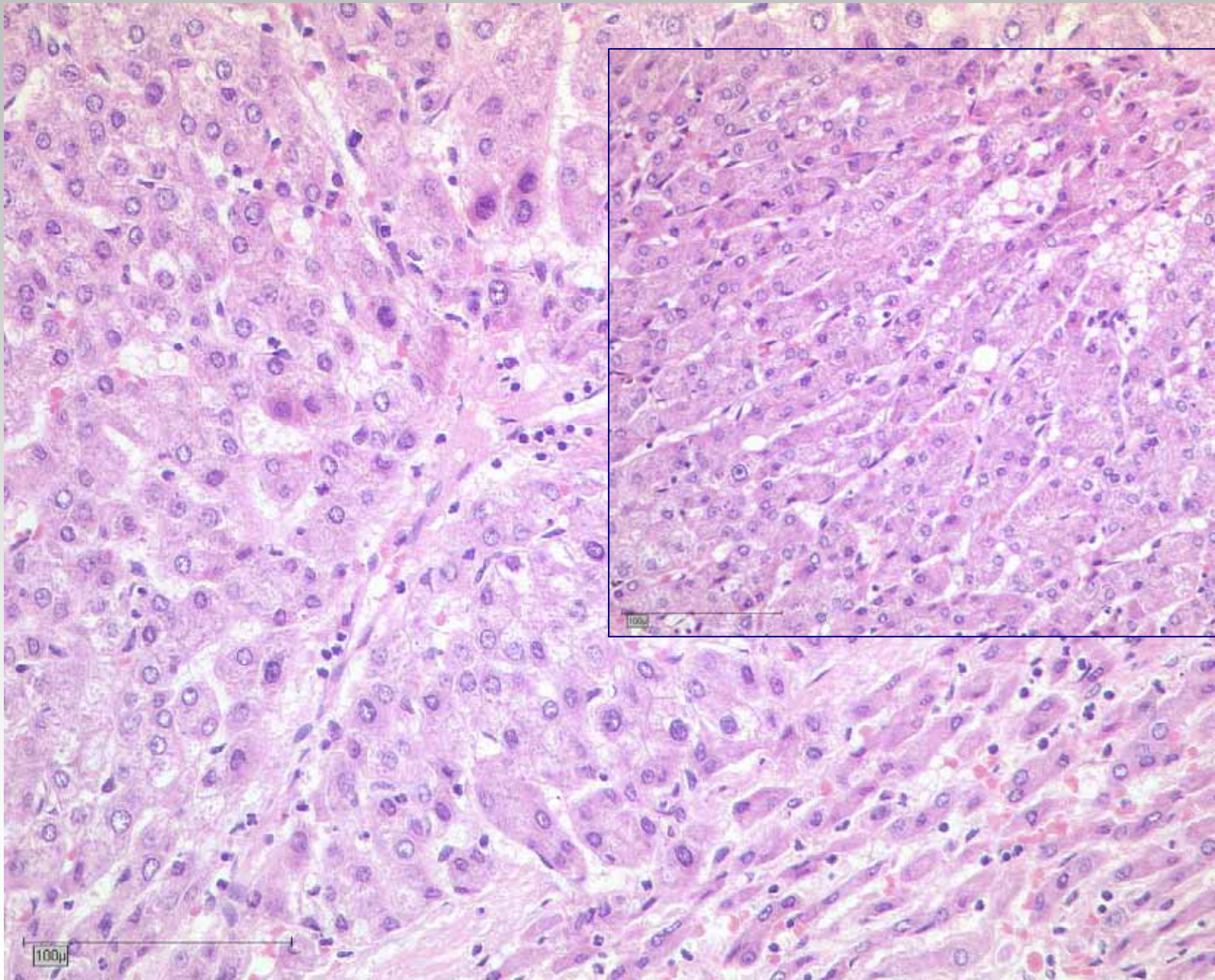
Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation	
(nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.







WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)	8160/3
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

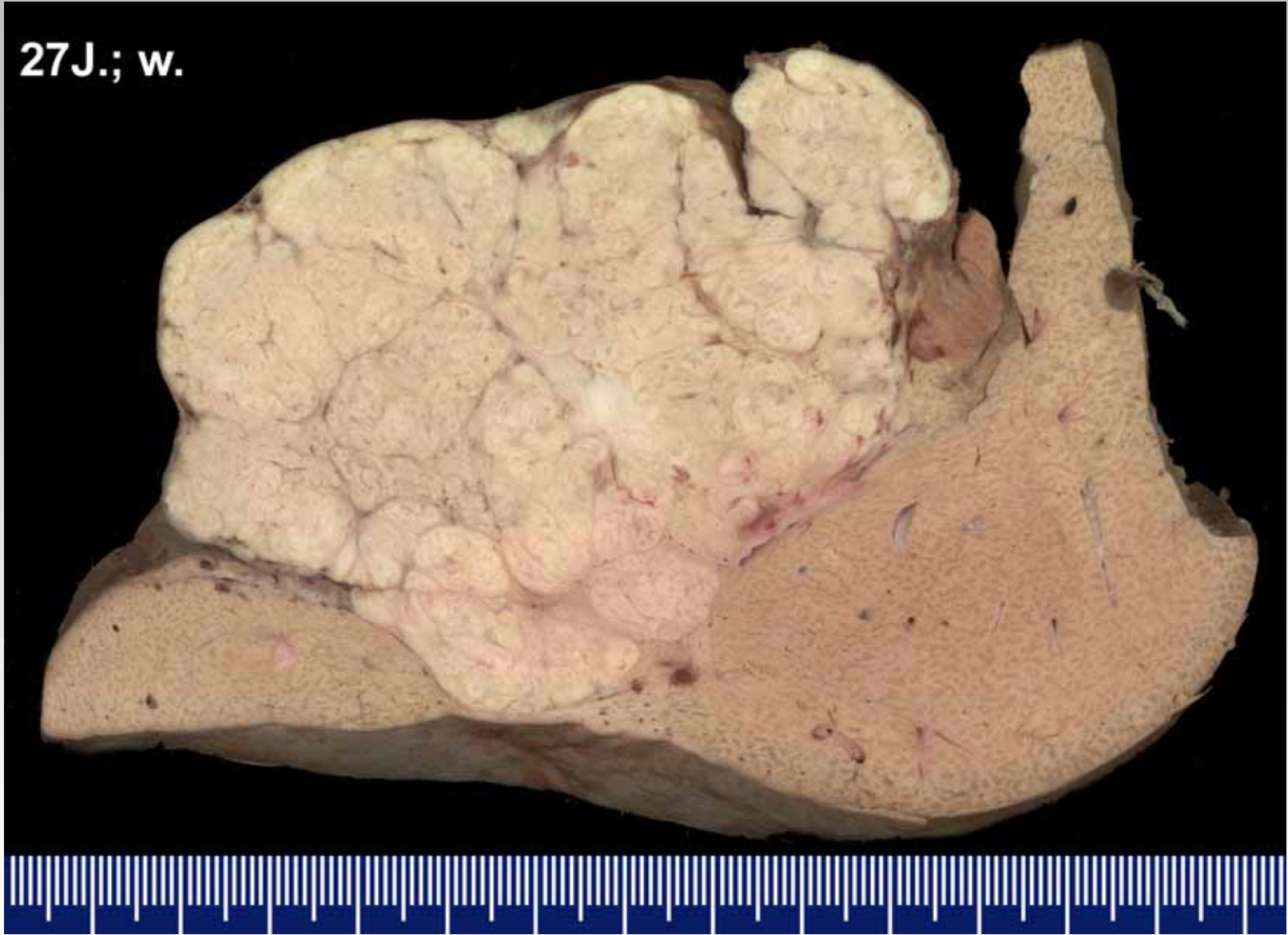
Miscellaneous lesions

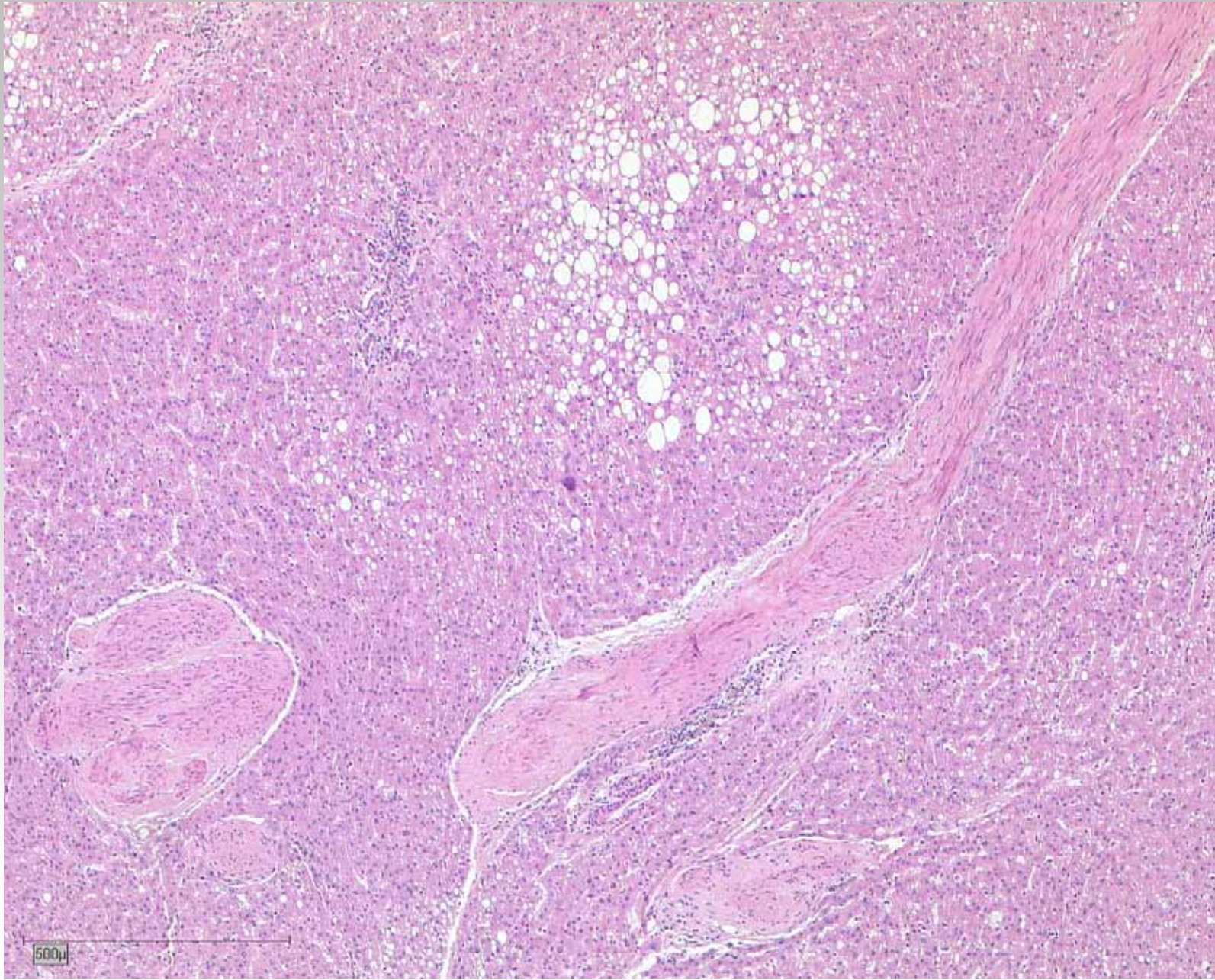
Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

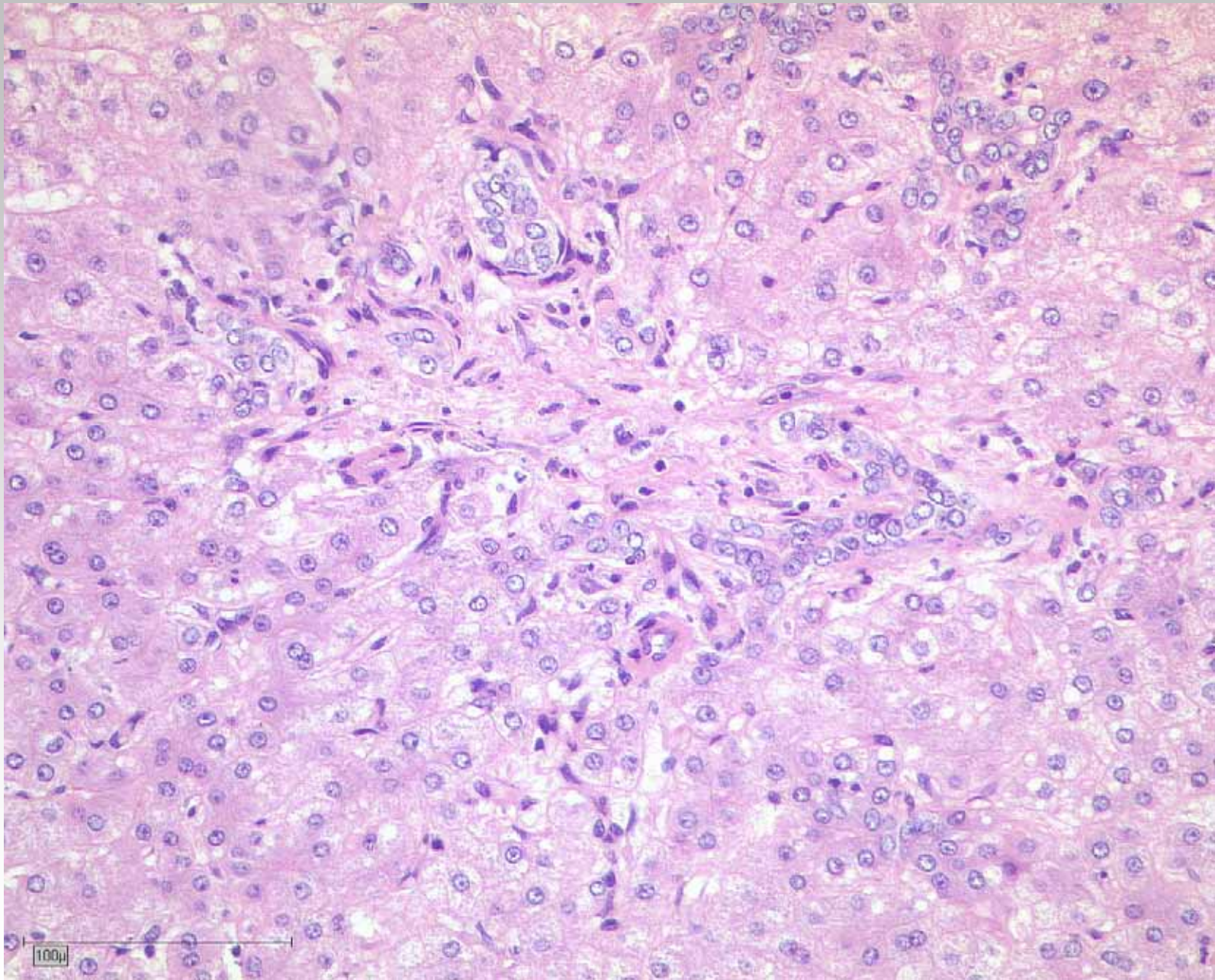
¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.

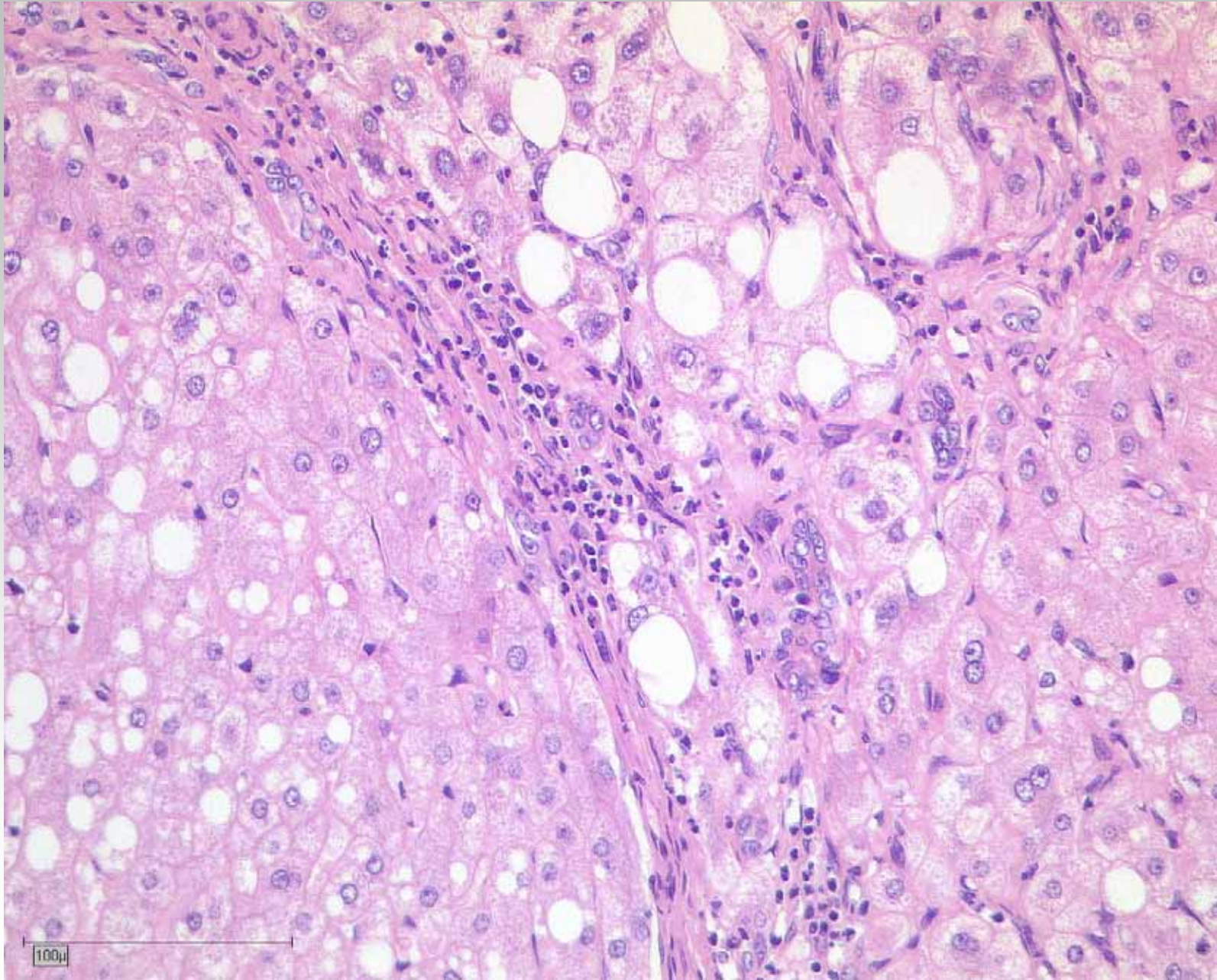


27J.; w.









WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)	8160/3
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

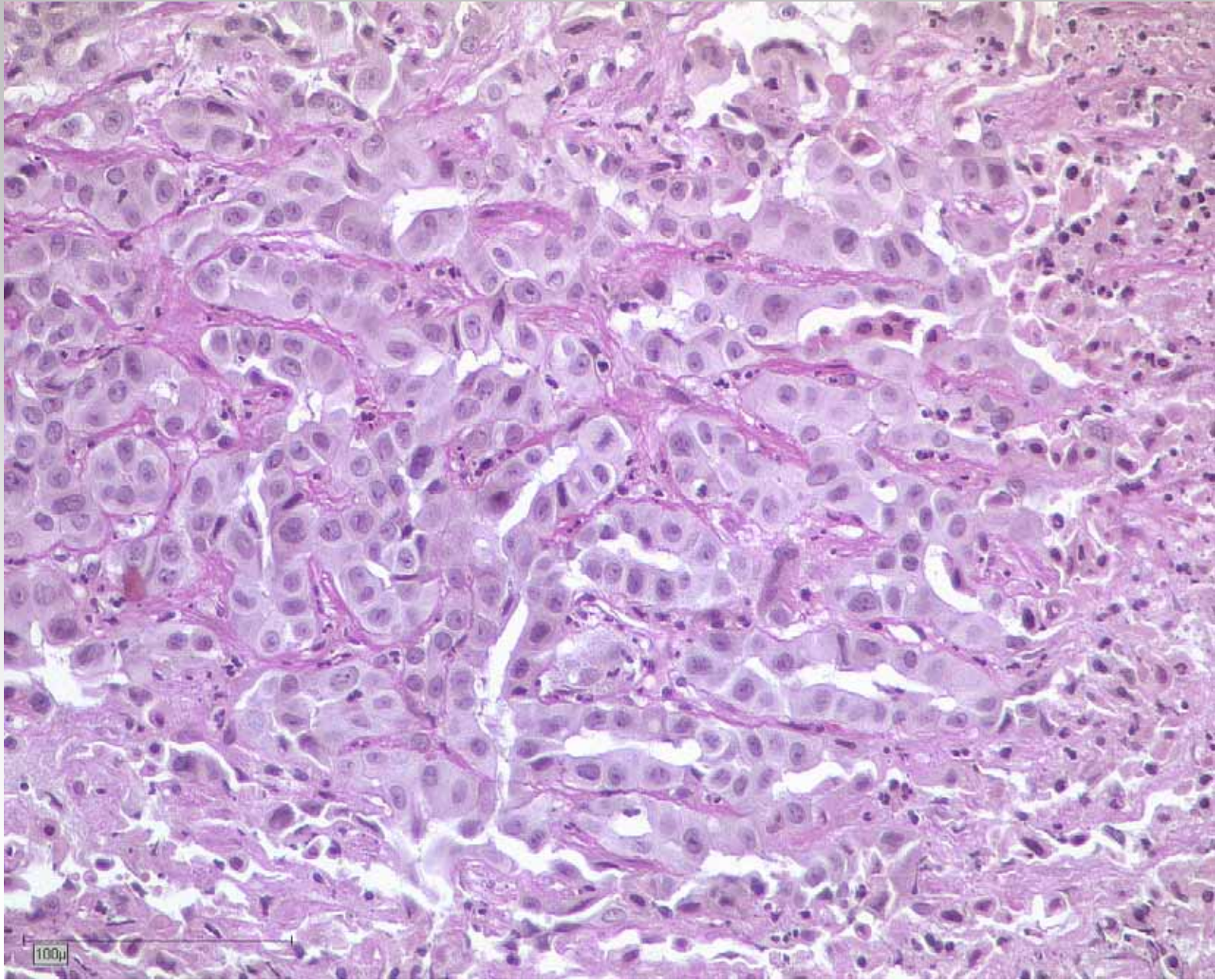
Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

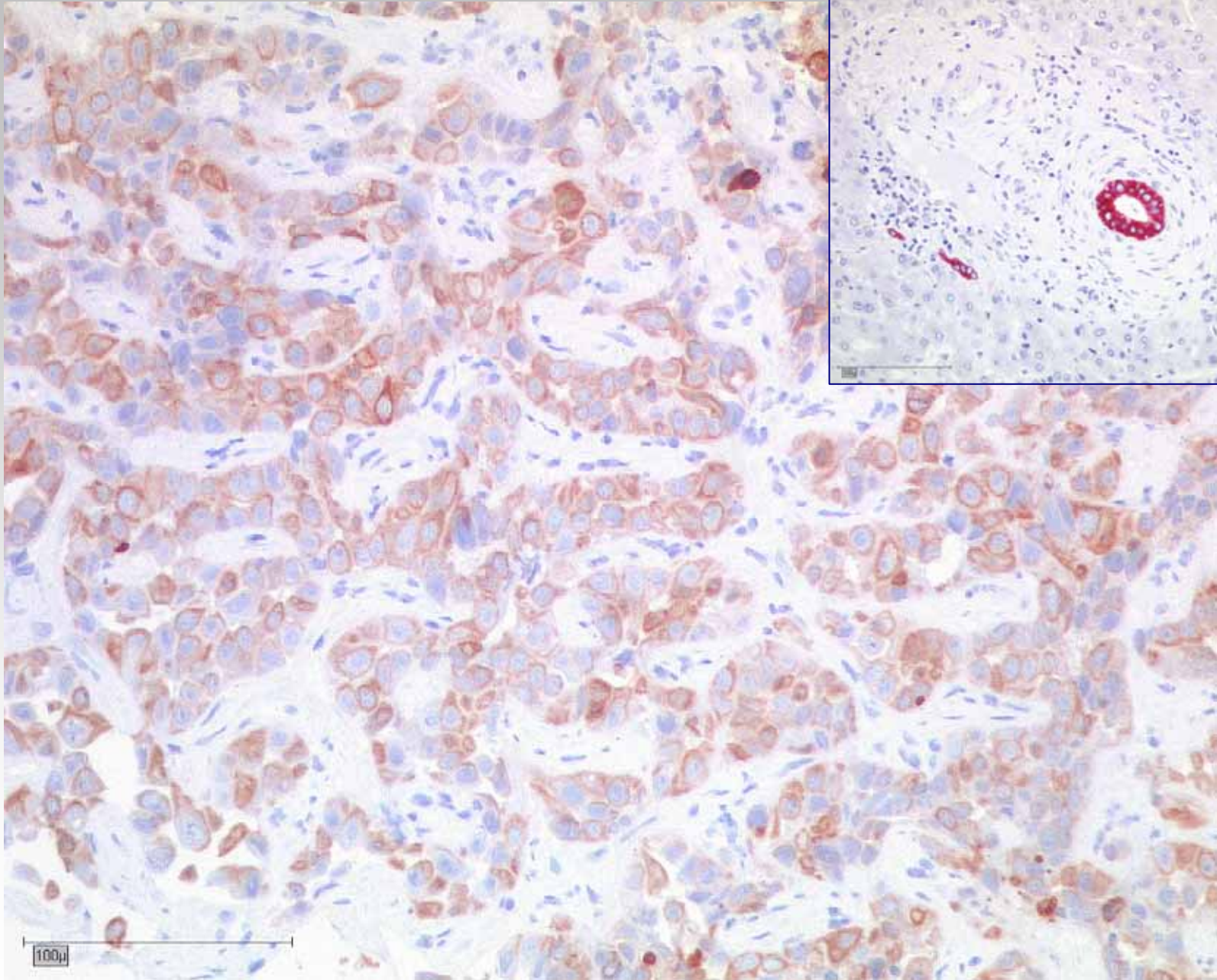
Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.







CK 7



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma (peripheral bile duct carcinoma)	8160/3
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ)	8500/211

Miscellaneous lesions

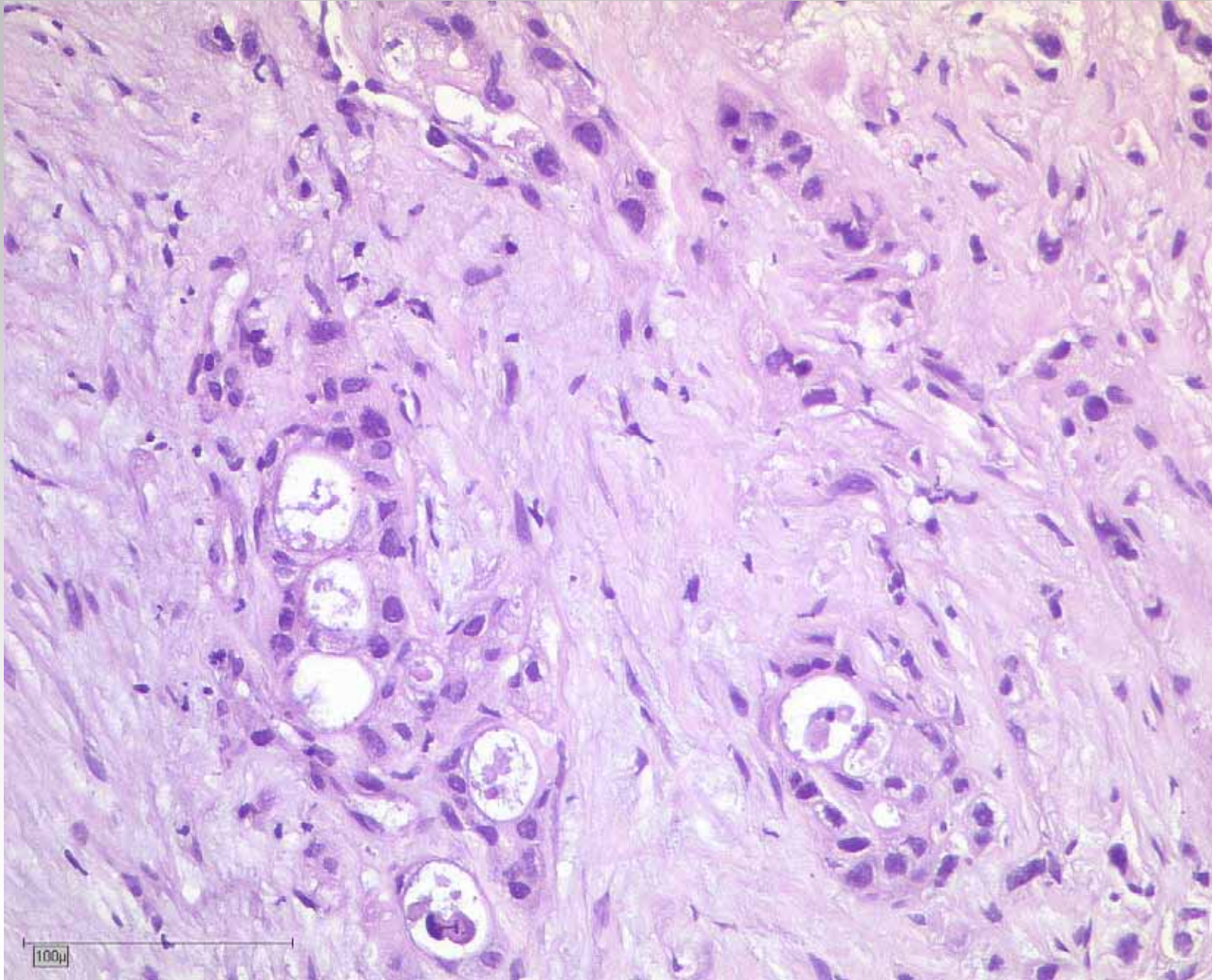
Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation (nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.

DD: Metastase duktales Pankreas-Ca.

WHO, 2000





Metastase duktales Pankreas-Ca.



WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3
(peripheral bile duct carcinoma)	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

Epithelial abnormalities

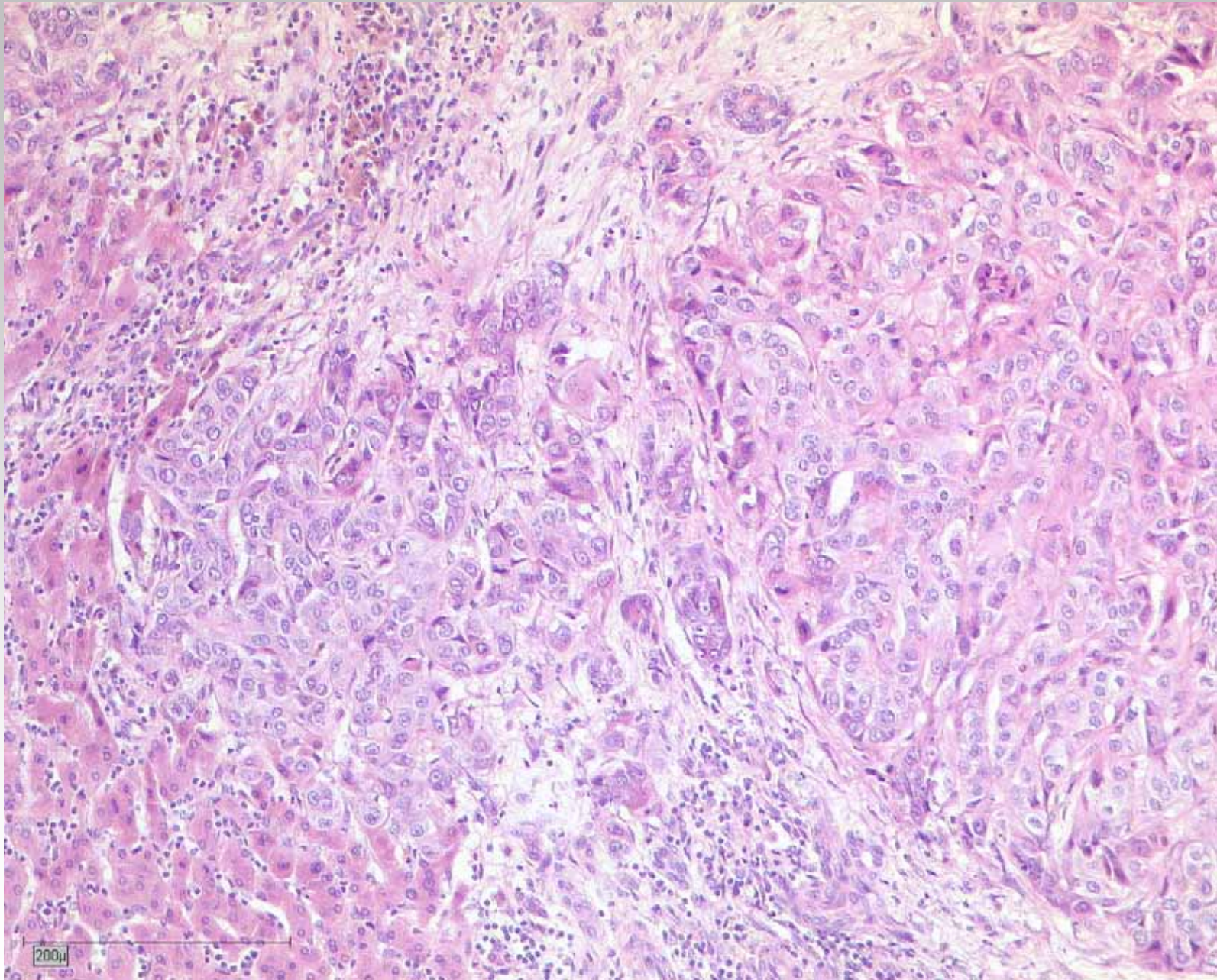
Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation	
(nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.





WHO histological classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts

Epithelial tumours

Benign

Hepatocellular adenoma (liver cell adenoma)	8170/0 ¹
Focal nodular hyperplasia	
Intrahepatic bile duct adenoma	8160/0
Intrahepatic bile duct cystadenoma	8161/0
Biliary papillomatosis	8264/0

Malignant

Hepatocellular carcinoma (liver cell carcinoma)	8170/3
Intrahepatic cholangiocarcinoma	8160/3
(peripheral bile duct carcinoma)	
Bile duct cystadenocarcinoma	8161/3
Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	8180/3
Hepatoblastoma	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

Non-epithelial tumours

Benign

Angiomyolipoma	8860/0
Lymphangioma and lymphangiomatosis	9170/0
Haemangioma	9120/0
Infantile haemangioendothelioma	9130/0

Malignant

Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1
Angiosarcoma	9120/3
Embryonal sarcoma (undifferentiated sarcoma)	8991/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Others	

Miscellaneous Tumours

Solitary fibrous tumour	8815/0
Teratoma	9080/1
Yolk sac tumour (endodermal sinus tumour)	9071/3
Carcinosarcoma	8980/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Others	

Haemopoietic and lymphoid tumours

Secondary tumours

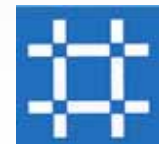
Epithelial abnormalities

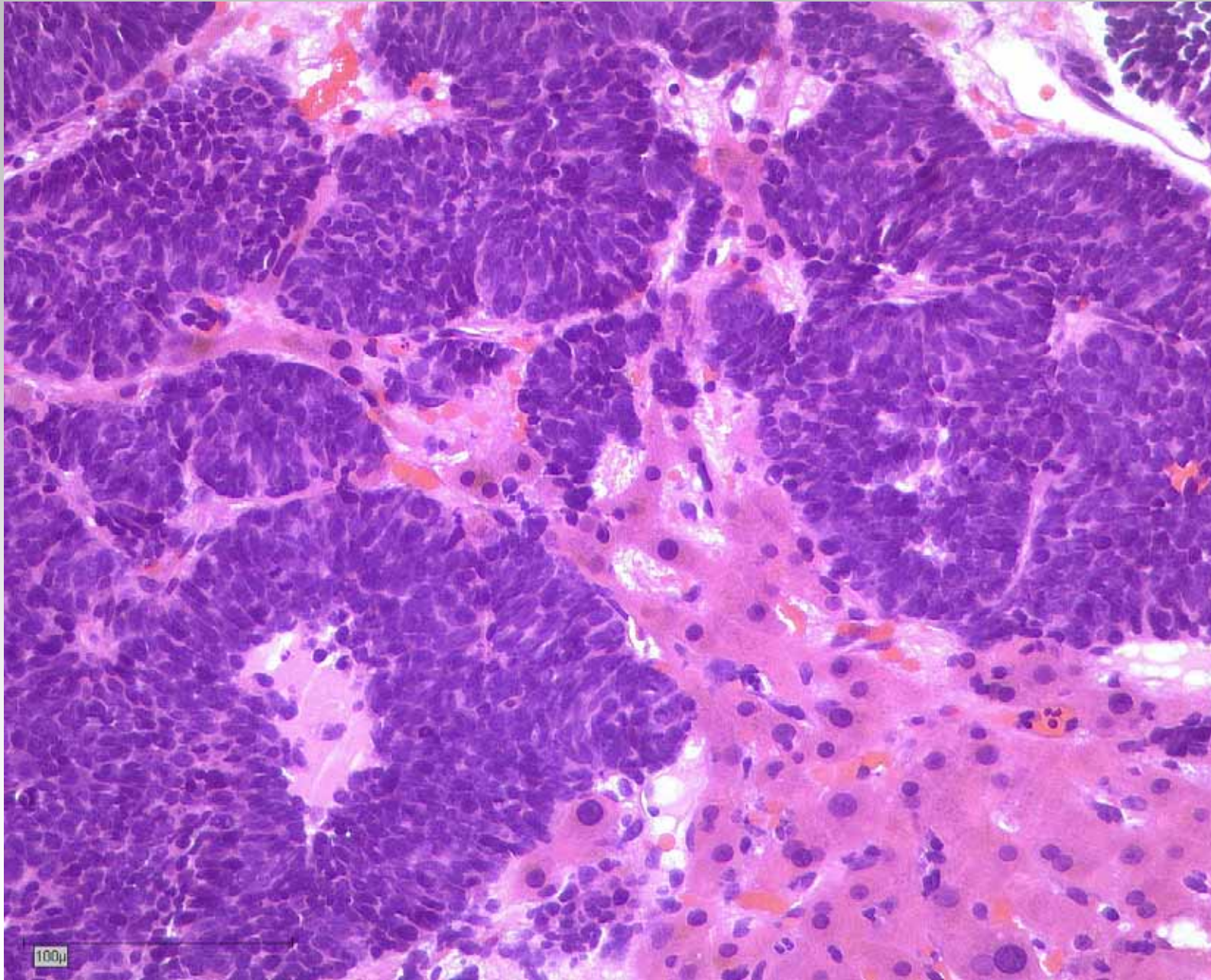
Liver cell dysplasia (liver cell change)	
Large cell type (large cell change)	
Small cell type (small cell change)	
Dysplastic nodules (adenomatous hyperplasia)	
Low-grade	
High-grade (atypical adenomatous hyperplasia)	
Bile duct abnormalities	
Hyperplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Dysplasia (bile duct epithelium and peribiliary glands)	
Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) 8500/211	

Miscellaneous lesions

Mesenchymal hamartoma	
Nodular transformation	
(nodular regenerative hyperplasia)	
Inflammatory pseudotumour	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {542} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.





Metastase kleinzelliges Lungen-Ca.



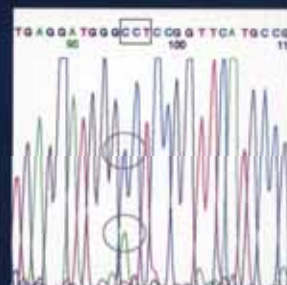
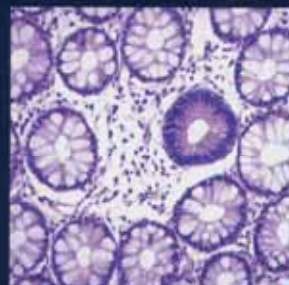
World Health Organization Classification of Tumours



Pathology & Genetics

Tumours of the Digestive System

Edited by Stanley R. Hamilton & Lauri A. Aaltonen



WHO, 2000



WHO histological classification of tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts

Epithelial tumours		Small cell carcinoma	8041/3
		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
		Undifferentiated carcinoma	8020/3
		Biliary cystadenocarcinoma	8161/3
<i>Benign</i>			
Adenoma	8140/0 ¹		
Tubular	8211/0		
Papillary	8260/0	Carcinoid tumour	8240/3
Tubulopapillary	8263/0	Goblet cell carcinoid	8243/3
Biliary cystadenoma	8161/0	Tubular carcinoid	8245/1
Papillomatosis (adenomatosis)	8264/0	Mixed carcinoid-adenocarcinoma	8244/3
		Others	
Intraepithelial neoplasia (dysplasia and carcinoma in situ)			
<i>Malignant</i>		Non-epithelial tumours	
Carcinoma		Granular cell tumour	9580/0
Adenocarcinoma	8140/3	Leiomyoma	8890/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Adenocarcinoma, intestinal type	8144/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Adenocarcinoma, gastric foveolar type		Kaposi sarcoma	9140/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Others	
Clear cell adenocarcinoma	8310/3		
Signet-ring cell carcinoma	8490/3	Malignant lymphoma	
Adenosquamous carcinoma	8560/3		
Squamous cell carcinoma	8070/3	Secondary tumours	

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (542) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, /2 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia and /3 for malignant tumours.



TNM classification of tumours of the extrahepatic bile ducts

TNM classification^{1,2}

T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue or fibromuscular layer
T1a	Tumour invades subepithelial connective tissue
T1b	Tumour invades fibromuscular layer
T2	Tumour invades perifibromuscular connective tissue
T3	Tumour invades adjacent structures: liver, pancreas, duodenum, gallbladder, colon, stomach

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in cystic duct, pericholedochal, and/or hilar lymph nodes (i.e., in the hepatoduodenal ligament)
N2	Metastasis in peripancreatic (head only), periduodenal, periportal, coeliac, superior mesenteric, posterior peripancreatico-duodenal lymph nodes

M – Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

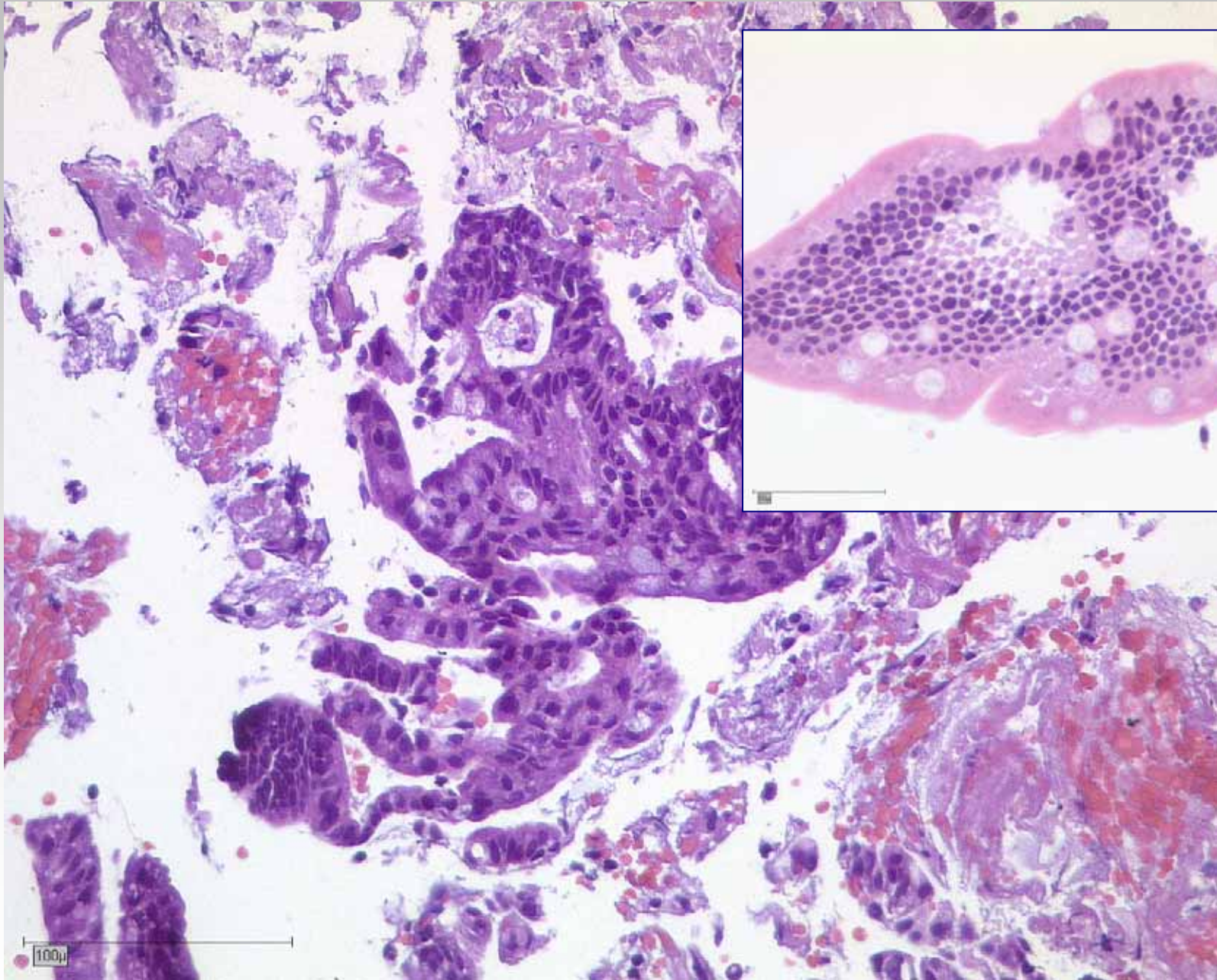
Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1 T2	N1, N2	M0
Stage IVA	T3	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

¹{66, 361}. The classification applies to carcinomas of extrahepatic bile ducts and those of choledochal cysts.

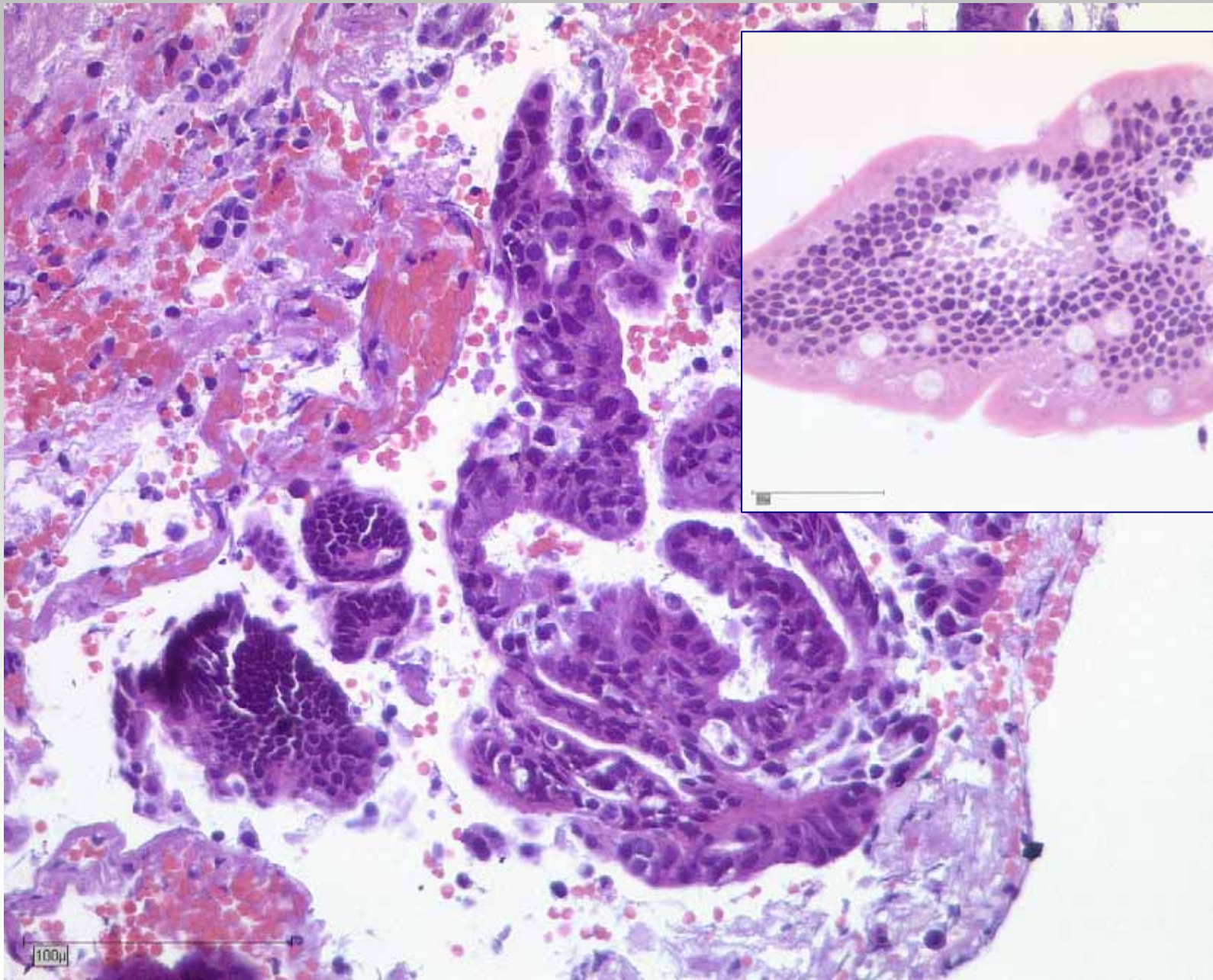
²A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.





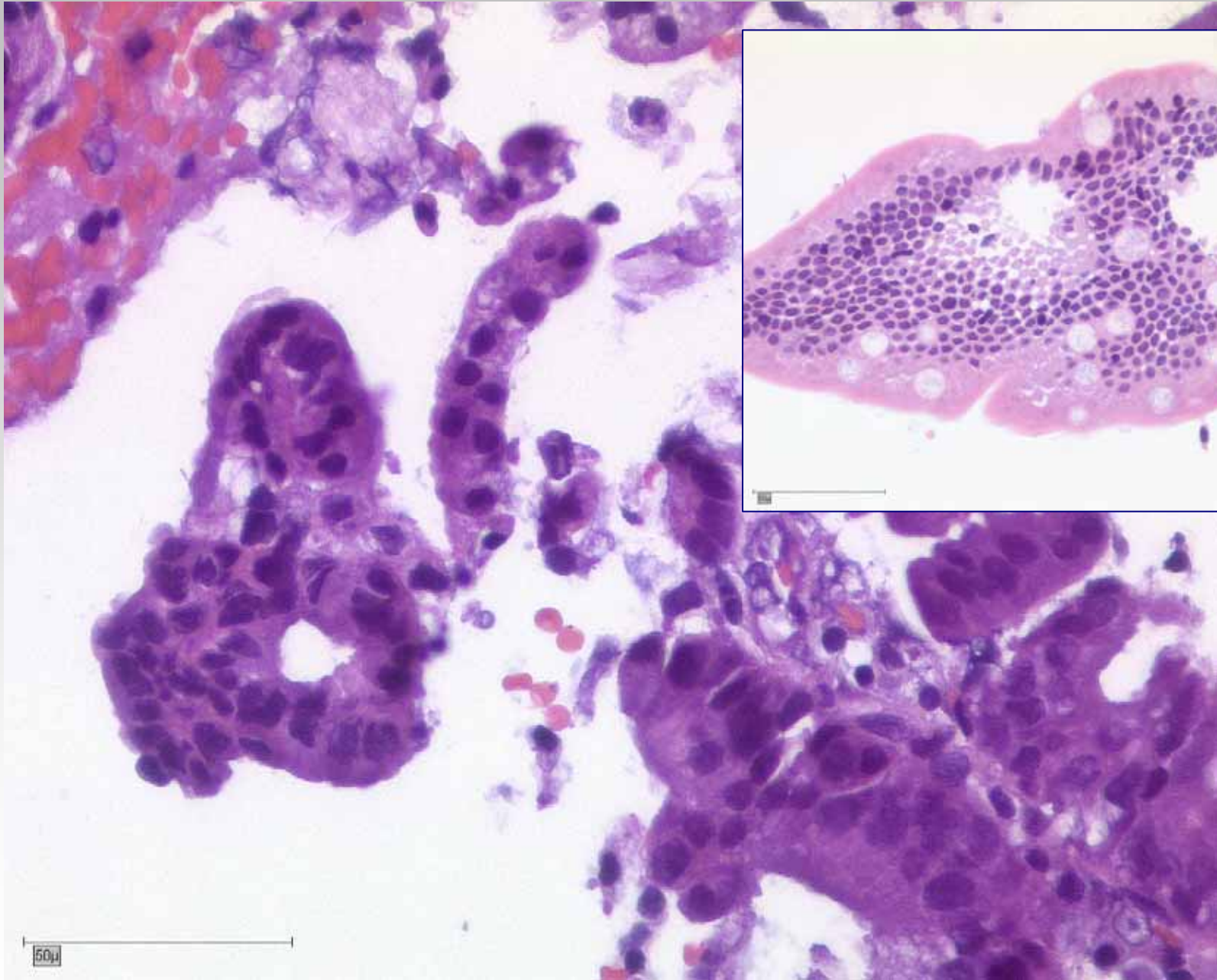
Gallengangs-Ca.





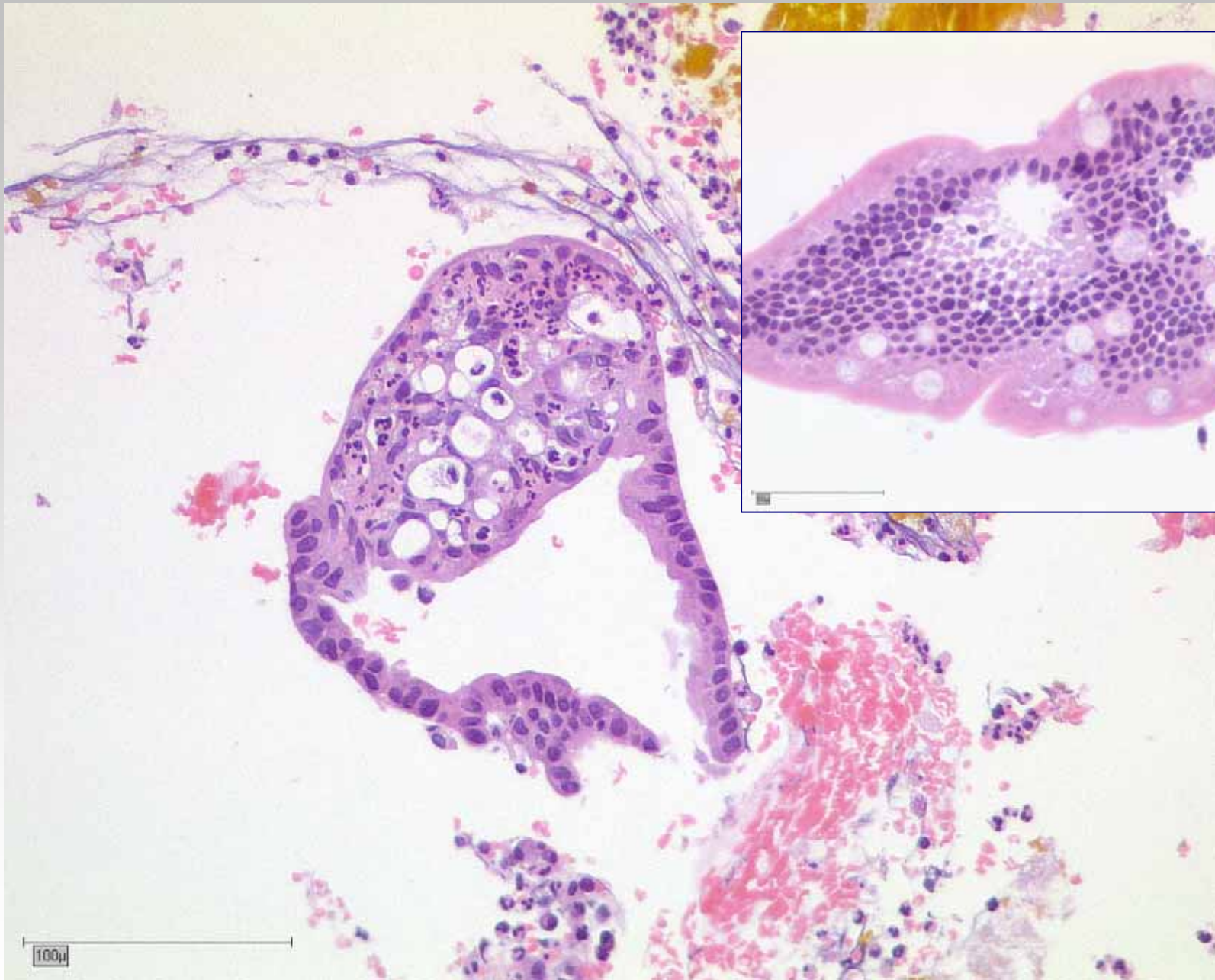
Gallengangs-Ca.





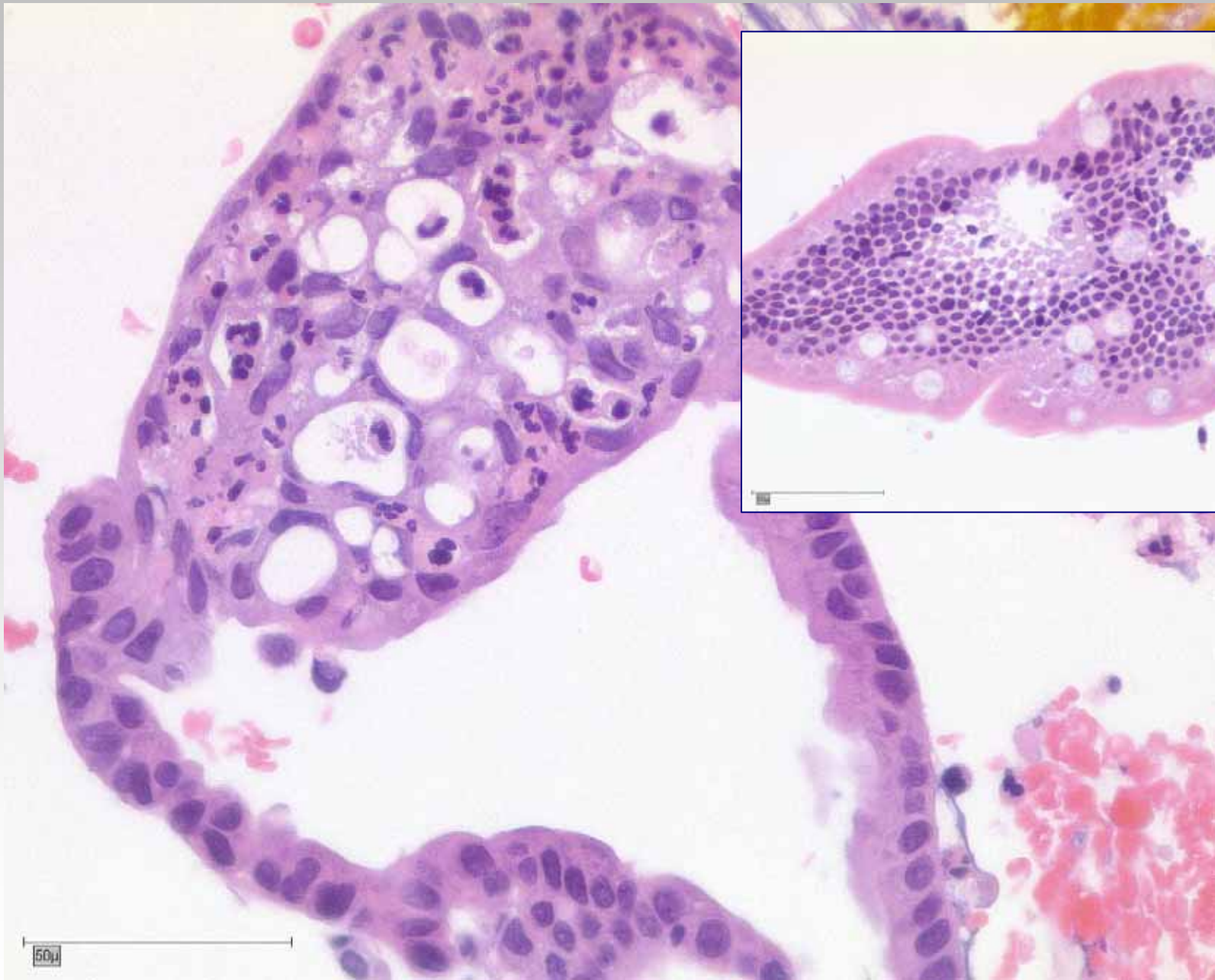
Gallengangs-Ca.





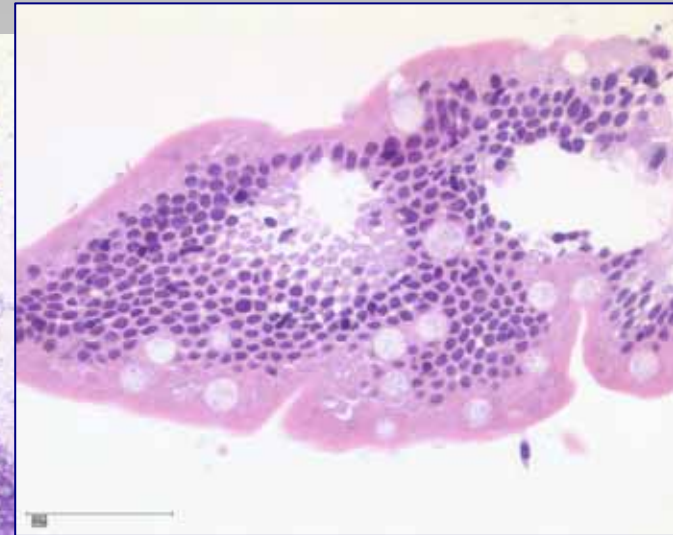
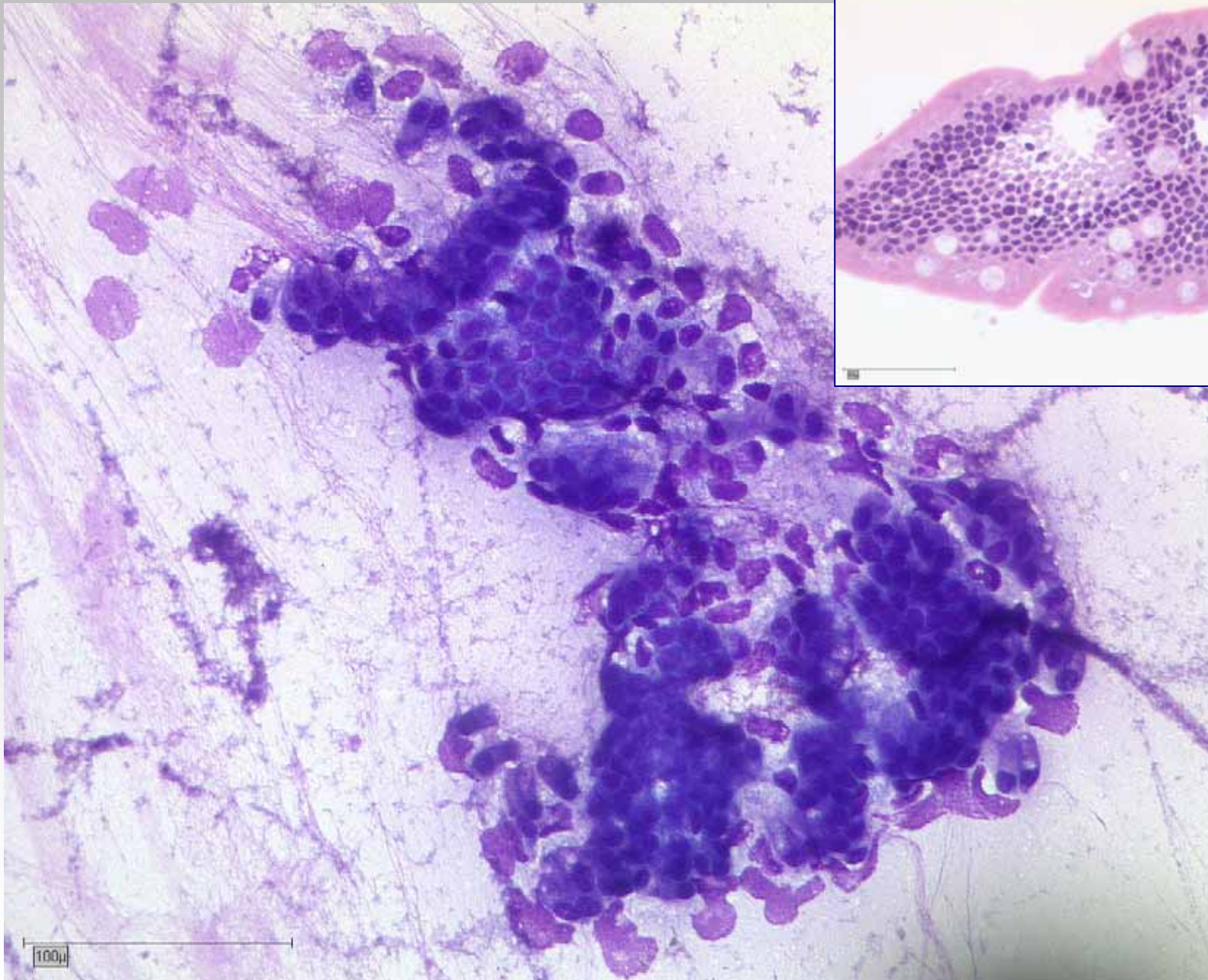
V. a. Gallengangs-Ca.





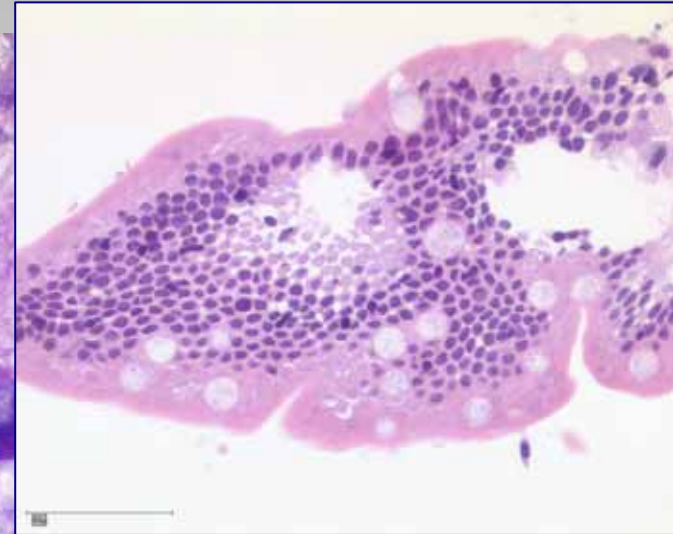
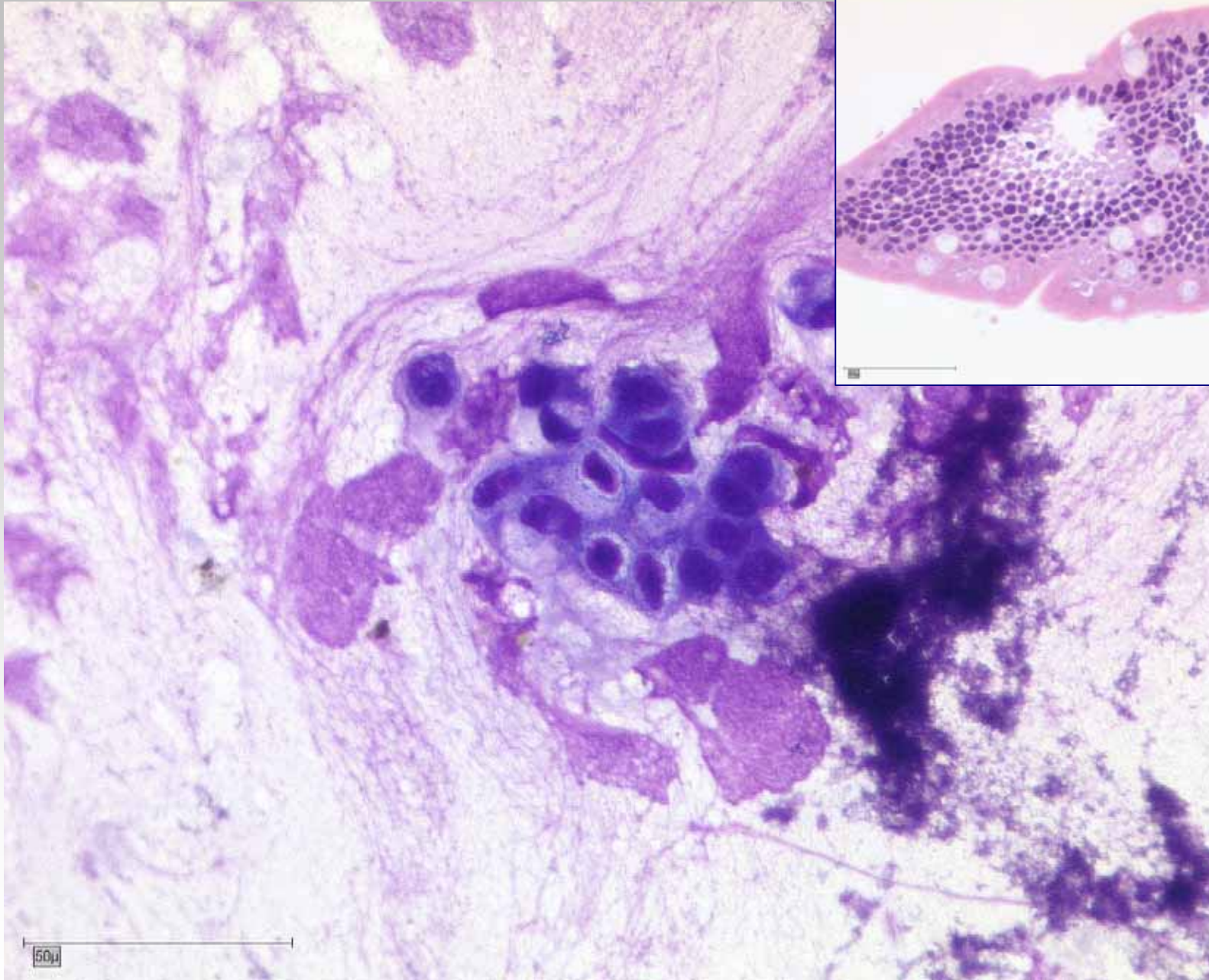
V. a. Gallengangs-Ca.





PSC, suspekta Stenose li. D. hepaticus, 32 J., m.





PSC, suspekthe Stenose li. D. hepaticus, 32 J., m.



Table 15.2 Biliary tract cytology – diagnostic procedures and accuracy.

Aspiration of gastric/duodenal contents

1. Simple catheter aspiration
 2. Double lumen tubes
Stimulation of bile/pancreatic flow by MgSO₄, cholecystokinin, pancreozymin, secretin^{19–26}
- Sensitivity of malignant diagnosis: 40–78%
Predictive value of malignant diagnosis: 91.5–100%

Direct collection of bile

1. At outflow of ampulla of Vater or by catheterization of ampulla^{27–31}
Sensitivity of malignant diagnosis: 20–77%
Predictive value of malignant diagnosis: 100%
2. Selective bile duct catheterization at ERCP^{28,30}
3. Percutaneous bile drainage:
 - (a) T-tube aspiration or drainage^{33,39}
 - (b) Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC)^{36–42}

Sensitivity of malignant diagnosis: 34–73%
Predictive value of malignant diagnosis: 94–100%
4. Transhepatic puncture of bile ducts during laparotomy³⁴
5. Gall bladder puncture^{5, 10, 12, 14}
Sensitivity of malignant diagnosis: 53–91.3%

Bile duct brushings or washings

1. Direct brushing of ducts during ERCP^{15,40,43–45}
Sensitivity of malignant diagnosis: 18–60%
Predictive value of malignant diagnosis: 100%

2. Transcatheter brushing following guidewire bypass of obstruction:
 - (a) Retrograde at ERCP^{46,47,49}
 - (b) Percutaneous at PTC^{48,50–52}

Sensitivity of malignant diagnosis: 57–69%
Predictive value of malignant diagnosis: 97–100%
3. Saline irrigation of ducts at ERCP^{12,13}

Fine needle aspiration

1. Percutaneous FNA of mass; guidance by combinations of:
 - (a) Ultrasound^{53,54,55}
 - (b) Fluoroscopy^{54,55}
 - (c) CT⁵⁶
 - (d) Angiography³²

Sensitivity of malignant diagnosis: 40–91.2%
Predictive value of malignant diagnosis: 100%
2. Percutaneous FNA of:
 - (a) Site of stent tube
 - (b) Ducts opacified by contrast media (PTC)^{32,38,54}

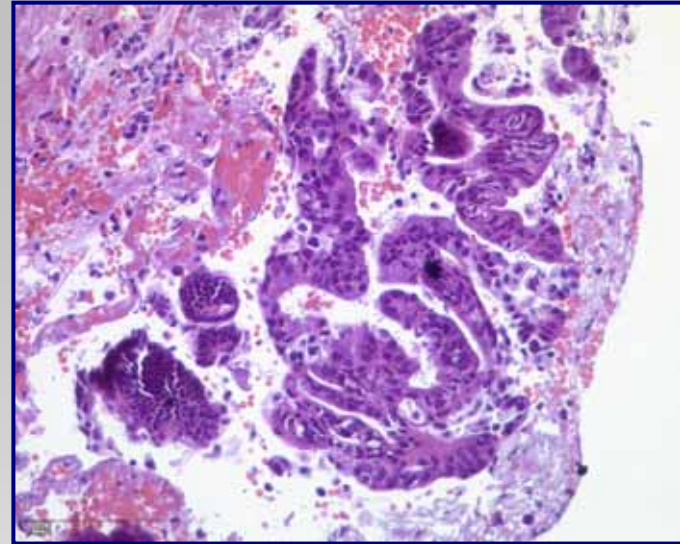
Sensitivity of malignant diagnosis: 53–87.5%
Predictive value of malignant diagnosis: 100%
3. Transductal, transcatheter FNA or transduodenal during ERCP or PTC^{58,59}
4. Peroperative FNA³⁸

Cell block preparations

1. Material retrieved from obstructed stent tube⁶³
2. Cell deposit from bile or FNA samples⁵⁵



„Biliary brushing cytology“



... A cytological diagnosis of cholangiocarcinoma should not be made in a vacuum. A diagnosis of malignancy should be made in conjunction with the patient's complete medical history and the appropriate radiographic procedures. ...

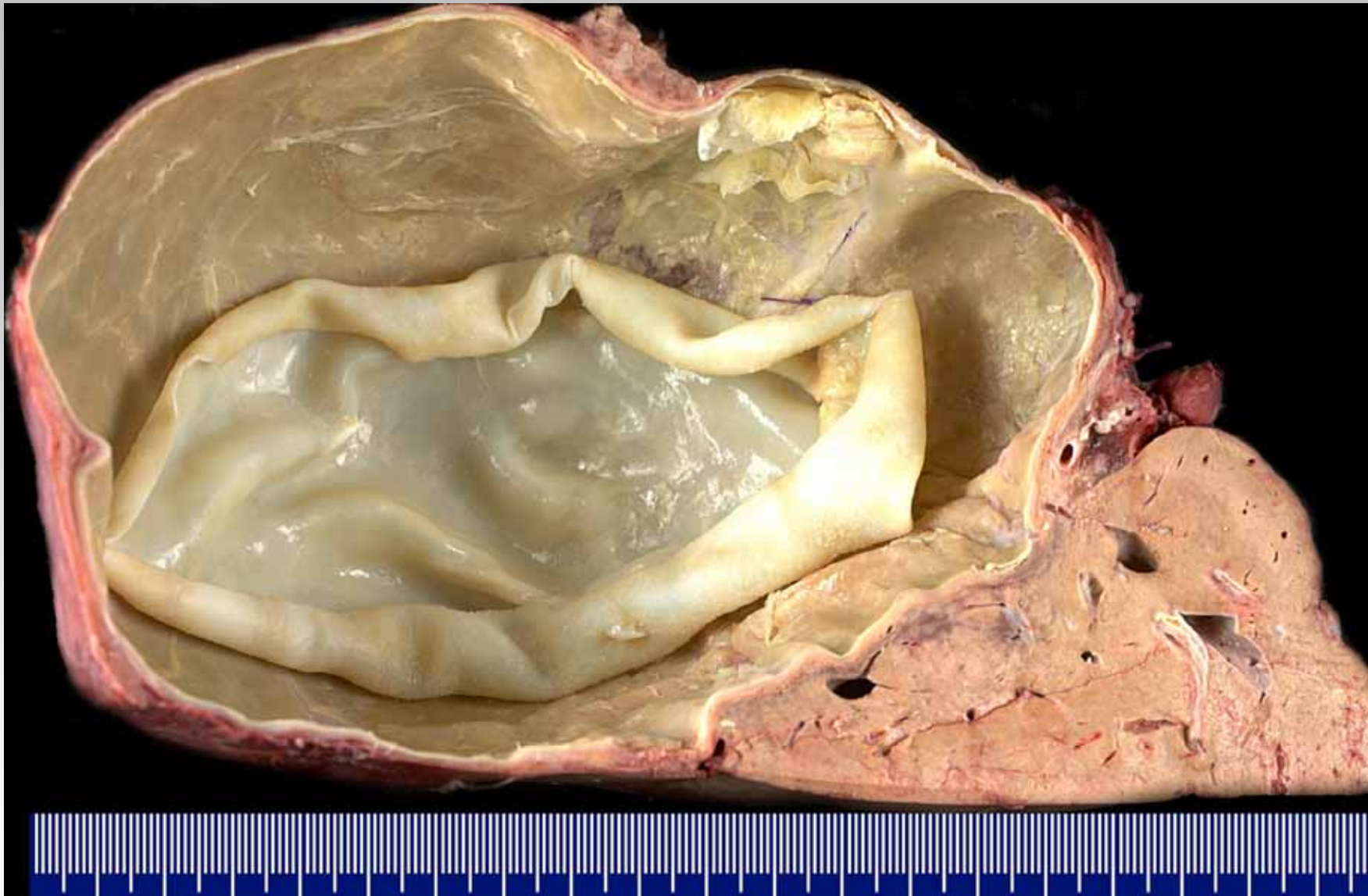


Diagnostische Fehlerquellen bei hochdifferenzierten hepatozellulären Tumoren

1. Geringe bzw. unzureichende Gewebsmenge; Tumor nicht erfasst
2. Kein Tumorrandbereich, kein peritumoröses Lebergewebe
3. Biopsie- bzw. Asservierungsartefakte
4. Tumorregression bzw. -nekrosen
5. Fehlende oder unzureichende klinische Angaben
6. Fehlende spezifische histomorphologische Expertise; klinischer Druck zur Festlegung

interdisziplinäre
Kommunikation





Echinokokkus-Zyste





Zentrum für Pathologie Klinikum Bremen-Mitte



Cholangiozelluläres Karzinom und HCC: Chirurgische Therapieoptionen

6. Bremer Workshop
Gastrointestinale Onkologie

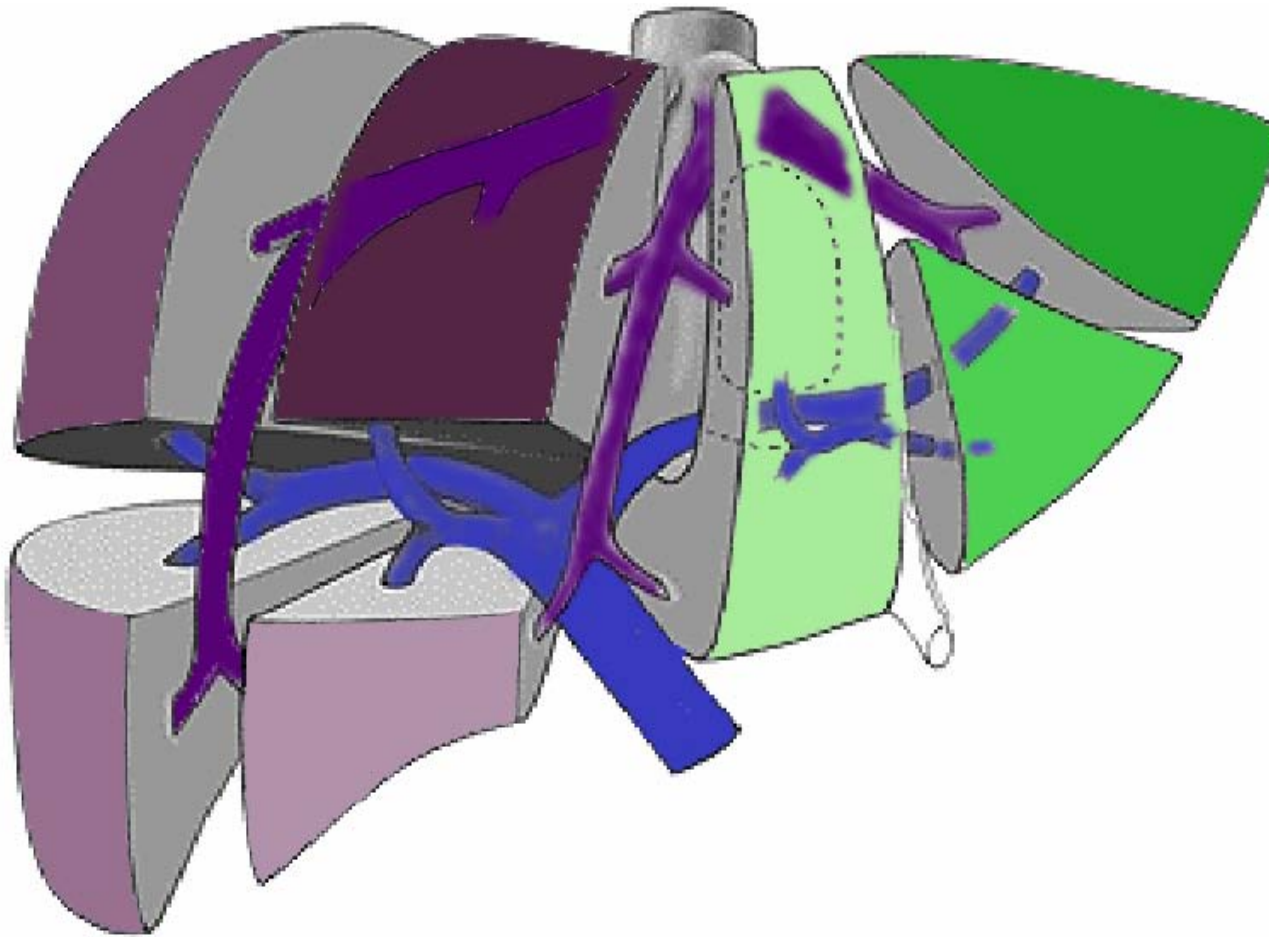
Jürgen Klempnauer

**Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover**

TPFZ

Leberchirurgie

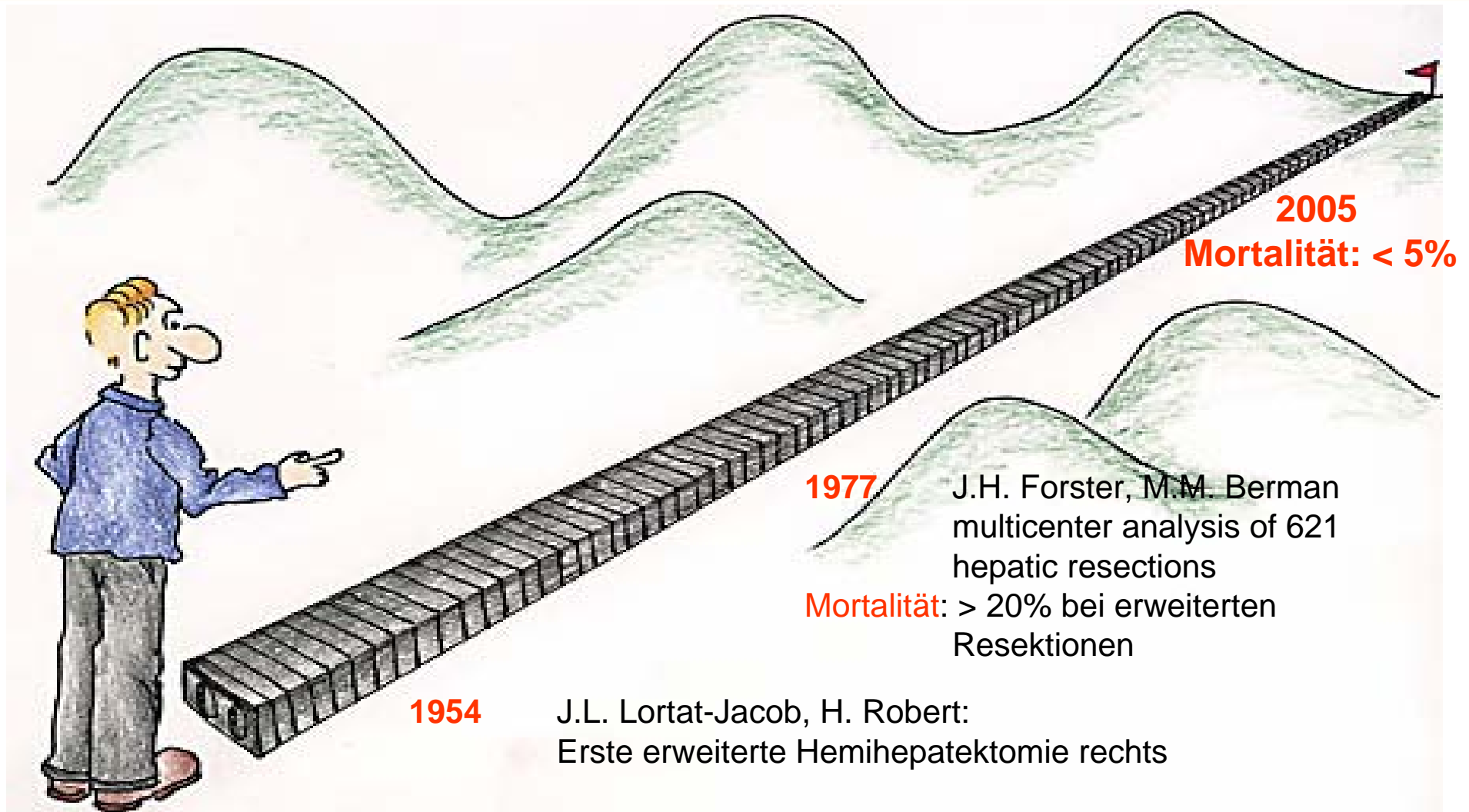
Operativ relevante segmentale Anatomie der Leber



Couinaud 1957, Le Foie: Études Anatomiques et Chirurgicales

Leberchirurgie

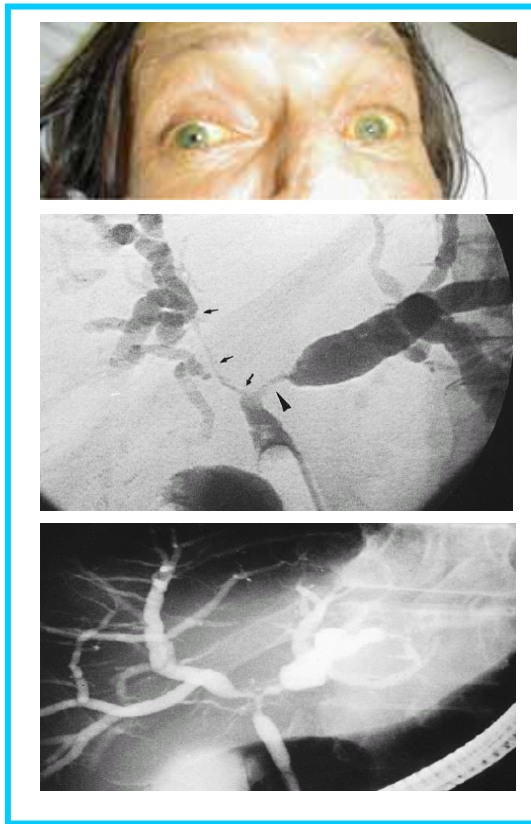
Entwicklung der Mortalität bei erweiterten Leberresektionen



Der Zustand des Patienten



normal



Ikterus



Zirrhose

Small for Size Liver Syndrome (SFSS)

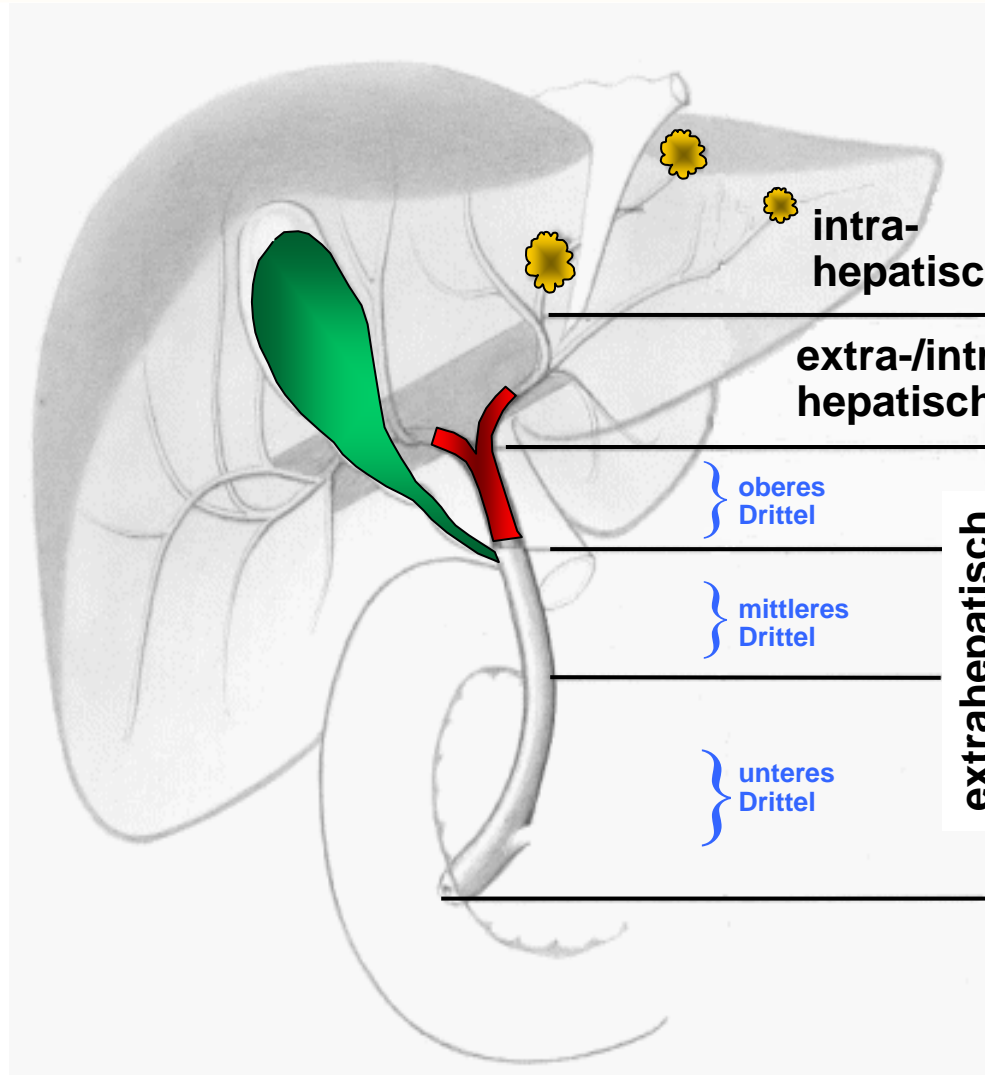


Leberchirurgie

Stunde der Wahrheit



Tumoren der Gallenblase und Gallenwege



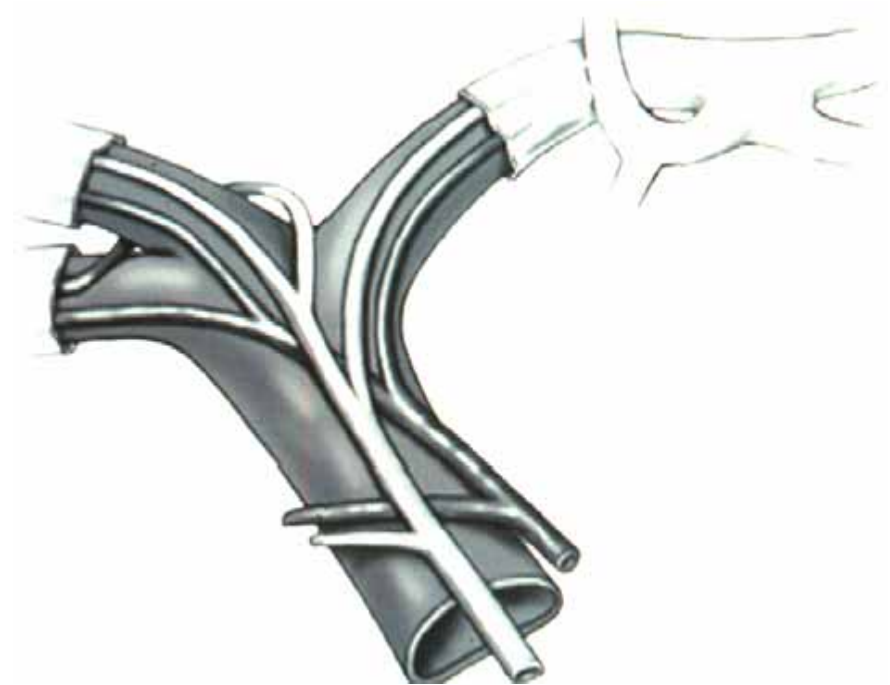
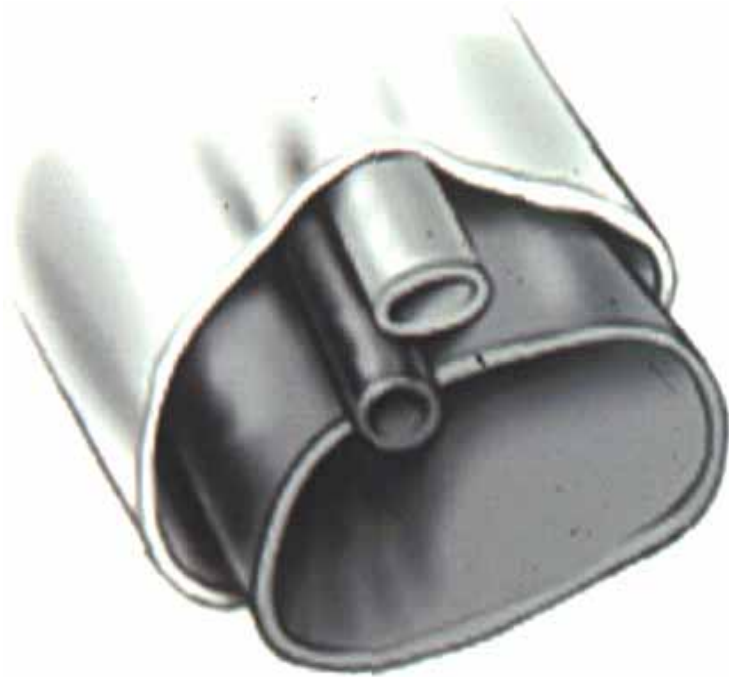
**cholangiozelluläres
Karzinom**

Gallenblasenkarzinom

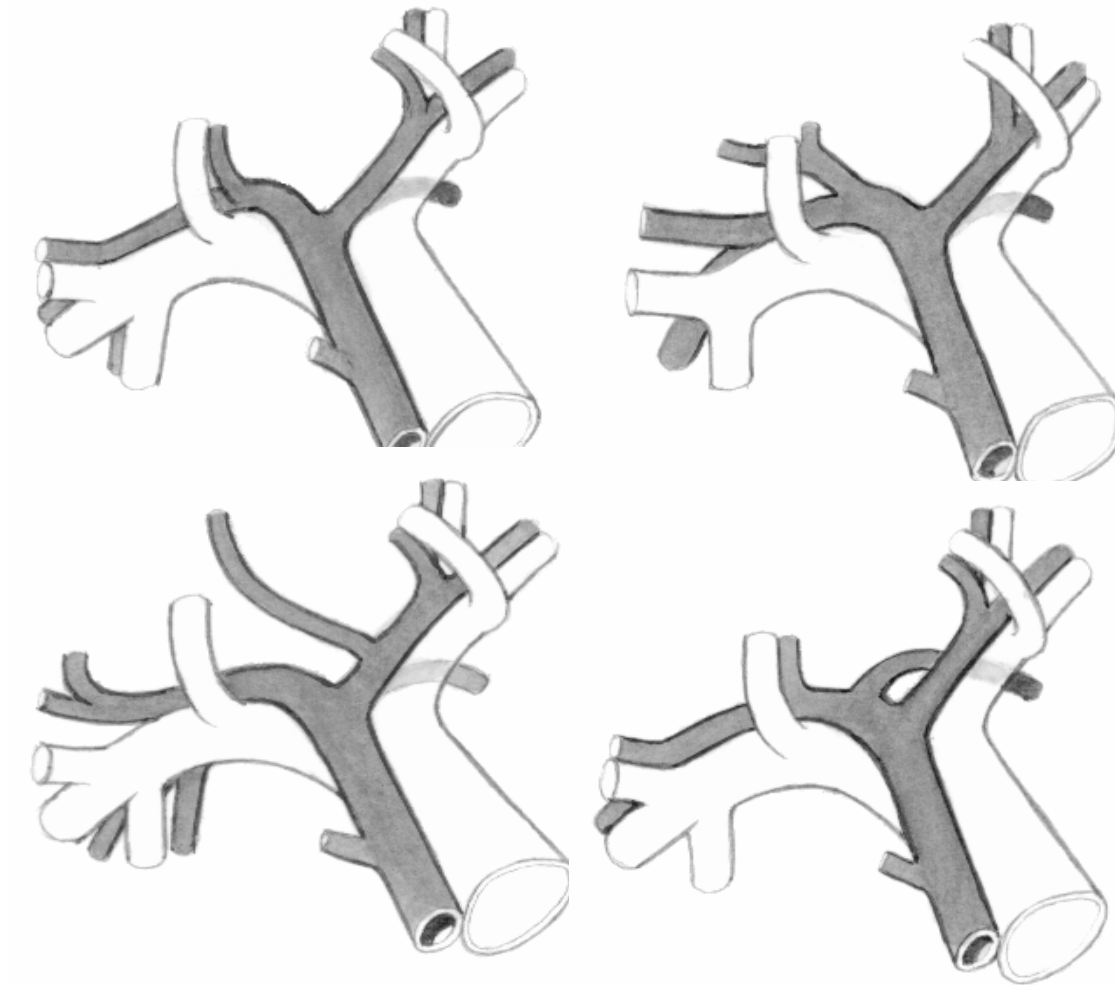
**proximales (hiläres)
Gallengangskarzinom
(Klatskin Tumor)**

**distales
Gallengangskarzinom**

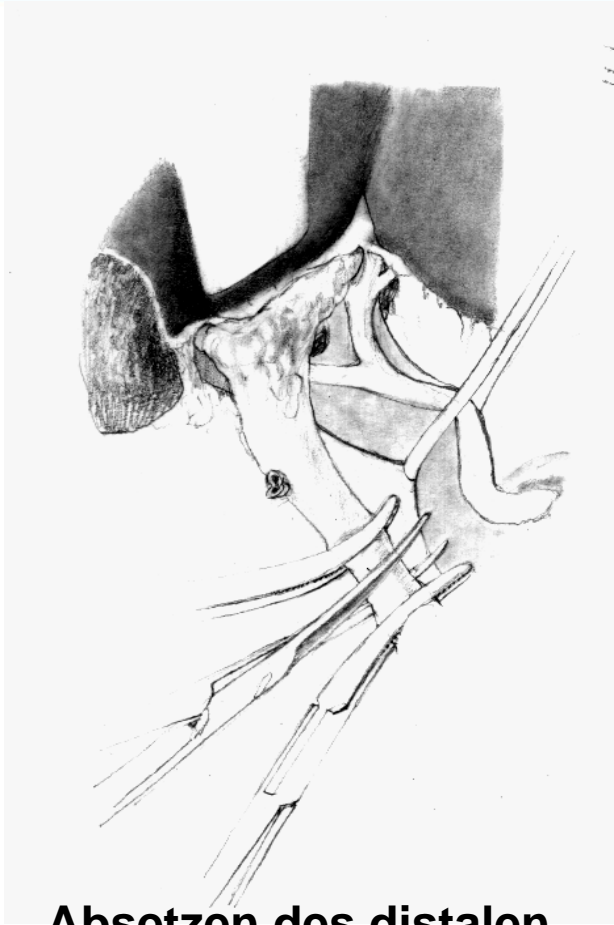
Intrahepatischer Glisson-Zugang



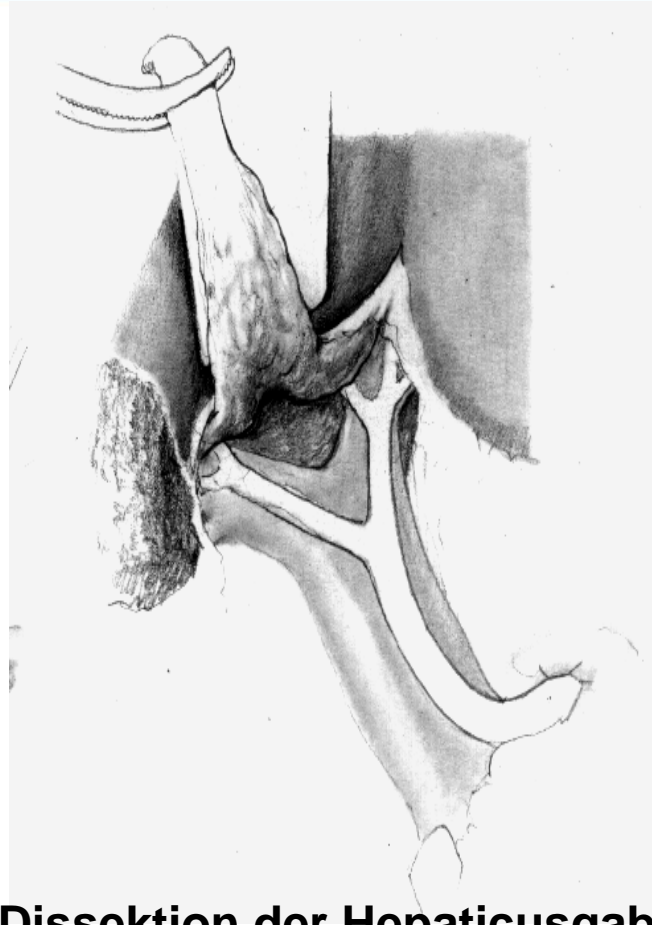
Variationen der Gallengangsbifurkation mit Segmentgallengang aus dem Lobus caudatus



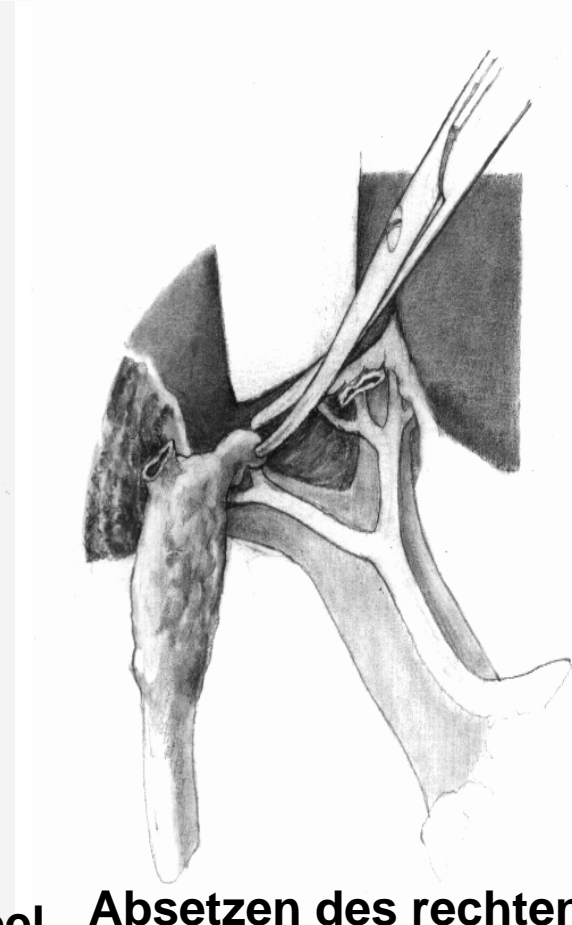
Resektion der Hepaticusgabel



**Absetzen des distalen
gemeinsamen
Gallengangs**

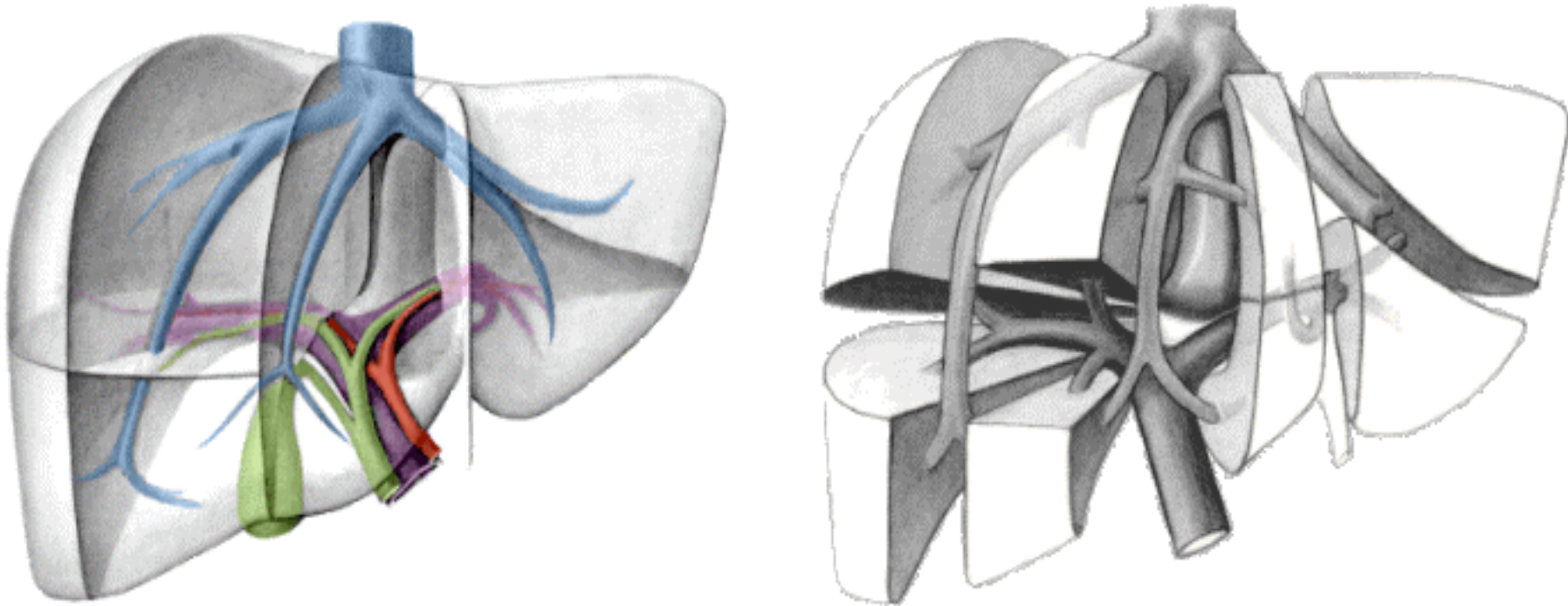


**Dissektion der Hepaticusgabel
von Pfortaderaufzweigung
und Leberarterien**



**Absetzen des rechten
und linken Ductus
hepaticus oberhalb der
Gabel**

Kombinierte Resektion von Hepaticusgabel und Leber



Prinzip: Resektion entsprechend der segmentalen Leberanatomie
Obligatorische Resektion des Lobus caudatus (Segment I)
Erweiterte Leberresektionen

Zentrales Gallengangskarzinom

Patientenkollektiv, MHH 1971 –2000

n = 321

Durchschnittsalter : 55,5 ± 10,9 Jahre (24 - 82)

Geschlecht (M:F) : 61,4 % : 38,6 %

Symptome:

- 84 % Ikterus
- 72 % Pruritus
- 56 % Oberbauchschmerzen
- 42 % Gewichtsverlust
- 40 % Allgemeinsymptome

Histologie: Adenokarzinome

Zentrales Gallengangskarzinom

UICC- Stadium

MHH 1971 – 2000, n = 321

Stadium I	5,3 %
Stadium II	26,4 %
Stadium III	13,9 %
Stadium IV a	50,5 %
IV b	3,4 %

Zentrales Gallengangskarzinom

Durchgeführte Operationsverfahren

MHH 1971 – 2000, n = 321

- 10%** **Resektion der Hepatikusgabel allein (32/319)**
- 48%** **Kombinierte Resektion: Hepatikusgabel und Leber (155/319)**
 - 58,7% anatomische (91/155) mit Gefäßresektionen 28
 - 36,7% erweiterte (58/155) mit Gefäßresektionen 21
 - 3,9% atypische (6/155)
- 7,2%** **totale Hepatektomie mit Lebertransplantation (23/319)**
- 17,2%** **palliativer Eingriff mit Hepatojejunostomie (55/319)**
- 17,6%** **PL bei irresektablem Tumor und PTCD (56/319)**

Resektionsquote 58 % (65% mit LTX)

Zentrales Gallengangskarzinom

Letalität

MHH 1971 – 2000, n = 321

3% Resektion der Hepatikusgabel (1/32)

10% Kombinierte Resektion: Hepatikusgabel und Leber (16/155)

9% anatomische (8/91)

13% erweiterte (7/58)

17% atypische (1/6)

13% totale Hepatektomie mit Lebertransplantation (2/23)

23% palliativer Eingriff mit Hepatojejunostomie (12/55)

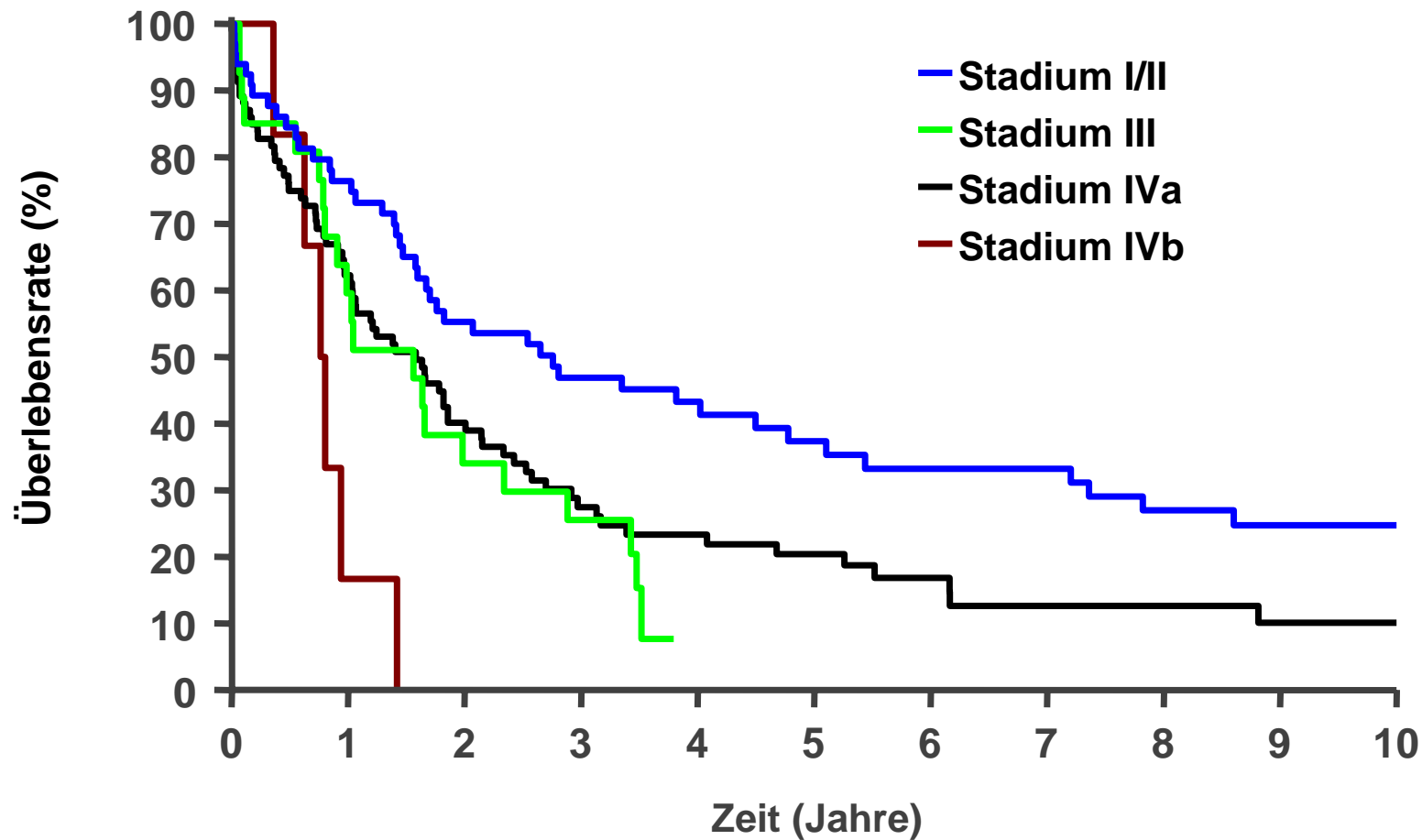
11% PL bei irresektablem Tumor und PTCD (6/56)

30-Tage-Gesamtletalität 11,5 %

Zentrales Gallengangskarzinom

Überleben in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

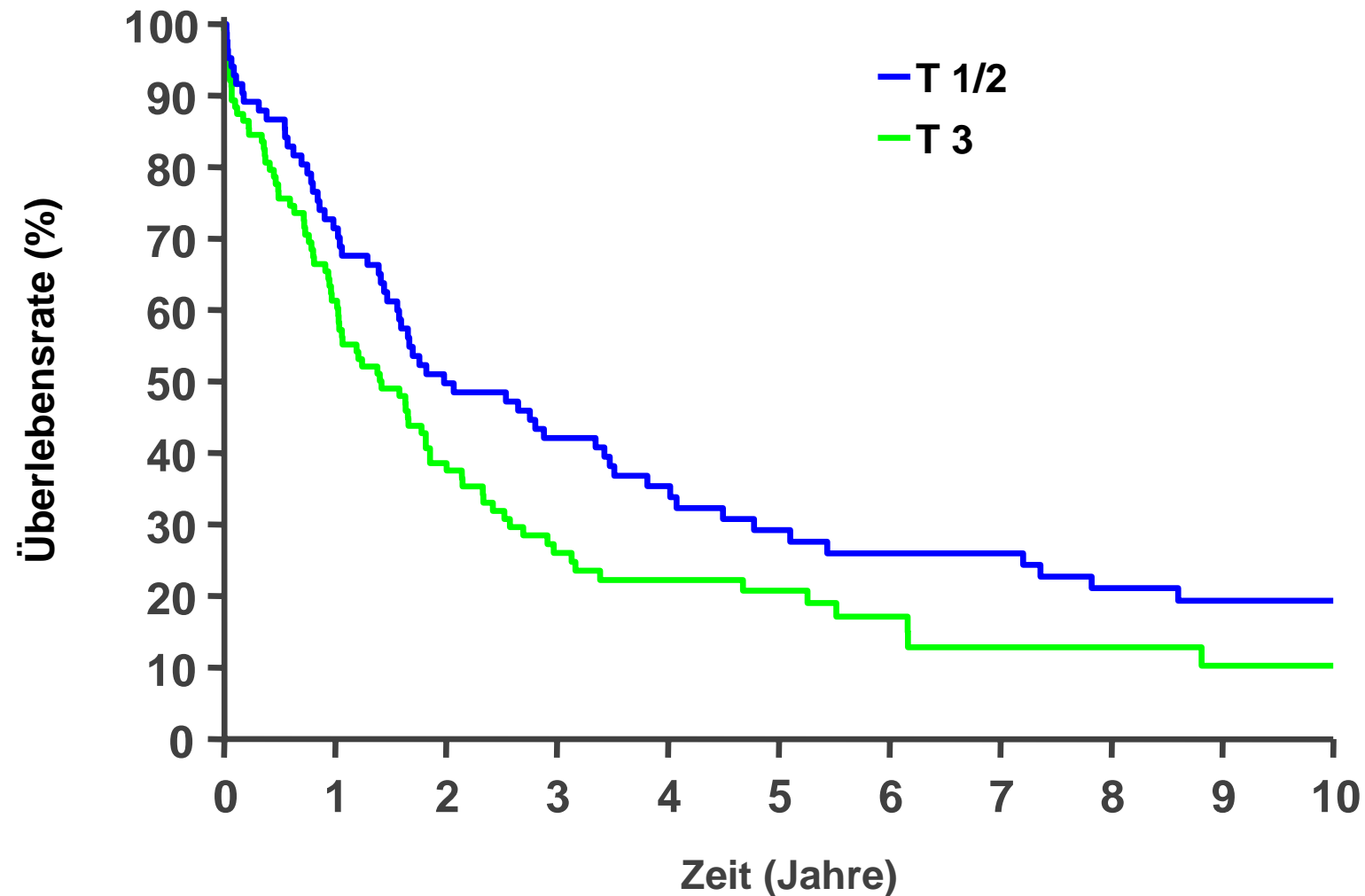
MHH 1971 – 2000, n = 321



Zentrales Gallengangskarzinom

Überleben in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

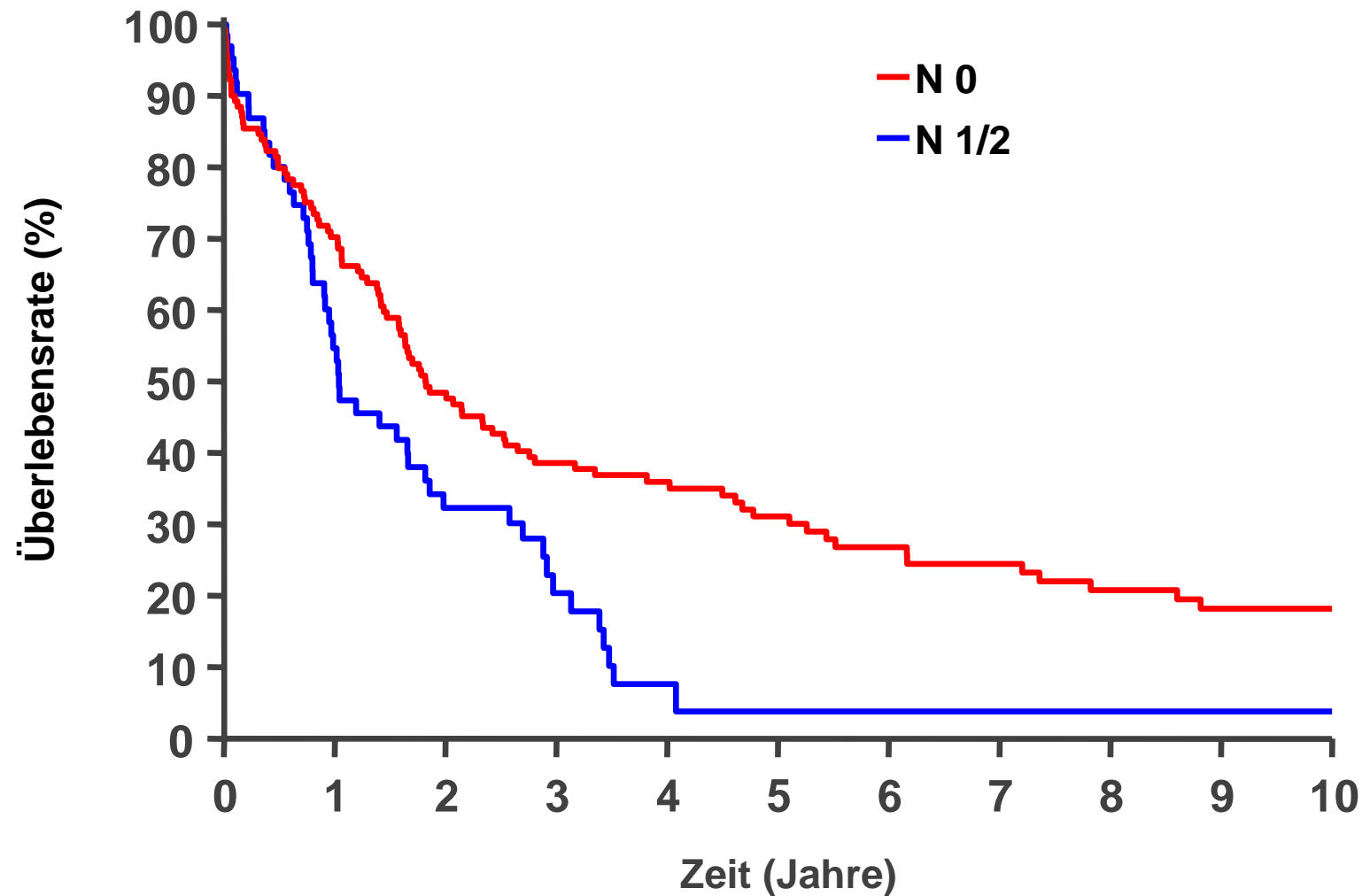
MHH 1971 – 2000, n = 321



Zentrales Gallengangskarzinom

Überleben in Abhängigkeit von der N-Klassifikation

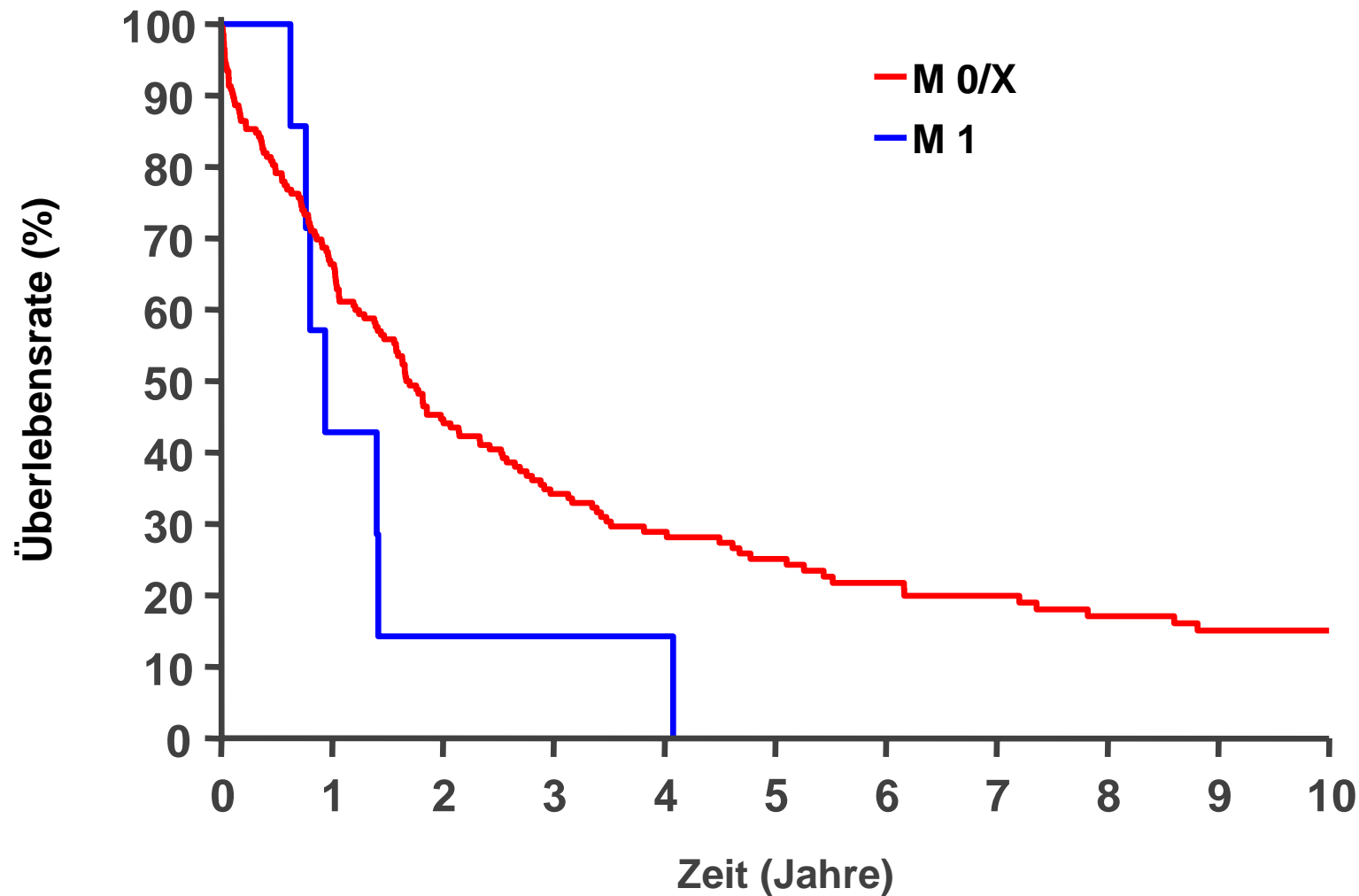
MHH 1971 – 2000, n = 321



Zentrales Gallengangskarzinom

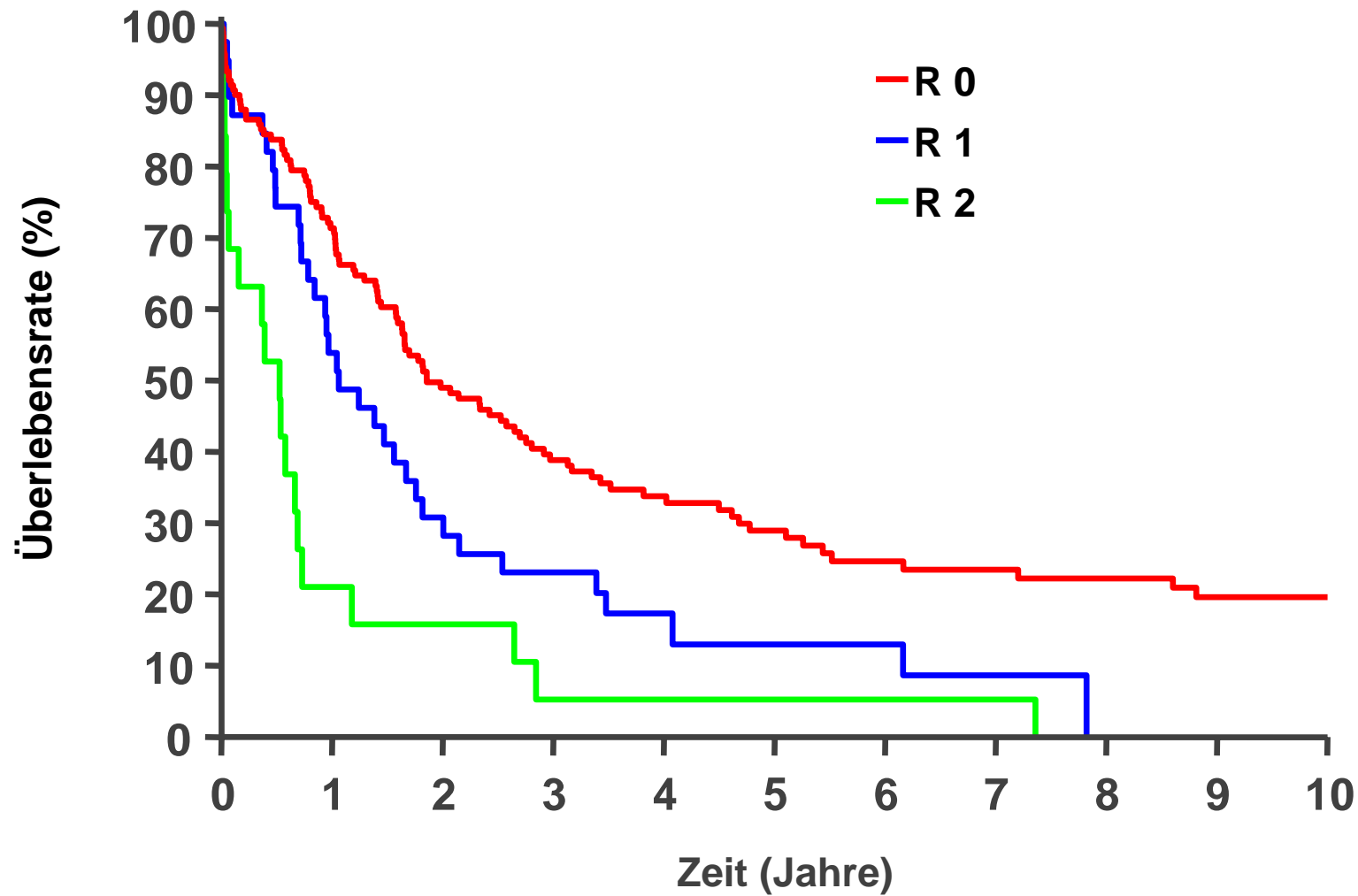
Überleben in Abhängigkeit von der M-Klassifikation

MHH 1971 – 2000, n = 321



Zentrales Gallengangskarzinom Überleben in Abhängigkeit vom Residualtumorstatus

MHH 1971 – 2000, n = 321



Resektabilität beim zentralen Gallengangskarzinom

keine Tumorinfiltration in:

**beiden Gallengängen oberhalb der zweiten
Bifurkation**

pericholangioläres Parenchym beider Leberlappen

Leberarterie des zu erhaltenden Leberlappens

keine intra- und extrahepatischen Metastasen

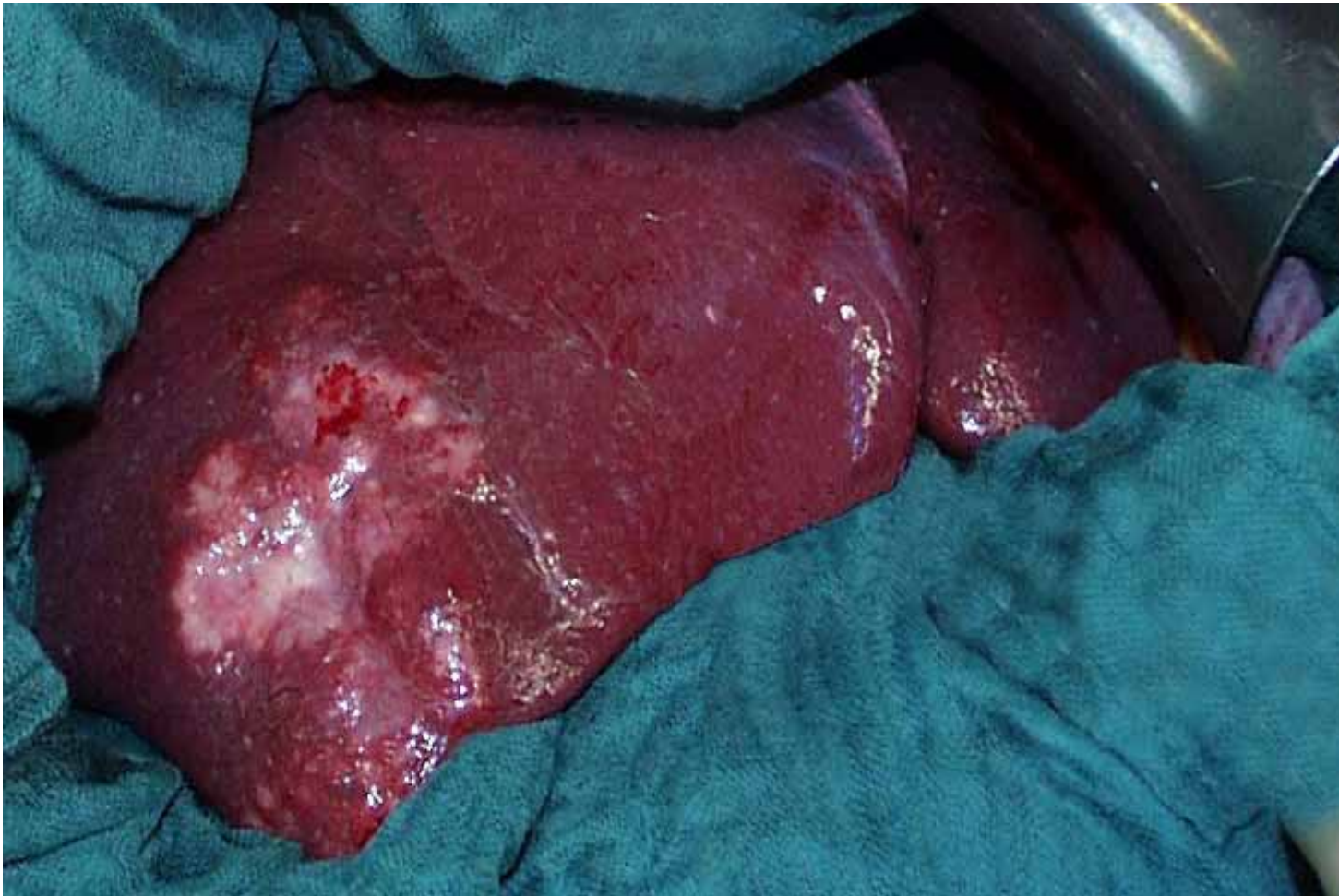
Chirurgische Strategie beim zentralen Gallengangskarzinom

palliative Maßnahmen erst nach Vorstellung in einem hepato-bilären Zentrum

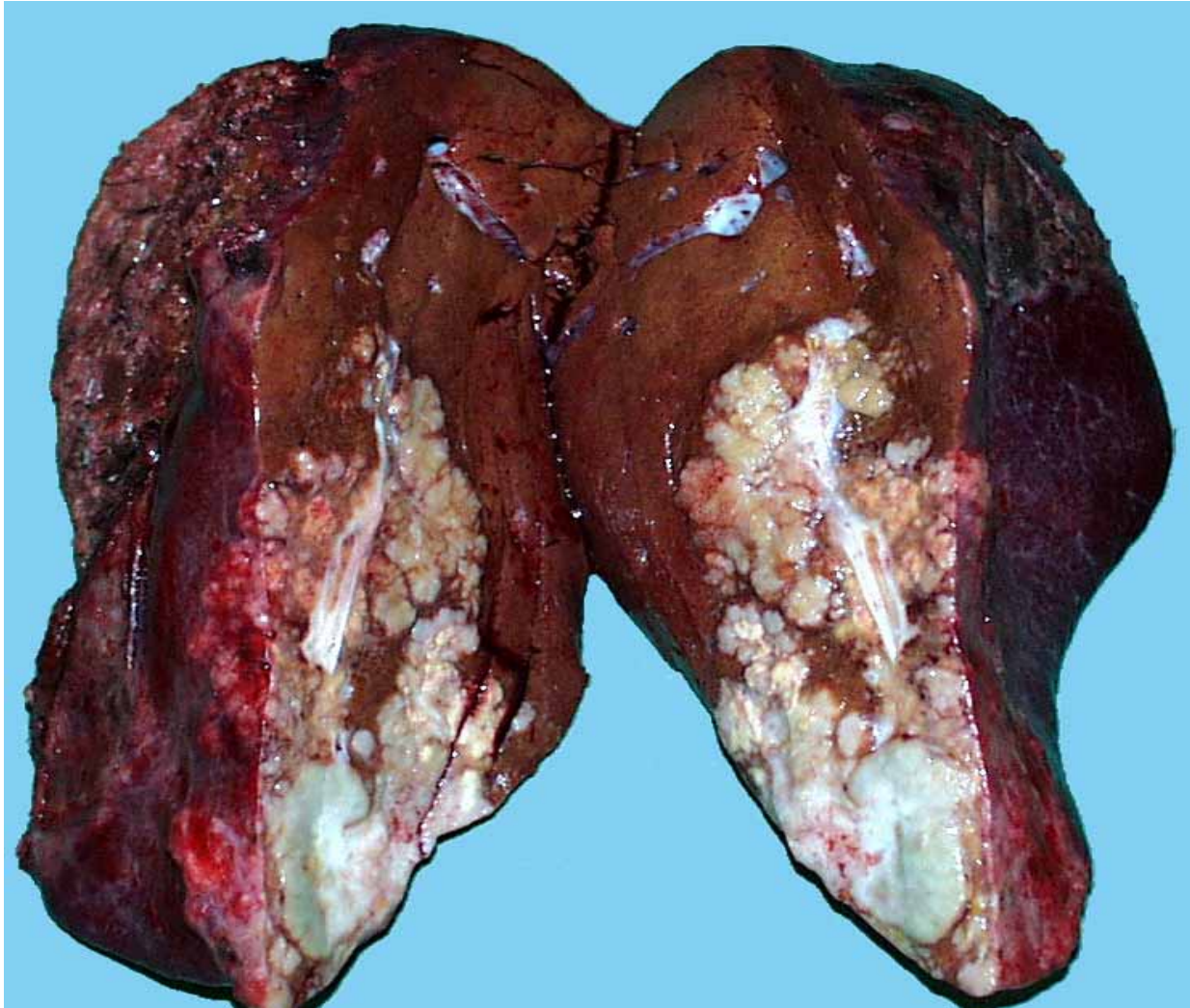
**Exploration durch einen erfahrenen Chirurgen
Radikale chirurgische Therapie gerechtfertigt**

R0- Resektion verbessert Überlebenszeit

HCC ohne Zirrhose



HCC ohne Zirrhose



Evidenzbasierte Behandlungsoptionen bei HCC

Behandlung	Benefit	Evidenzgrad
<i>Chirurgische Therapie</i>		
Resektion	Überleben ↑	3iiA
Lebertransplantation	Überleben ↑	3iiA
<i>Lokoregionäre Behandlung</i>		
Percutane Behandlung	Überleben ↑	3iiA
PEI		
Radiofrequenz		
Chemoembolisation	Überleben ↑	1 iiA
Arterielle Chemotherapie	Ansprechen	3iiDiii
Interne Radiatio(¹³¹ I, ⁹⁰ Y)	Ansprechen	3iiDiii
<i>Systemische Behandlung</i>		
Tamoxifen	Kein Benefit	1 iA
Systemische Chemotherapie	Kein Benefit	1 iiA
Interferon	Kein Benefit	1 iiA

Patientenüberleben in Abhängigkeit von einer Leberzirrhose nach Resektion und Lebertransplantation

Jahre	keine Zirrhose		Zirrhose	
	Resektion	LTx	Resektion	LTx
1	81%	71%	35%	63%
2	60%	33%	6%	43%
5	44%	26%	0%	41%

Evidence-based AASLD Practice Guideline *

Liver Transplantation for Hepatocellular Carinoma

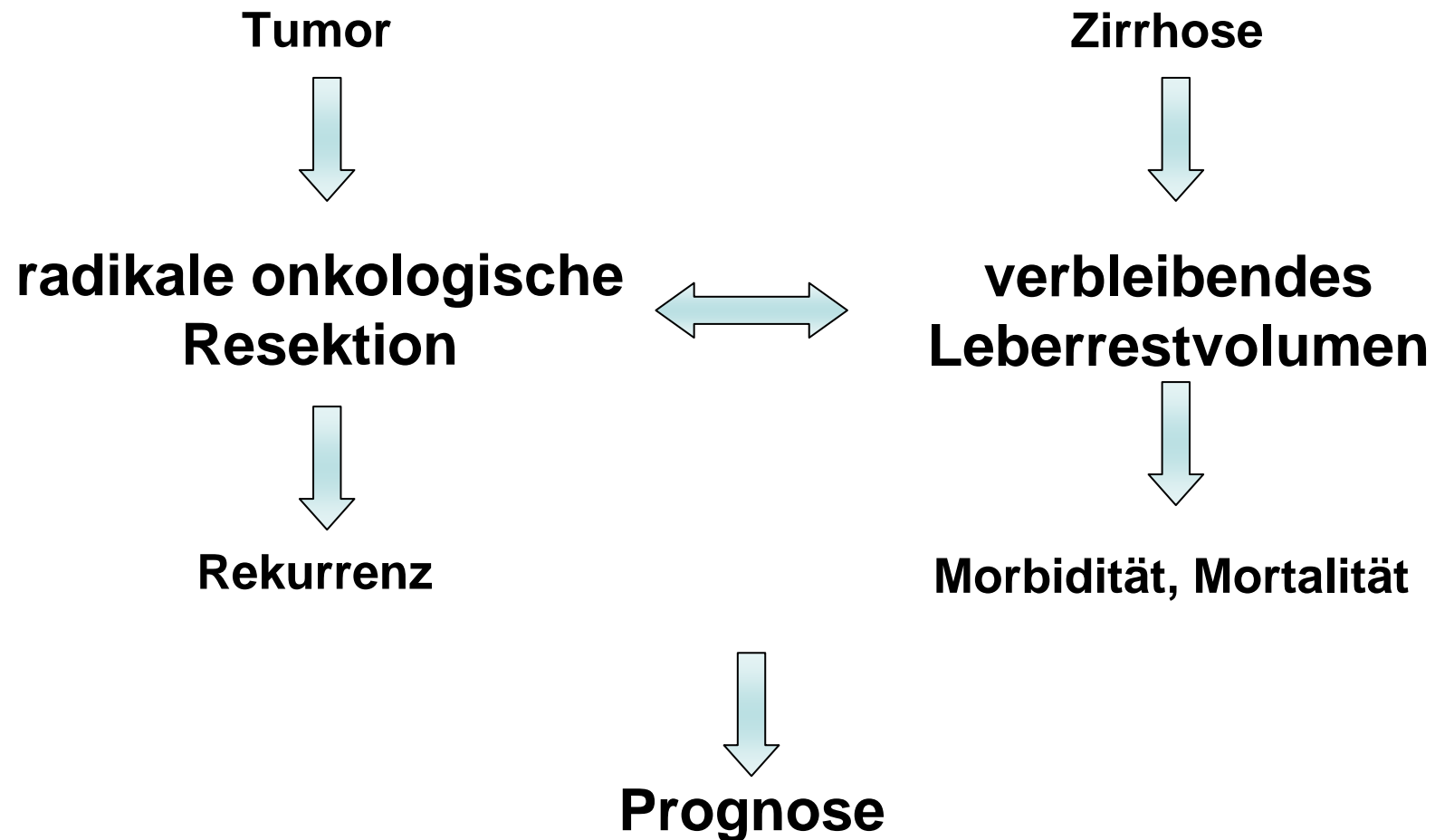
Liver transplantation is the treatment of choice for selected patients with HCC who are not candidates for resection and in whom malignancy is confined to the liver. *Level of evidence II-2.*

Optimal results following transplantation in patients with a single lesion with a diameter of 2 cm – 5 cm or no more than 3 lesions (≤ 3 cm in diameter) and no radiographic evidence of extrahepatic spread. *Level of evidence II-2.*

For ideal outcomes, patients who meet these criteria should receive a donor organ within 6 months. *Level of evidence II-2.*

* Murray et al. (2005). Hepatology May 3; [Epub ahead of print]

Einflussfaktoren auf chirurgische Therapie



Hepatozelluläres Karzinom in Leberzirrhose



LTX als onkologisches Therapiekonzept

- ↑ totale Hepatektomie als radikale Form der „**RO-Resektion**“ eines Lebertumors
- ↑ berücksichtigt auch das Problem der **okkulten Multifokalität** des HCC
- ↑ therapiert die zu Grunde liegende **Lebererkrankung**
- ↑ vermeidet die Probleme einer eingeschränkten **Restleberfunktion** nach Resektion
- ↓ Notwendigkeit lebenslanger Immunsuppression
- ↓ Tumorrezidiv unter Immunsuppression
- ↓ Begrenzte Verfügbarkeit von Organen

T- Klassifikation maligner Lebertumoren

- T1** 1 Läsion $\leq 1,9$ cm
- T2** 1 Läsion 2- 5 cm; 2 oder 3 Läsionen, alle ≤ 3 cm
- T3** 1 Läsion > 5 cm; 2 oder 3 Läsionen 1 > 3 cm
- T4a** 4 oder mehr Läsionen, unabhängig von Größe
- T4b** T2, T3, oder T4a plus Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. Hepaticae in Bildgebung

Risiko innerhalb eines Jahres zu Versterben oder nicht transplantabel zu werden:

T1- HCC 10% vs. T2- HCC 60% !!!

Selektionskriterien LTx bei HCC

Mailand Kriterien

- **Isolierter Tumor < 5cm**
- **1-3 Knoten, max. < 3cm**
- **unizentrischer Tumor**
- **Keine Gefäßinfiltration**
- **Pseudokapsel**
- **Histologisch gut differenziert**

Erweiterte Indikation für LTX bei HCC

UCSF- Kriterien

- T1 1 Läsion \leq 1,9 cm
- T2 1 Läsion 2- 5 cm; 2 oder 3 Läsionen, alle $<$ 3cm
- T3 1 Läsion $<$ 6,5 cm ; oder $<$ 3 Läsionen \geq 4,5 cm und totaler Tumordurchmesser $<$ 8 cm**
- T4a 4 oder mehr Läsionen, unabhängig von Größe
- T4b T2, T3, oder T4a plus Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. Hepaticae in Bildgebung

**UCSF T3-Kriterien:
1-J- und 5- J- Überleben: 90% und 75,2%**

LTX bei HCC

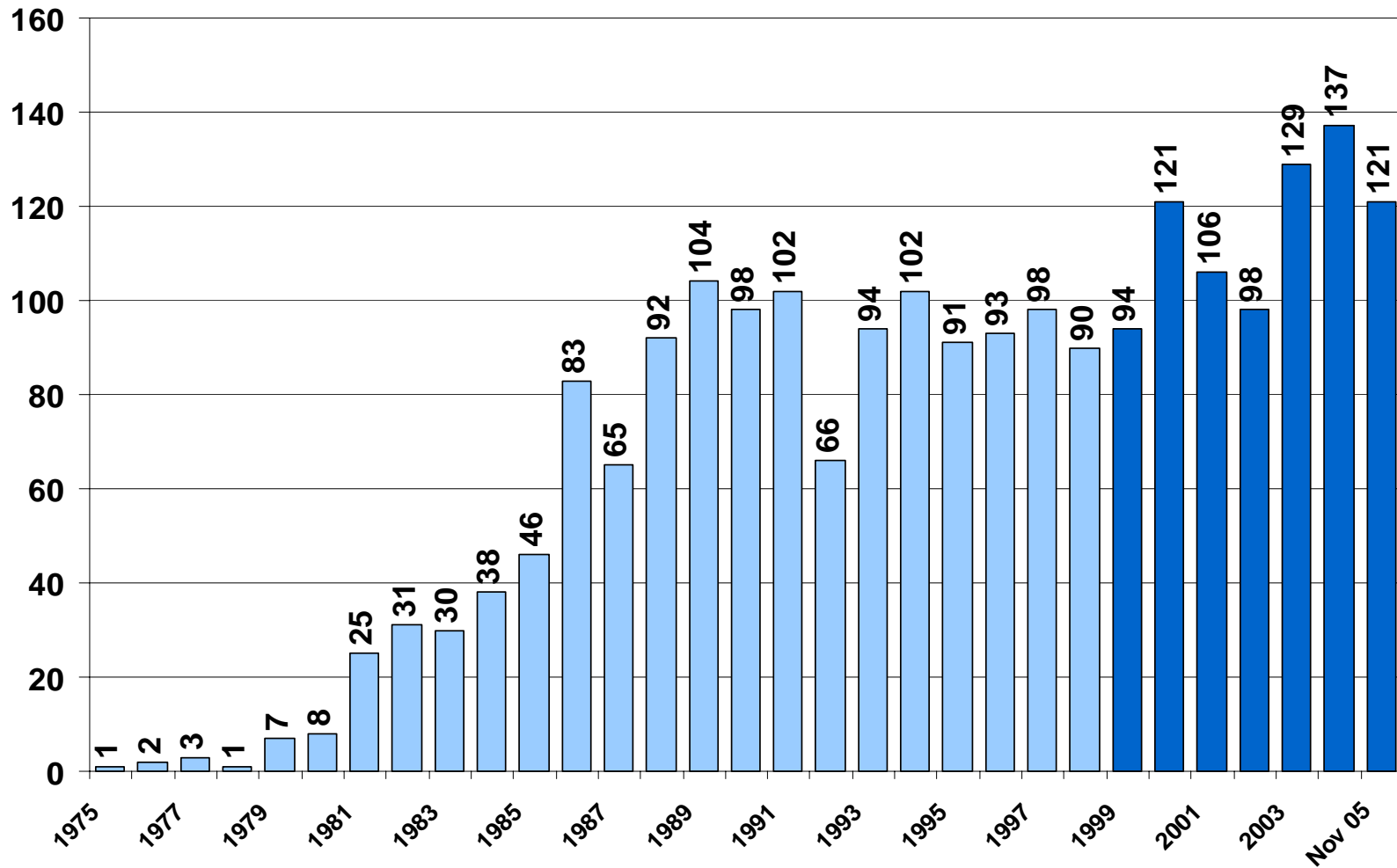
Ergebnisse bei restriktiver Indikationsstellung

Autor	n	Kriterien	Rekur- renz	5-JSR
Mazzaferro, NEJM 1996	48	Single < 5cm 3 nodules < 3cm	8%	74%*
Bismuth, Semin Liver Dis 1999	45	Single < 3cm 3 nodules < 3cm	11%	74%
Llovet, Hepatology 1999	79	Single < 5cm	4%	75%
Jonas, Hepatology 2001	120	Single < 5cm 3 nodules < 3cm	16%	71%

* 4-Jahre

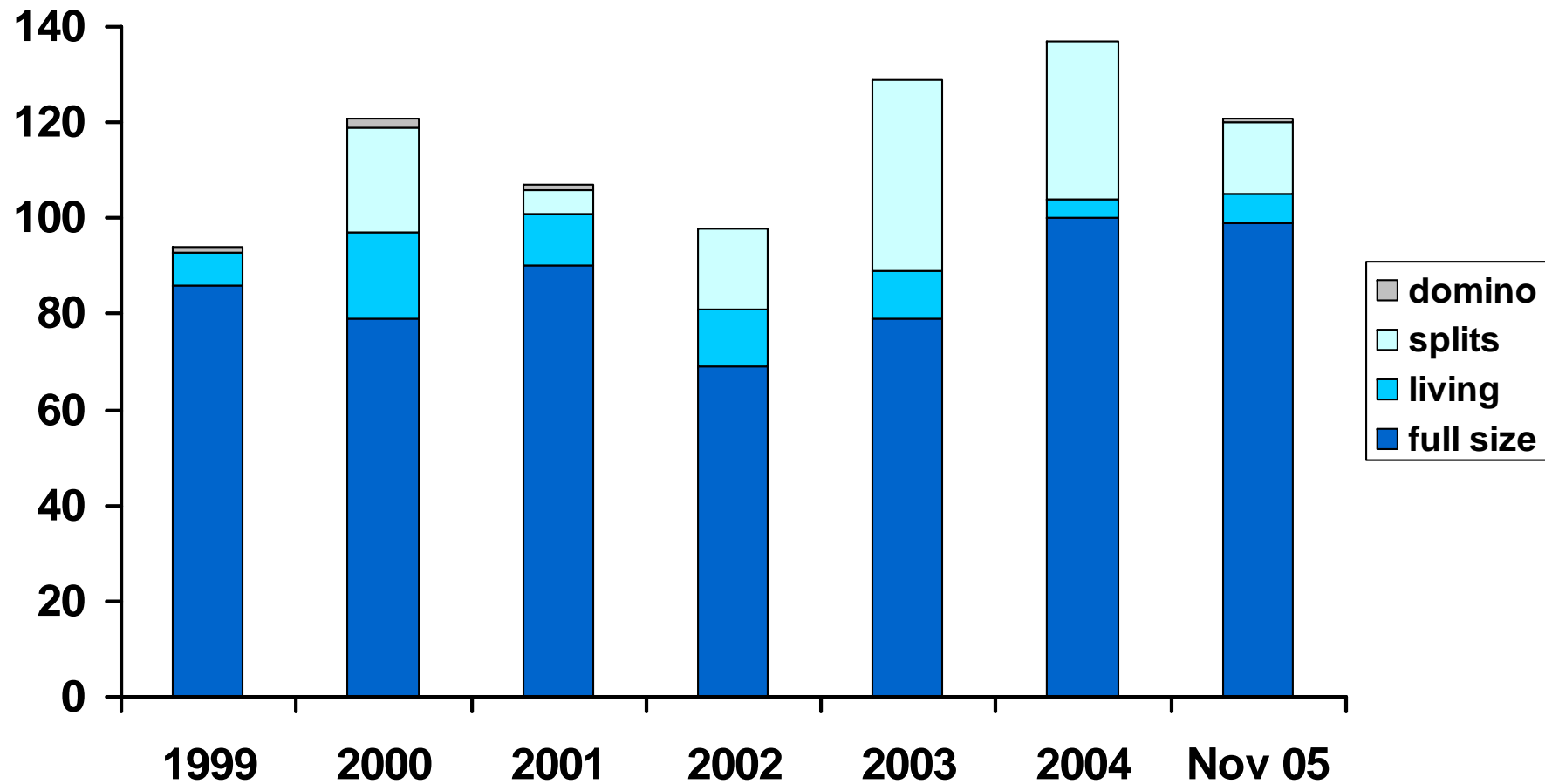
Lebertransplantation MHH

1975-11/2005 n=2176



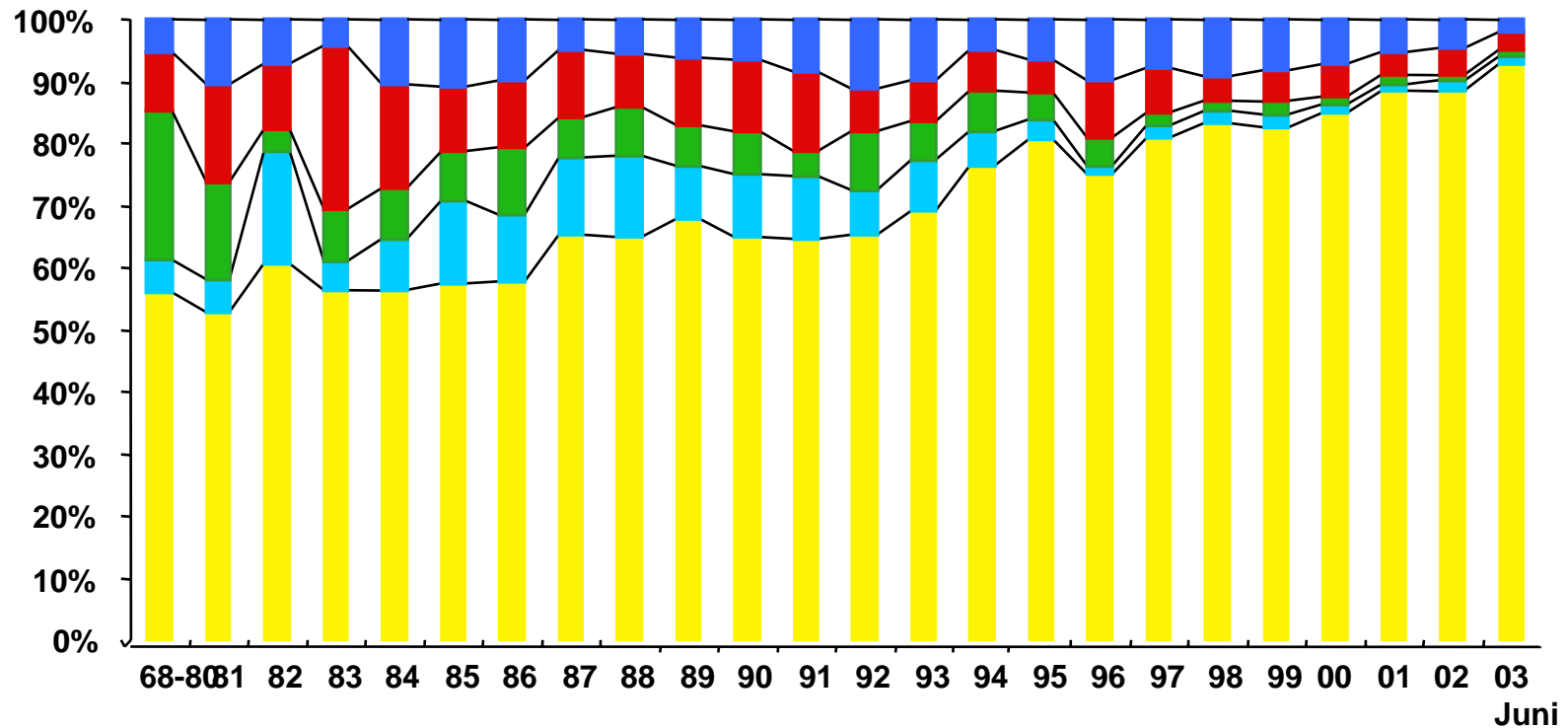
Lebertransplantation

MHH, 1999 – 11/2005



Entwicklung der Indikationen bei hepato- biliären Malignomen

ELTR, 05/1968 - 06/2003



■ Hepatozelluläres Ca : 4397

■ Cholangiozelluläres Ca : 256

■ Gallengangs Ca : 240

■ Metastasesen : 396

■ *Andere : 417

*Andere

Hepatoblastome : 91

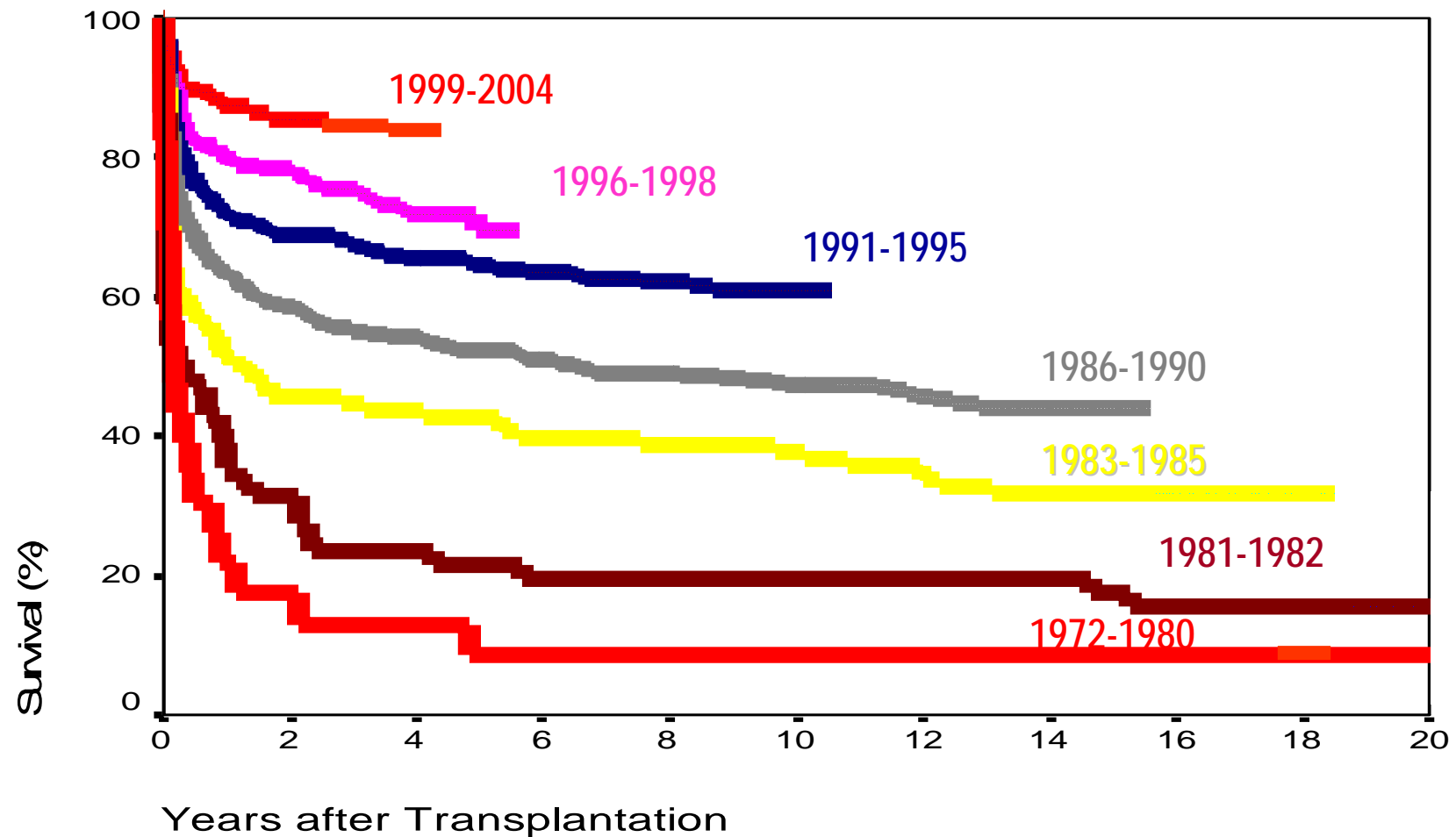
Angiosarkome : 18

Epithelioides Hemangioendotheliome : 79

Nicht spezifiziert : 233

Patientenüberleben nach LTX

MHH 1972-2004



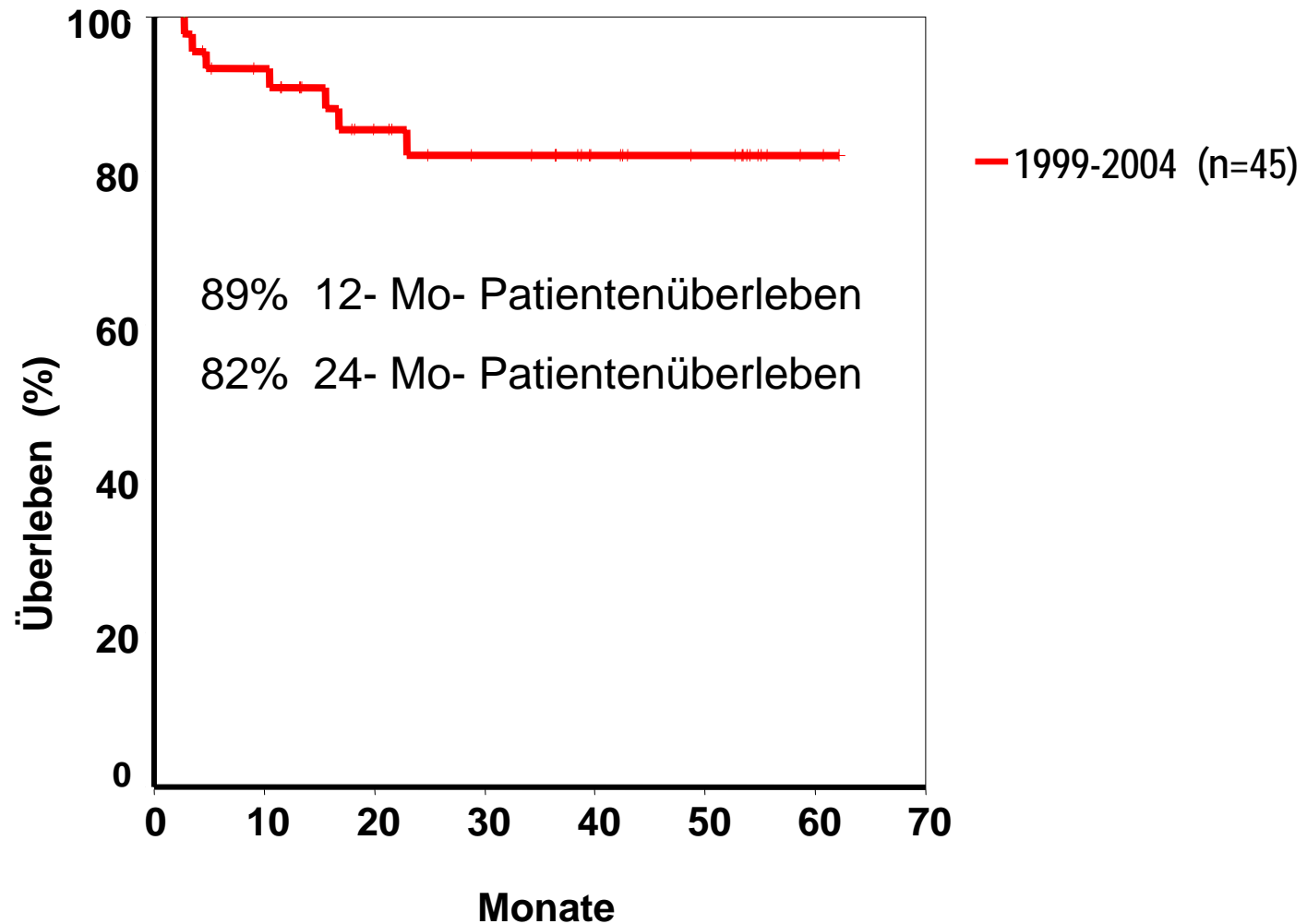
Lebertransplantation bei HCC

Internationaler Vergleich

Studie	Jahr	n	Überlebensrate		
			1	3	5
Penn et al	1991	365	30	-	18
Iwatsuki et al	2000	220	68	46	37
Schwartz et al	1995	11	100	-	-
Mazzaferro et al	1996	48	92	85	-
Colella et al	1997	71	96	81	81
Figueras et al	2000	85	84	76	60
Tamura et al	2001	53	87	81	78
Jonas et al	2001	120	90	-	71

Patientenüberleben LTx bei HCC

1999-2004 (MHH)



Lebertransplantation bei HCC

Problematik des Organmangels und der Wartezeit

**Durchschnittliche Wartezeit für eine
Lebertransplantation ca. 1 Jahr**

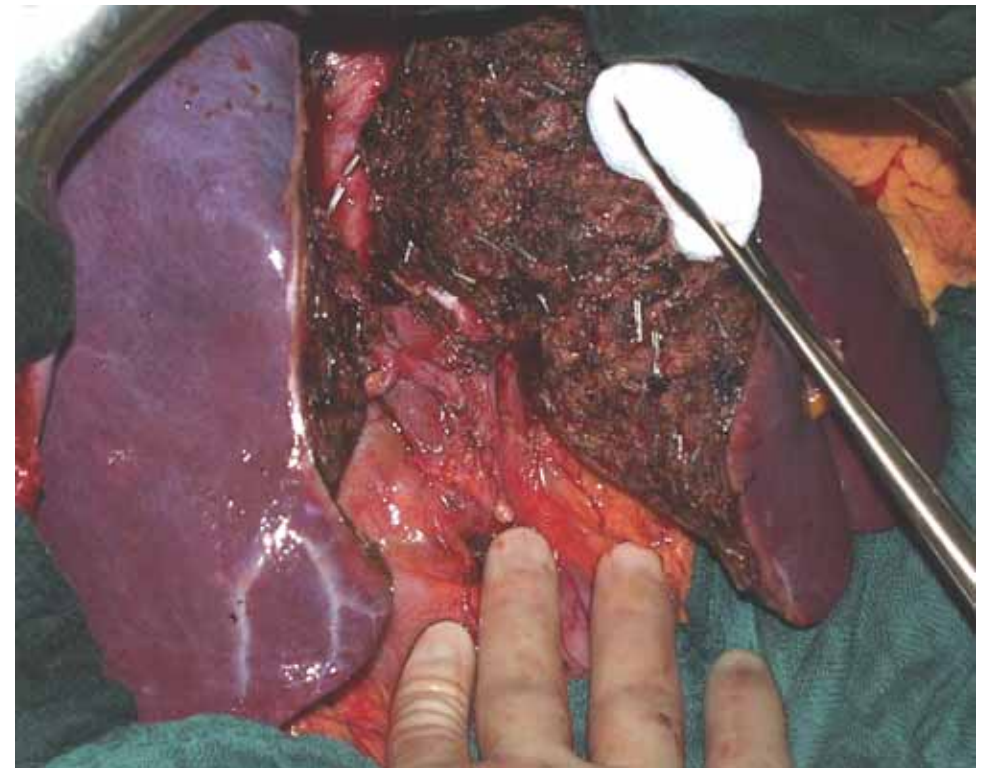
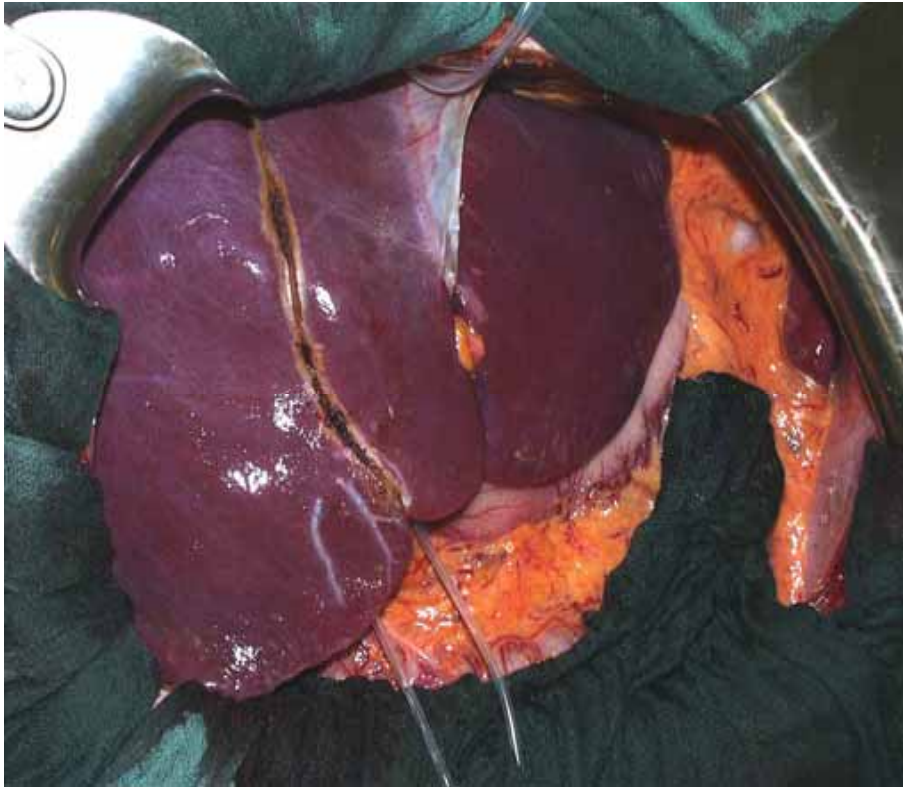


Tumorprogress während der Wartezeit



Lebenspende als Ausweg?

Leberlebendspende für Erwachsene (ALDLT)

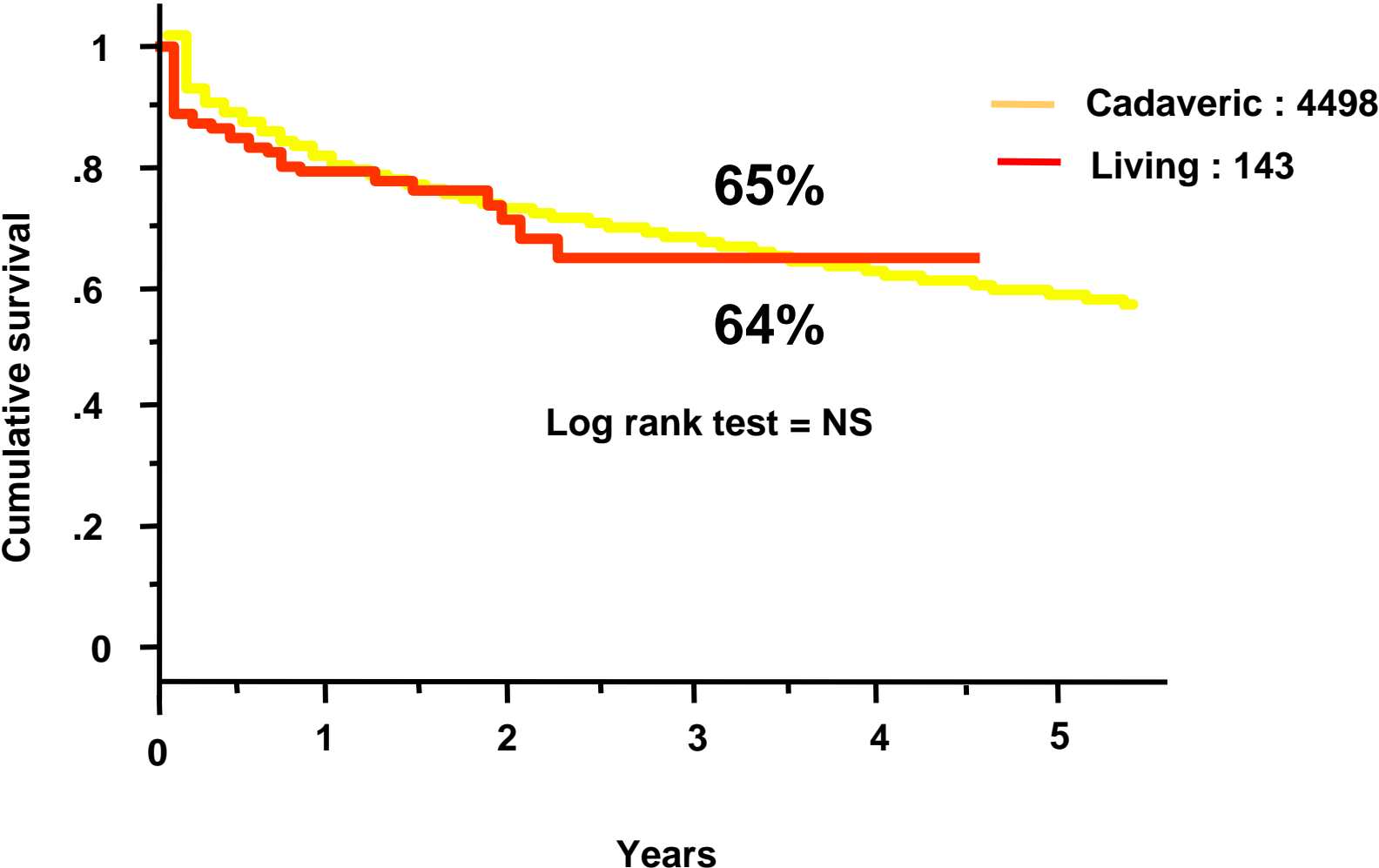


Ethik und Lebendspende

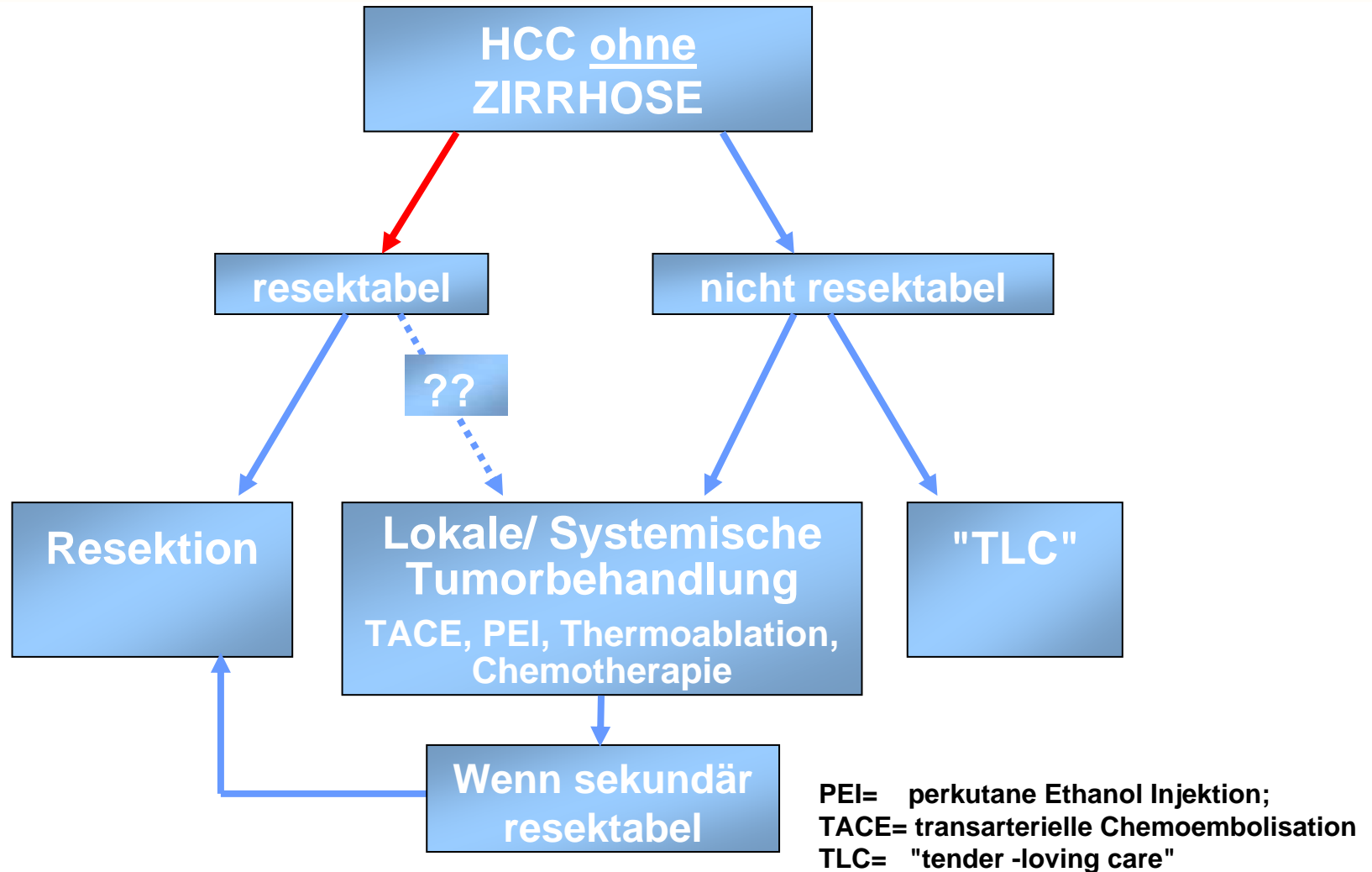


HCC- Erwachsene

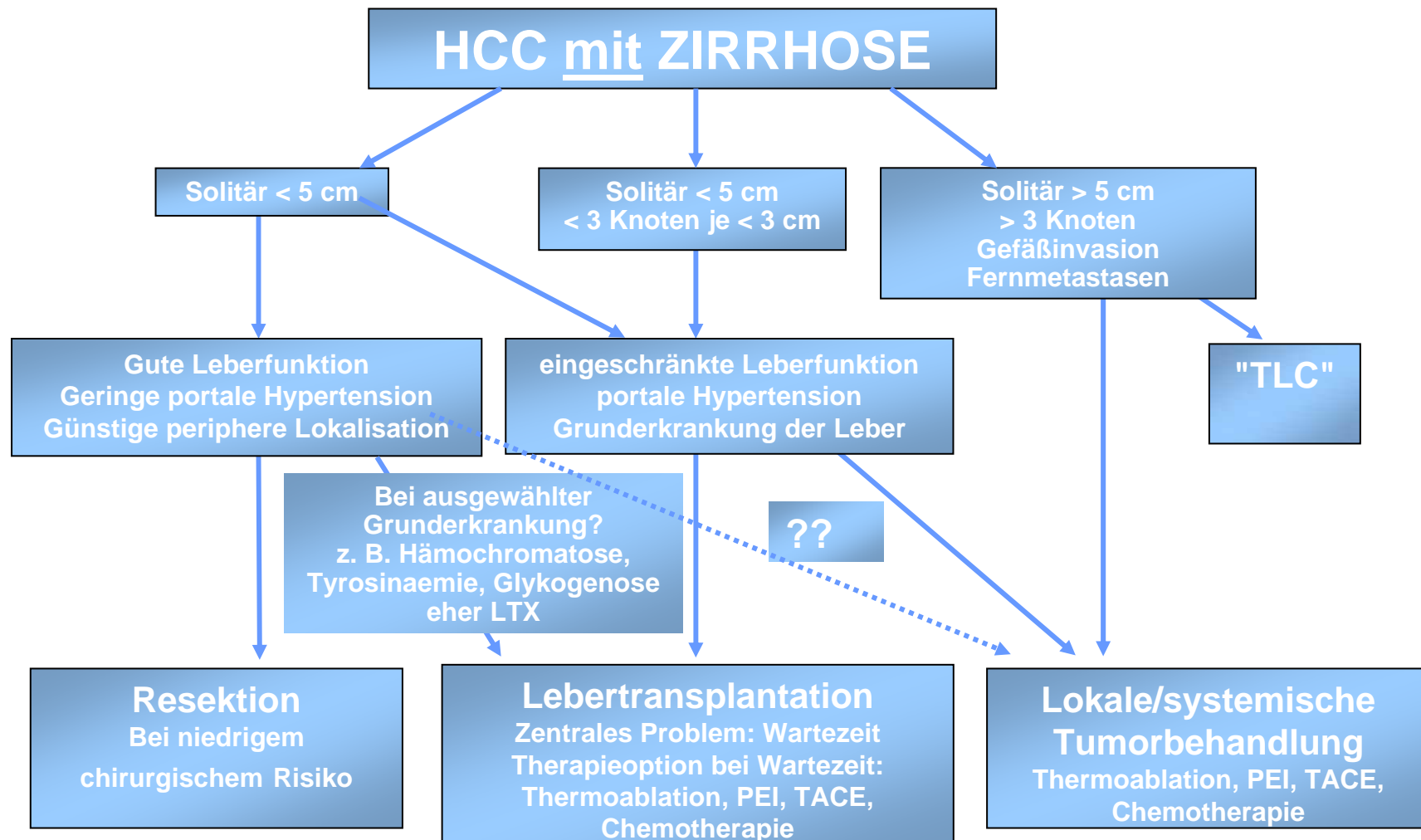
ELTR 12/02



Therapiestrategie beim HCC ohne Zirrhose



Therapiestrategie beim HCC mit Zirrhose





Vielen Dank

6. Bremer Workshop „Gastrointestinale Onkologie“

Bremen, den 4. Februar 2006

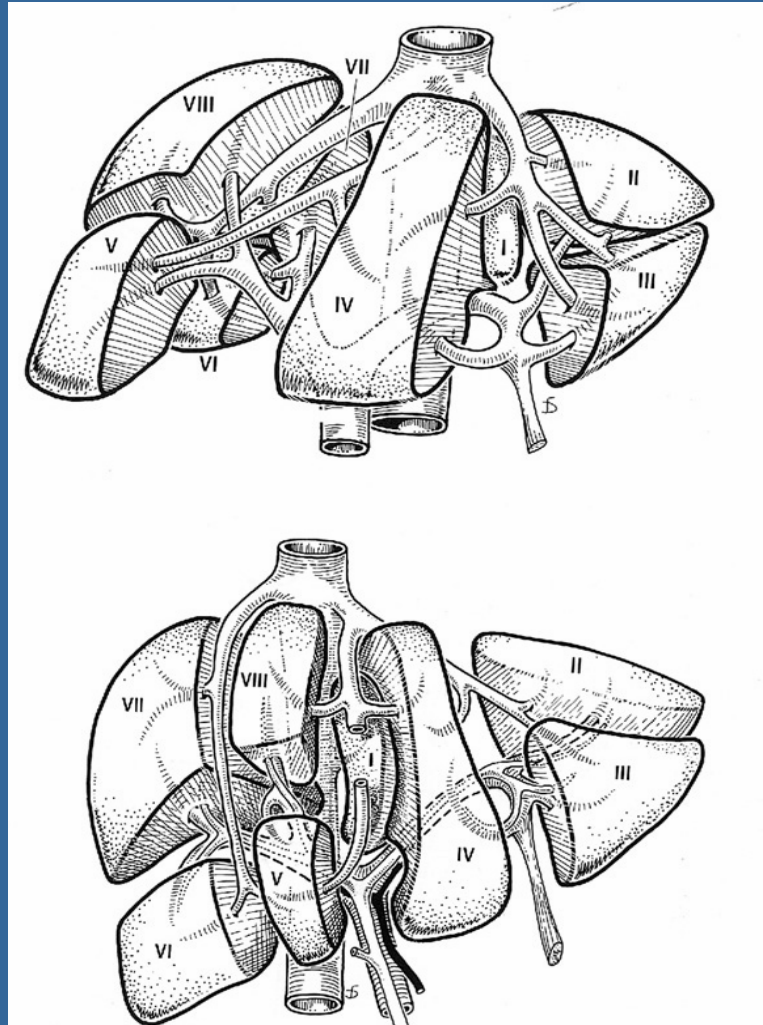
CHOLANGIOZELLULÄRES KARZINOM, HEPATOZELLULÄRES KARZINOM UND
LEBERMETASTASEN
DIAGNOSTIK UND THERAPIE



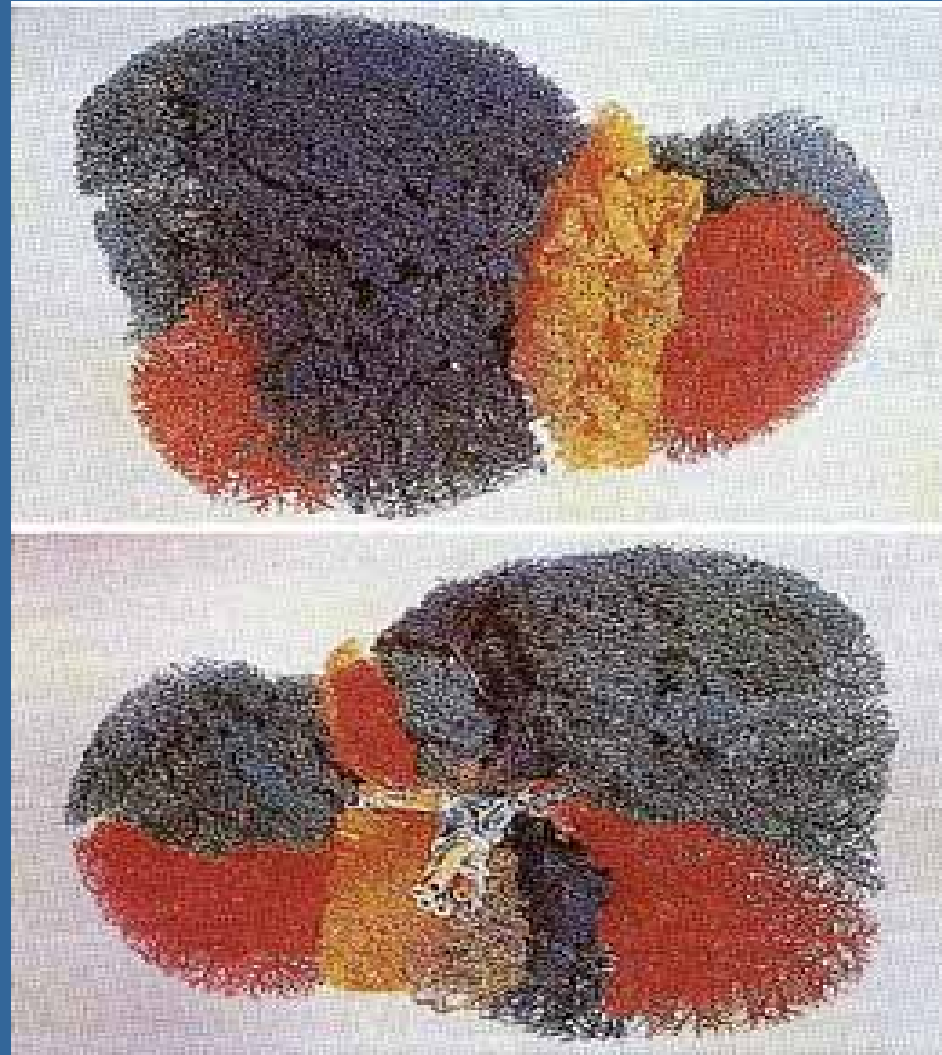
Die chirurgische Resektion ist zurzeit das einzige Verfahren, dass den Patienten mit Lebermetastasen beim Kolonkarzinom eine potentielle Überlebenschance bietet

Einteilung der Leber in 8 Segmenten

Couinaud
Bismuth



Farbliche Kontrastierung durch Pfortaderäste des jeweilig versorgten Segments



Bei den anatomischen Leberresektionen müssen verschiedene Operationstechniken klar differenziert werden
(Klempnauer und Kip, 1996):

Segmentorientierte Resektionen

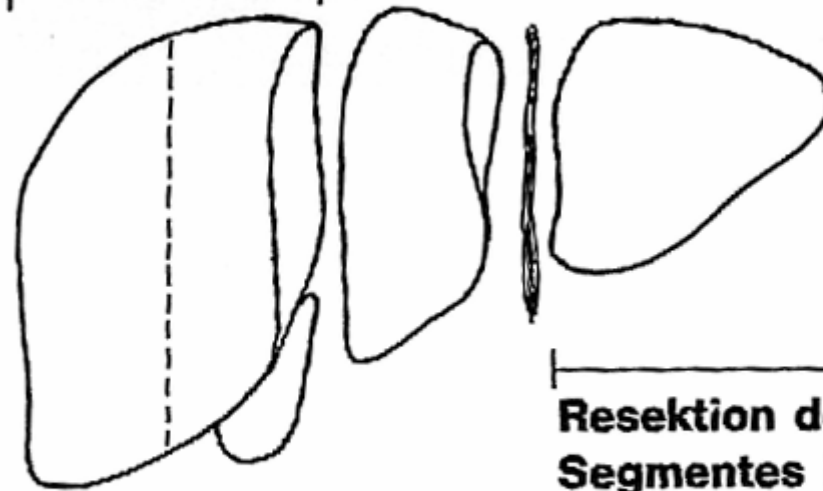
Klassische Hemihepatektomien

Erweiterte anatomische Resektionen

Nicht-konventionelle Resektionsverfahren
(in-situ, ante-situm, ex-situ)

erweiterte Hemihepatektomie rechts

Hemihepatektomie rechts



**Resektion des lateralen
Segmentes links**

Hemihepatektomie links

erweiterte Hemihepatektomie links

Kurative Therapie

**Resektion aller erkennbaren
Metastasen im Gesunden**

Sicherheitsabstand von 1 cm

PROGNOSE INDIKTAOREN

R0 Resektion

Primärtumor

Rektum

Histologische Differenzierung

Lymphknotenbefall

Multiple Metastasen

Bilateraler Befall

Therapeutisches Vorgehen

Zahl der Metastasen

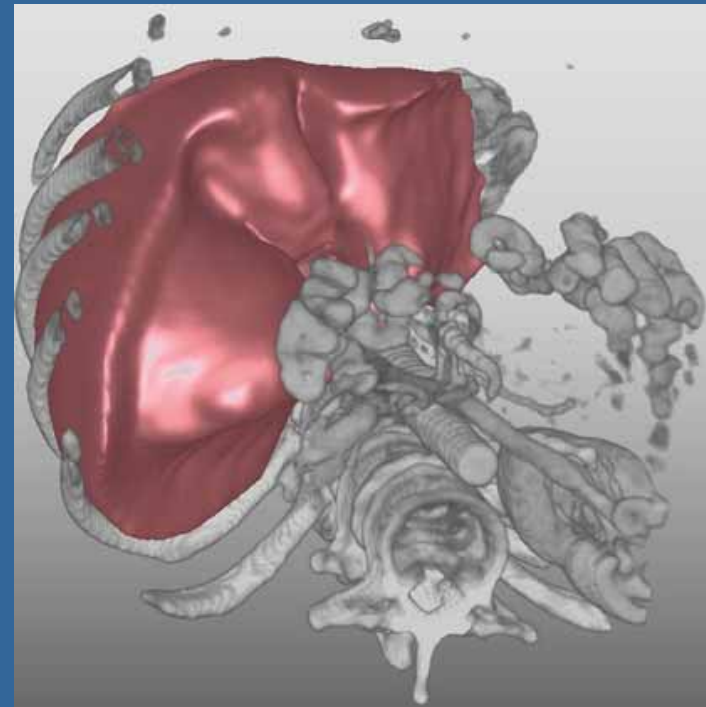
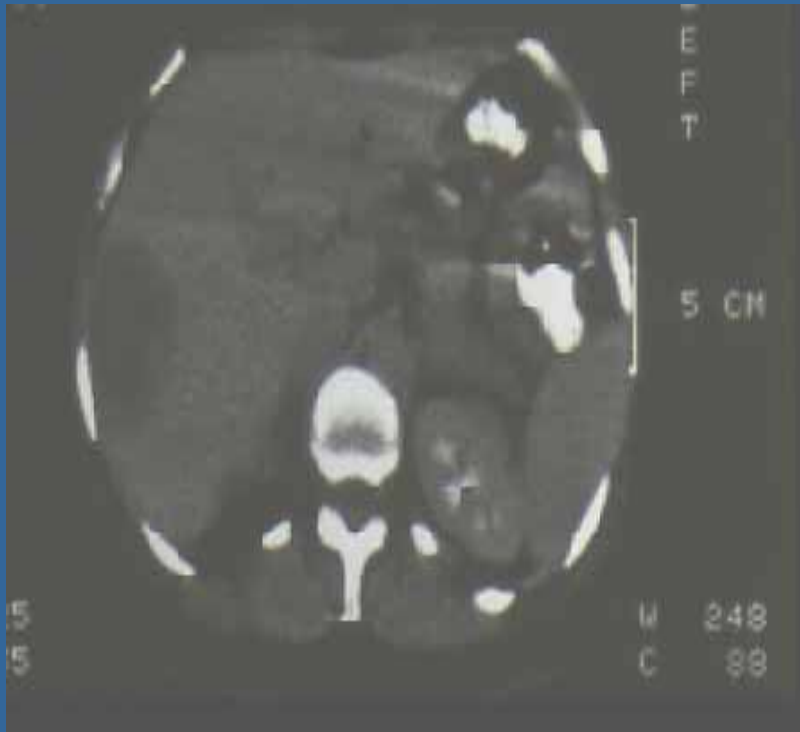
Kontraindikation für den chirurgischen Eingriff

1. Allgemeine medizinische Kontraindikationen
2. Radikale R0 Resektion ist nicht möglich
3. Lymphknotenmetastasen im Bereich des Hilus
4. Extra hepatische Tumorausweitung
(nicht anliegende Strukturen)
Lokales Rezidiv
Solitäre Lungenmetastasen (1-3 ??)

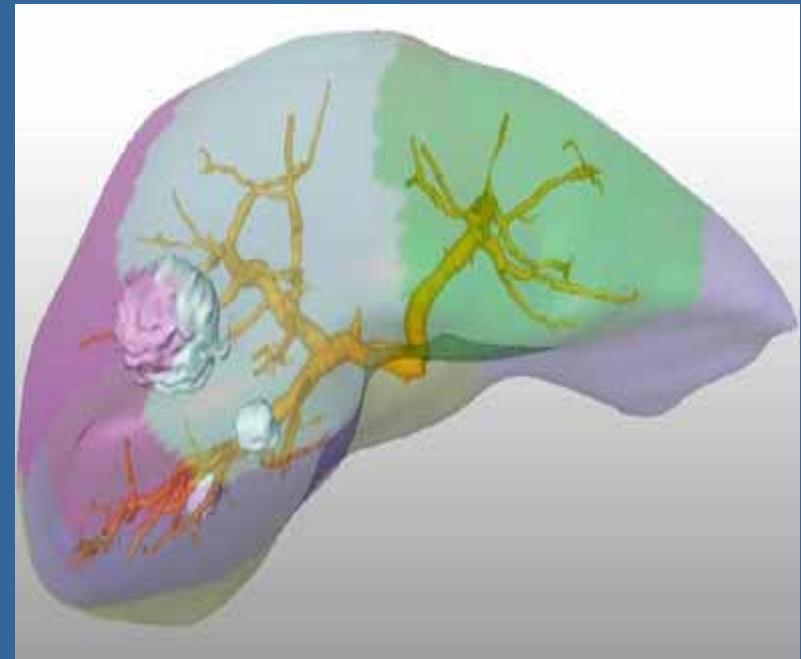
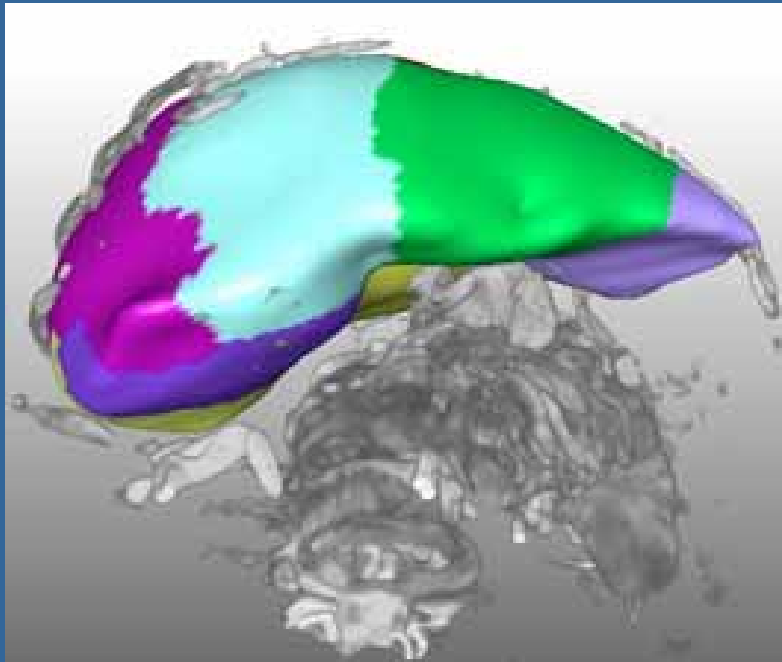
Perioperative Diagnostik und Patientenvorbereitung

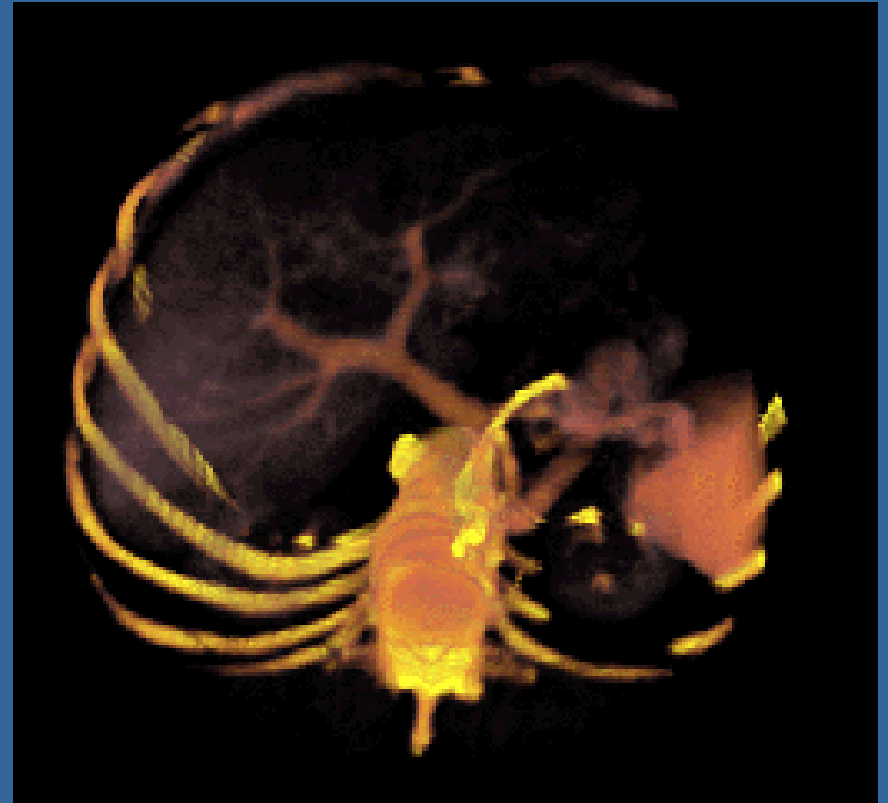
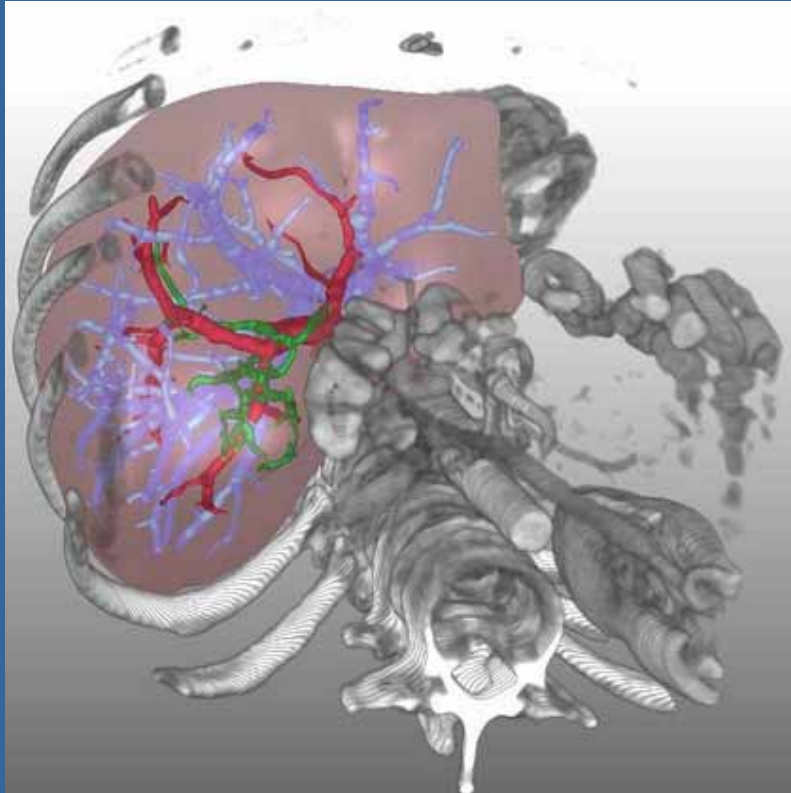
1. Koloskopie
2. Computertomographie oder MRT
3. Spiral CT mit Portographie
4. Ultraschall
5. Bi- directionelle Thoraxaufnahme
Verdacht auch CT
6. CEA und CA19-9 für den postoperativen Verlauf

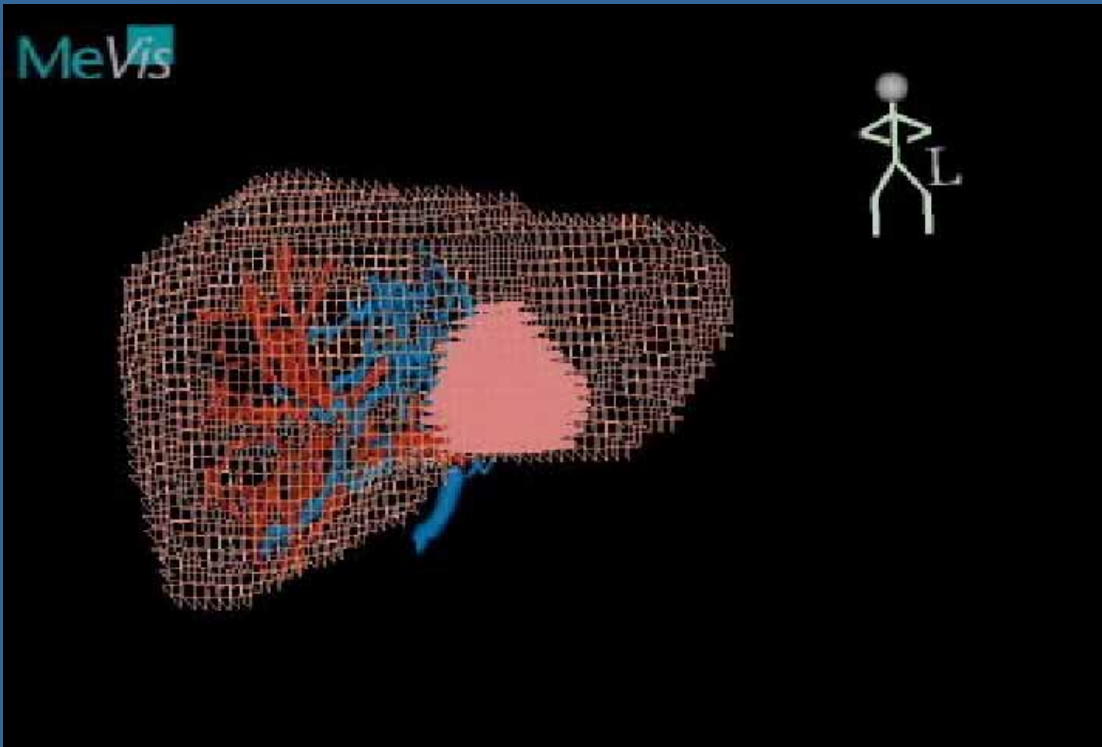
Operative Planung



3D Technik mit der anatomische Beziehung der umliegenden Strukturen







ULTRACISION Harmonic Scalpel



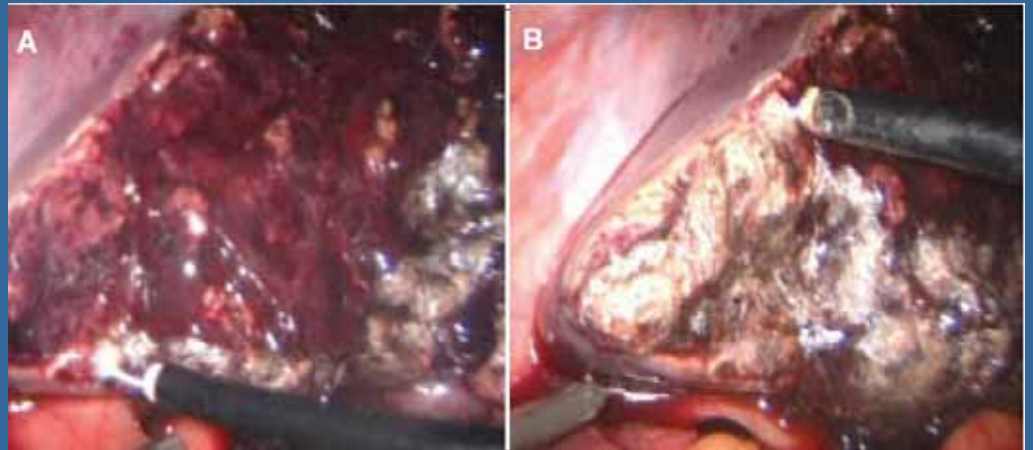
LigaSure

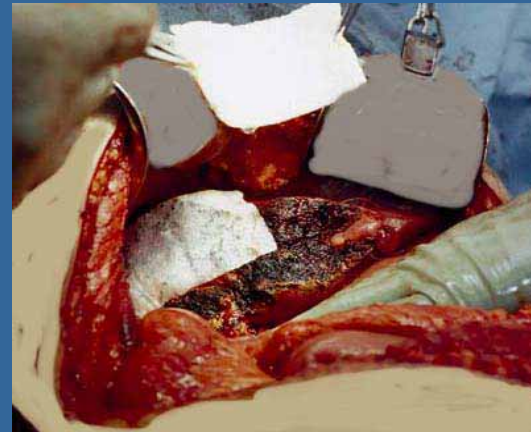
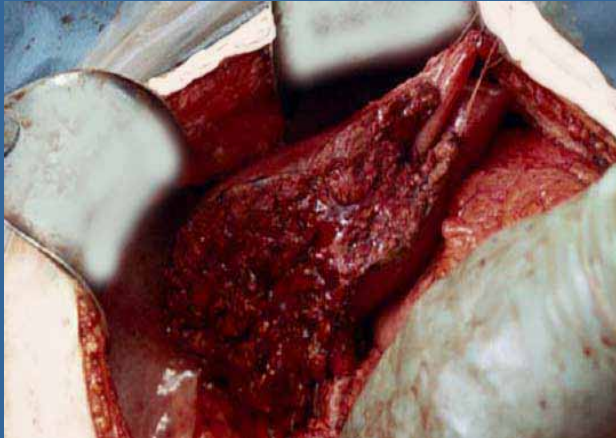


LigaSure

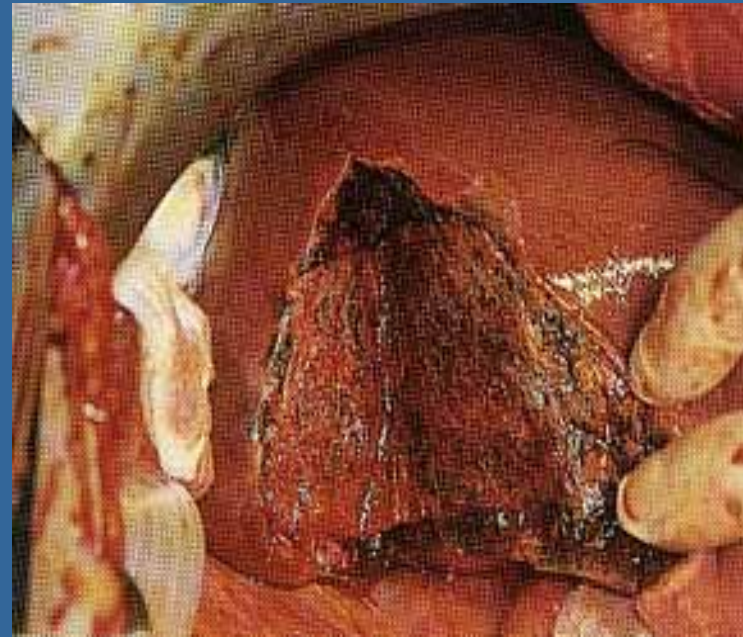
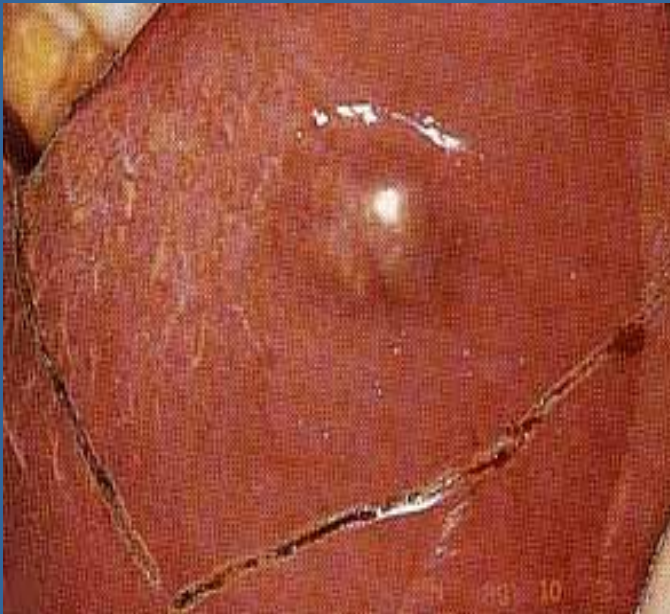


Argon-Beamer

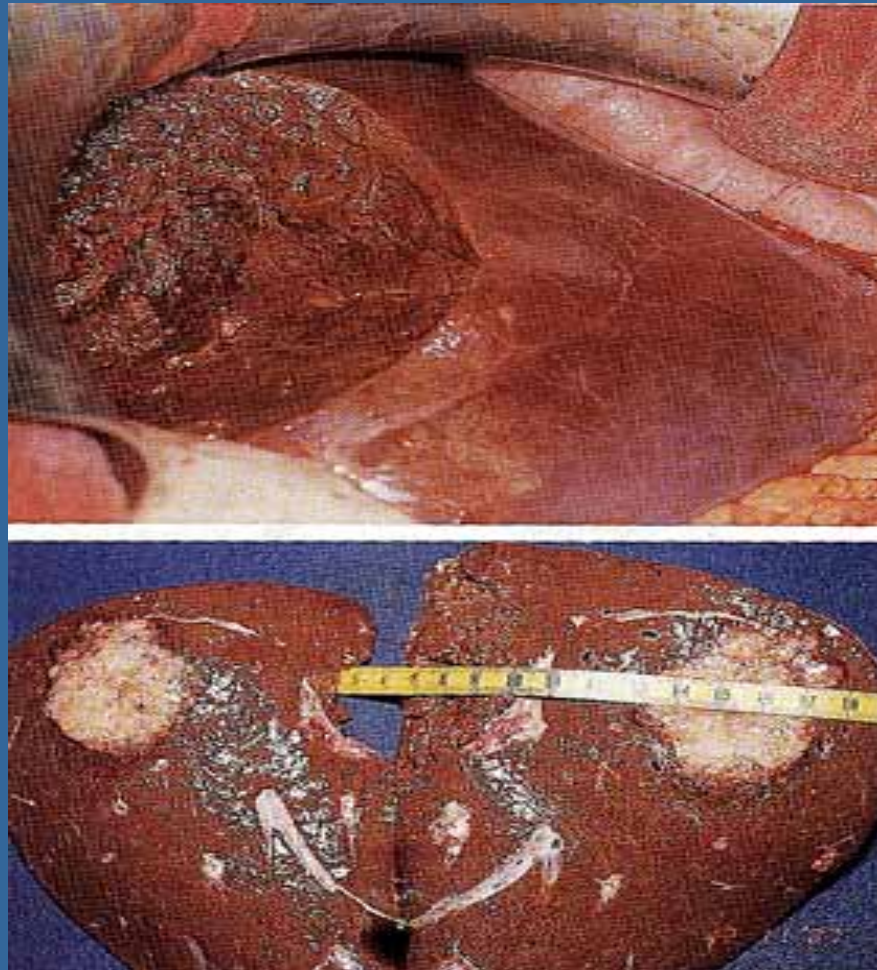




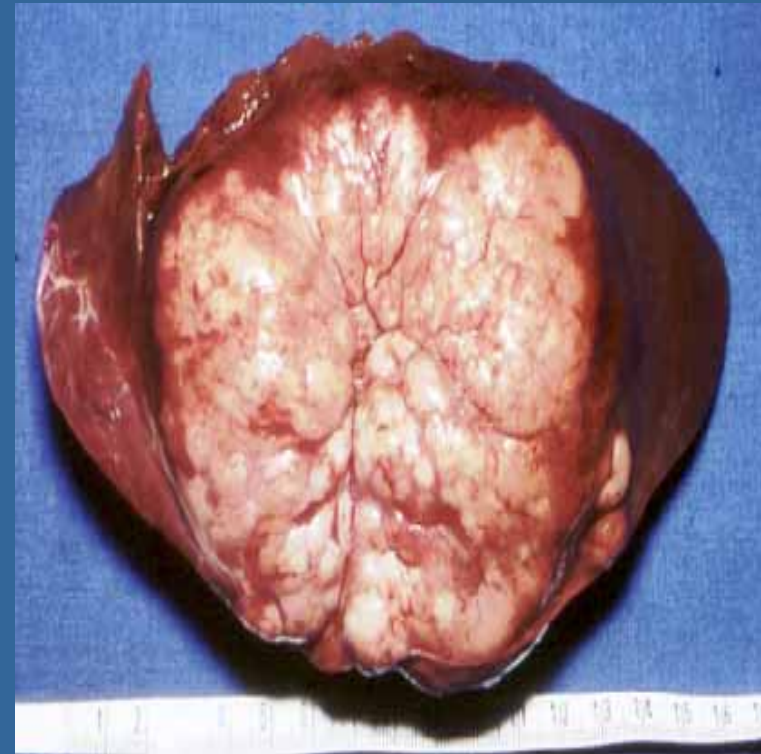
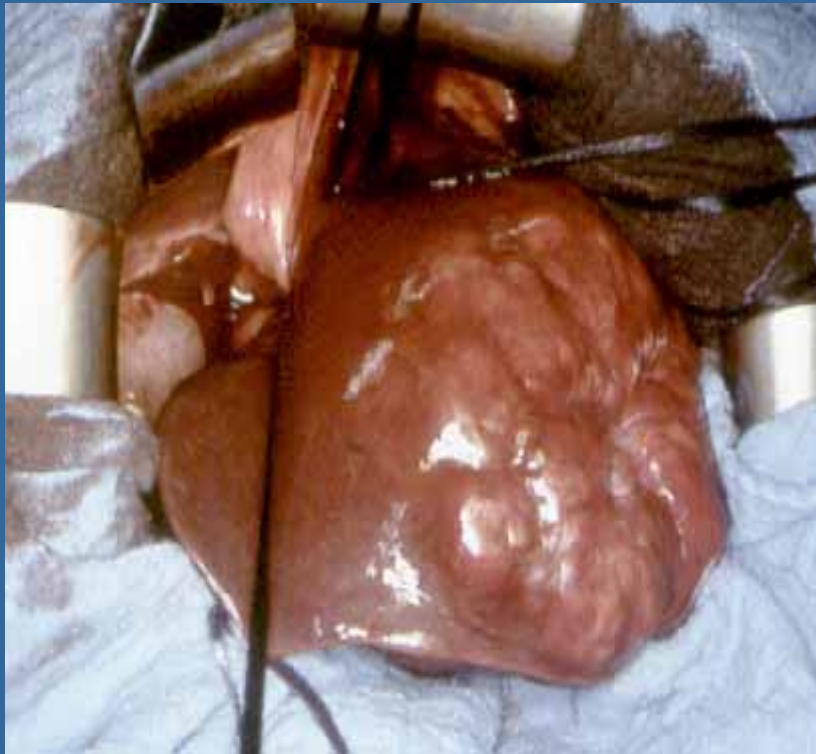
Resektionsverfahren im Bereich des 7 Segments



Resektionsverfahren im Bereich des 7. und 8. Segments



Hemihepatektomie li



Mortalität und Morbidität nach Leberresektion

Author	Year	Period	Patients	Mortality		Morbidity
				30 day	Total	
Ringe et al. [5]	1990	1976–87	157	4.5	–	10.2
Doci et al. [18]	1991	1980–89	100	–	5	11
Rosen et al. [29]	1992	1960–87	280	–	4*	–
Henne-Bruns et al. [63]	1993	1985–91	89	–	3.4	13.4
Sugihara et al. [37]	1993	1978–89	109	1.8	–	–
Fong et al. [107]	1994	1985–91	25	0	0	28
Gayowski et al. [52]	1994	1981–91	204	0	1	–
Hananel et al. [140]	1995	1980–90	26	0	0	66.6
Wanebo et al. [26]	1996	1978–94	72	–	8.3	38
Rees et al. [33]	1996	1986–95	150	0.7	3	23
Scheele et al. [2]	1996	1960–93	471	4.5	6.4	16
		1990–93	155	2.6	3.9	7
Taylor et al. [25]	1997	1977–93	123	0	0	28
Cady et al. [27]	1998	?–96	244	3.7	3.7	–
Beckurts et al. [62]	1997	1987–94	126	2	–	–
Fong et al. [8]	1997	1985–91	456	2.8	–	24
Ohlsson et al. [30]	1998	1971–95	111	3.6	–	14
		1985–95	43	0	–	14

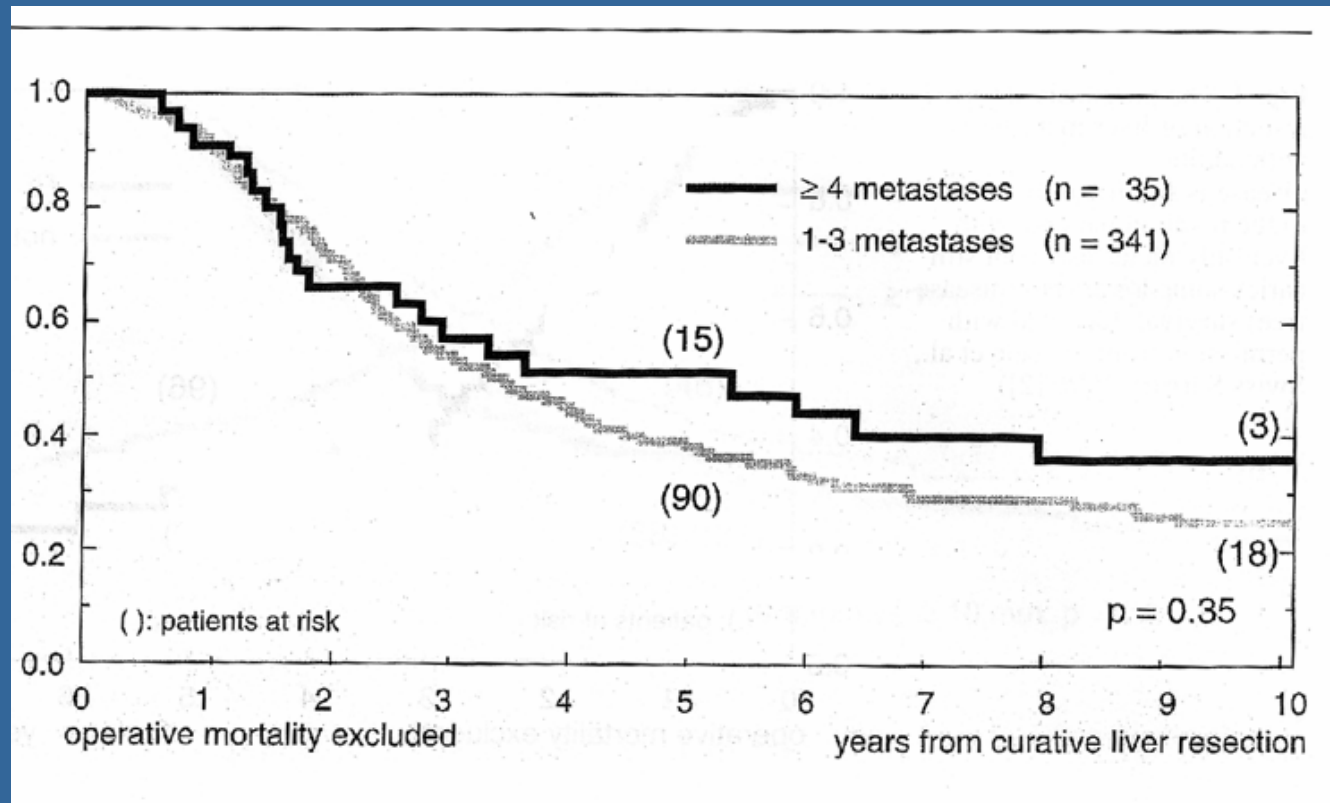
Scheele J et Al, Langebeck Arch. 1999

5- Jahre-Überlebenschancen

Author	Year	R-classification	Patients	5-year survival (%)	Med. surv (months)
Institutional series					
Ringe et al. [5]	1990	ns	157	23	34.9
Docì et al. [18]	1991	0	100	30	–
Rosen et al. [29]	1992	ns	280	25	–
Sugihara et al. [37]	1993	0	109	47.9	–
Gayowski et al. [52]	1994	ns	204	32	33
Scheele et al. [2]	1996	ns	463	33	–
Taylor et al. [25]	1997	0	123	34	–
Jenkins et al. [38]	1997	ns	131	25	–
Fong et al. [8]	1997	ns	456	38	46
Jamison et al. [43]	1997	ns	280	27	32.4
Ohlsson et al. [30]	1998	ns	111	25	–
Collected series					
Hughes et al. [61]	1988	ns	859	33	–
Nordlinger et al. [1]	1992	ns	1818	26	–
van Ooijen et al. [46]	1992	ns	118	21	–

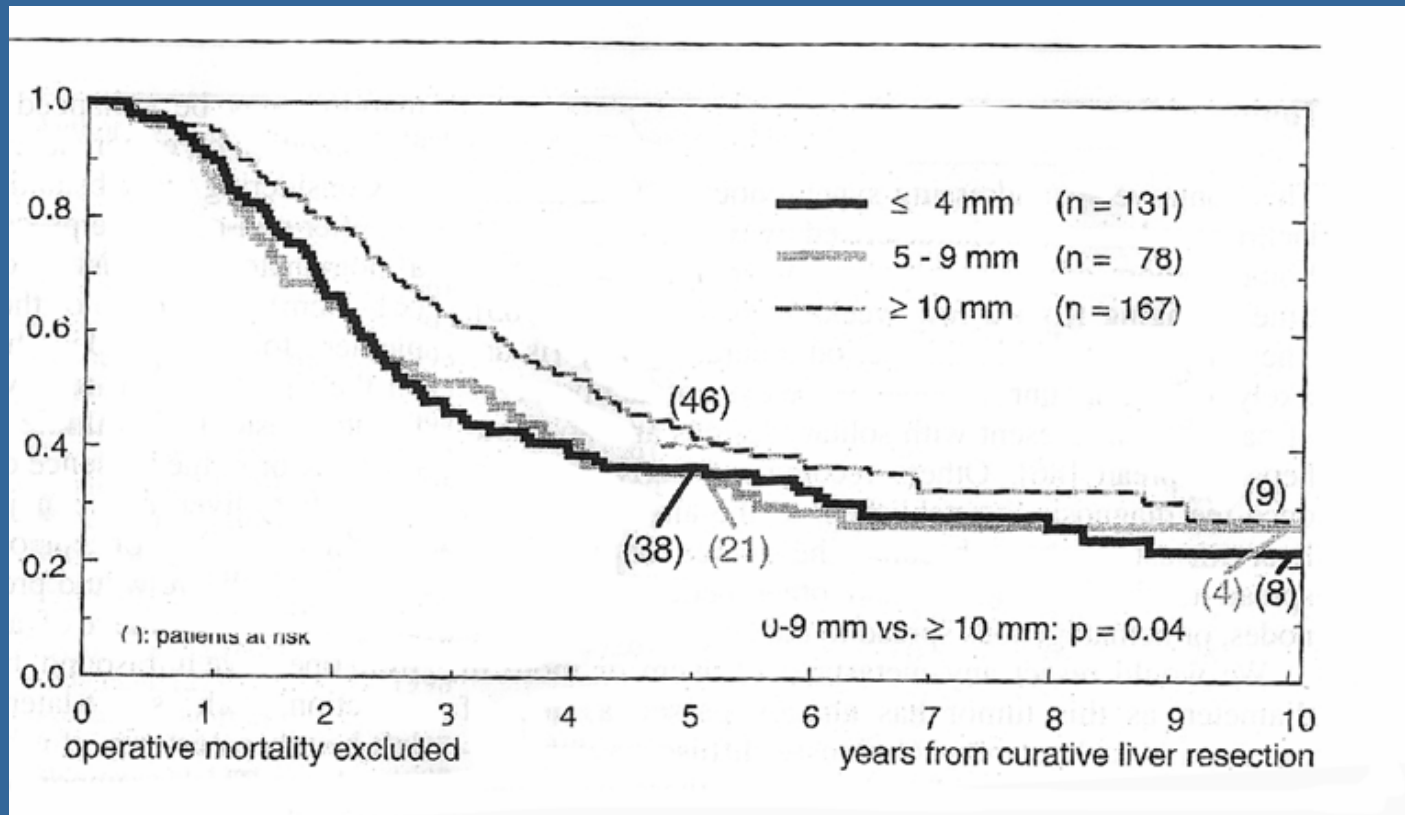
Scheele J et Al, Langebeck Arch. 1999

Überlebenschancen im Abhängigkeit -Zahl der Metastasen



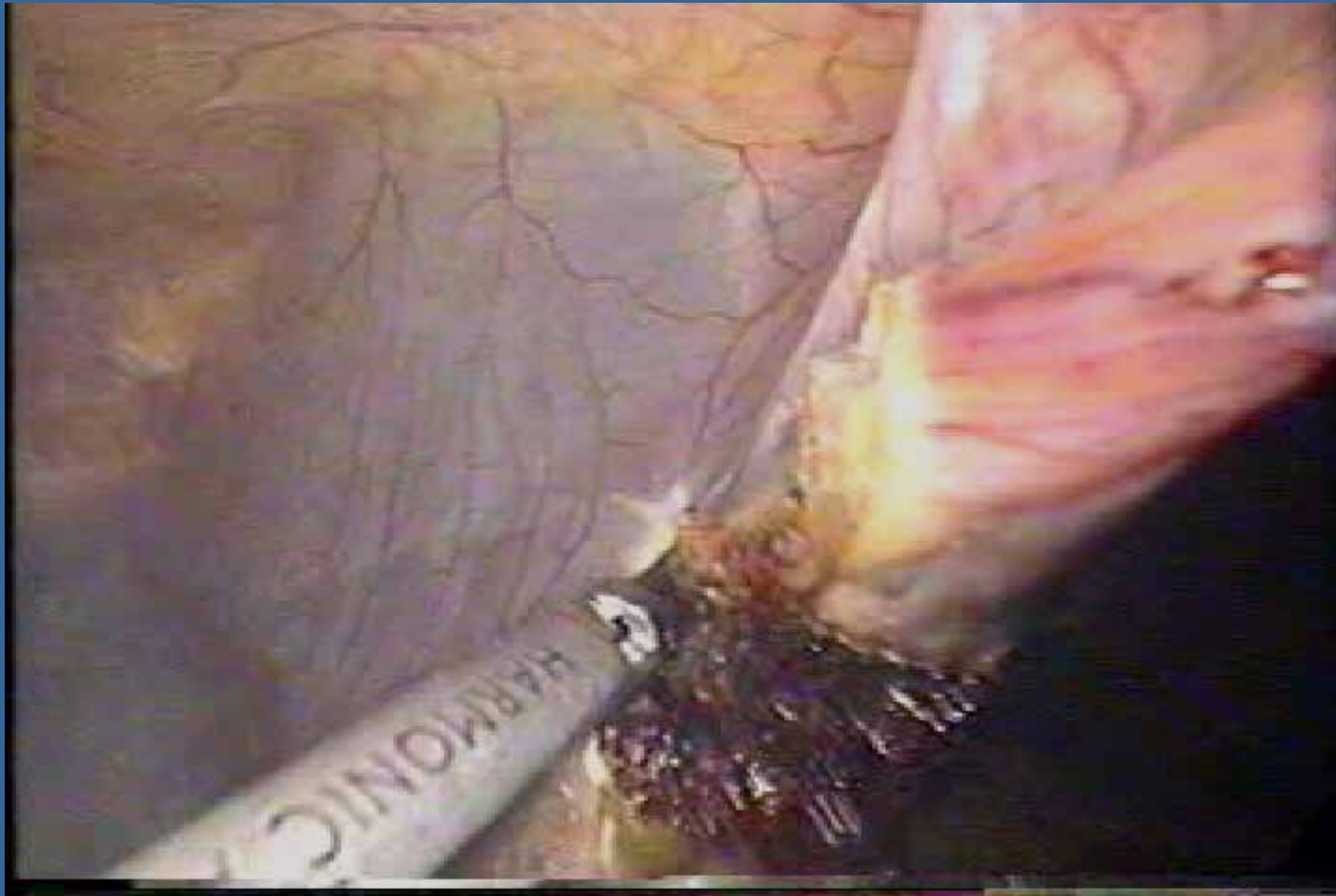
Scheele J et Al, Langebeck Arch. 1999

Überlebenschancen im Abhängigkeit- Abstand der Resektionsgrenze



Scheele J et Al, Langebeck Arch. 1999

Laparoskopische Leberresektion



Laparoskopische Leberresektion

Publikation	Operation	Benigne	Maligne	Konvers	Morbid
Gigot JF et Al Ann Surg 2002	37		37	13%	
Rogula T, Gagner M J Long Term 2004	700	490	210	11%	12%
Liver Cancer Center Pittsburg 2005	100		100	10%	ohne mortalität
Mala T et AL Hep Panc Surg 2005	53	11	42	6%	16%
Delucq JL et Al Surg Endosc 2005	49	31	18	9%	10%
Vibert et AL Brit J Sur 2006	89	24	65	13 %	16%

Behandlung von intrahepatischen Rezidiven

Resektion bei 20% möglich

Mortalität und Morbidität gleich

**Nach R0 Resektion ähnliche
Überlebensrate**

**Keine verlässlichen Daten über
Laser
Argon Beamer
Kryotherapie**

Bismuth et al
Ann Surg 1996

Präoperative Chemotherapie

mit

Oxaplatin
Leucovorin
5 FU

bei initial 330 inoperab. Patienten
16% mögliche Resektionen mit einer
5 Jahre - Überlebensrate von 40%

ZUSAMMENFASSUNG

1. Zahl der Metastasen oder bilateraler Befall ist weniger wichtig als letztlich die R0 -Resektion
2. Die Ausdehnung des Tumors in Bezug auf gesundes Lebergewebe ist ein signifikanter Prognosefaktor
3. Extrahepatischer Befall verringert die 5 Jahres- Überlebensrate
4. Extrahepatischer Befall und Lungenmetastasen sind keine Kontraindikationen wenn R0 Resektion erreicht werden kann

- 5. 1 cm Resektionsabstand soll angestrebt werden**
- 6. Anatomische Resektion verbessert möglicherweise das Resultat**
- 7. Adjuvante Chemo- oder Radiotherapie bringt nach R0 Resektion keine Verbesserungen**

Wie sieht die Zukunft aus ?

1. Präoperative Chemoembolisation
2. Radioimmuno-geführte Chirurgie
3. Ex situ und ante-situm Resektion
4. Kombination der Resektion mit der Cryotherapie

Bedürfen Evaluation

Minimal invasive Alternativen

1. Laparoskopische Intervention
2. MR - Geführte Laserbehandlung
3. Percutane Radionuklidinjektion
4. Radiofrequenzhyperthermie

Können möglicherweise bei ausgewählten Patienten den chirurgischen Eingriff ergänzen oder sogar ersetzen

Radiofrequenz-Thermoablation von Lebertumoren



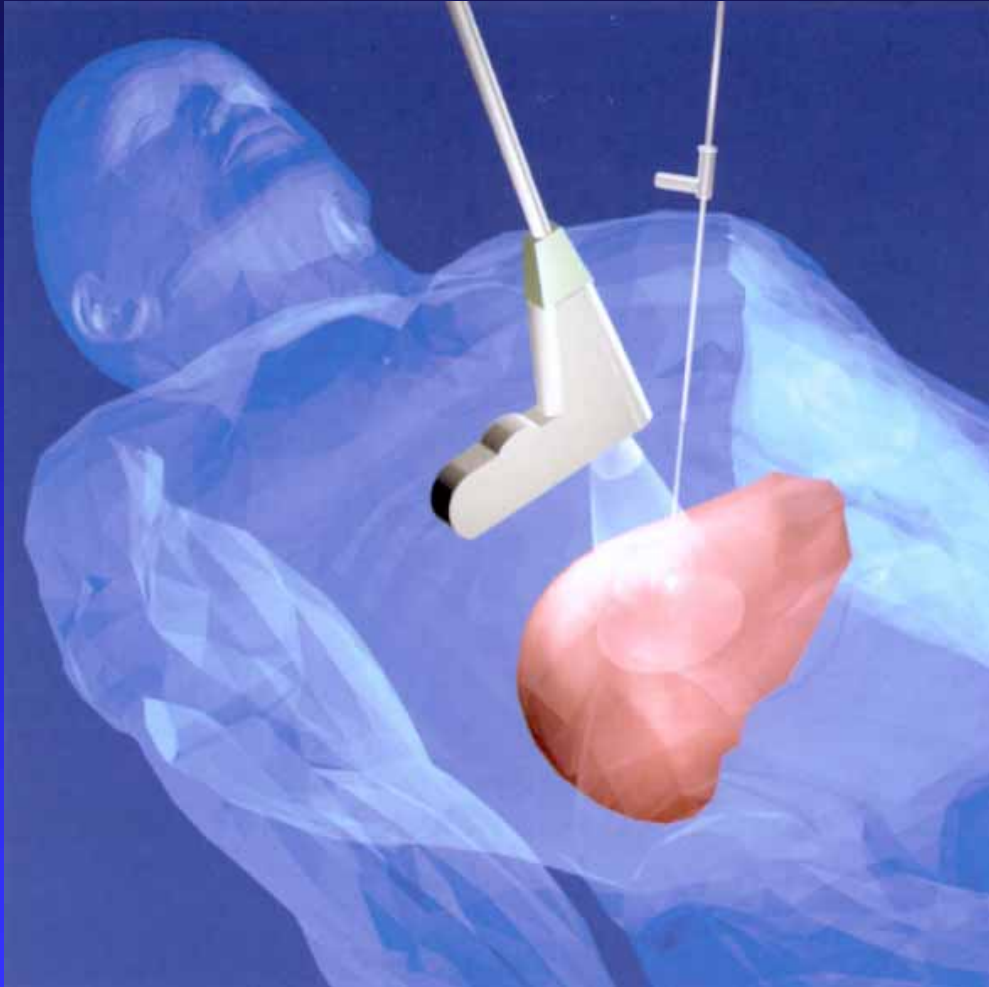
Prof. Dr. med. R. Porschen

Klinikum Bremen Ost

Radiofrequenzhyperthermie

- **Lebermetastasen (CRC, Mamma, Karzinoid)**
- **Hepatozelluläres Karzinom**
- Nierentumoren
- Nebennierentumoren
- Lungenmetastasen
- Mammakarzinome
- Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms
- Schilddrüsenadenome
- Hämorrhoidenbehandlung

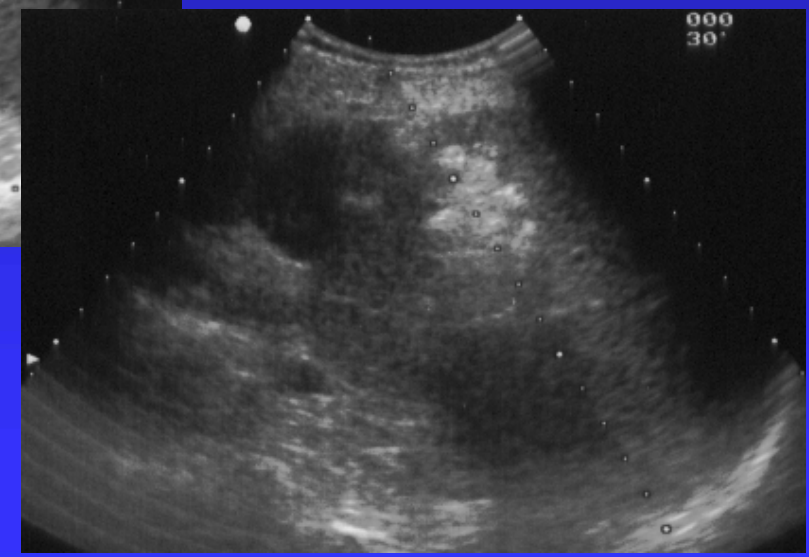
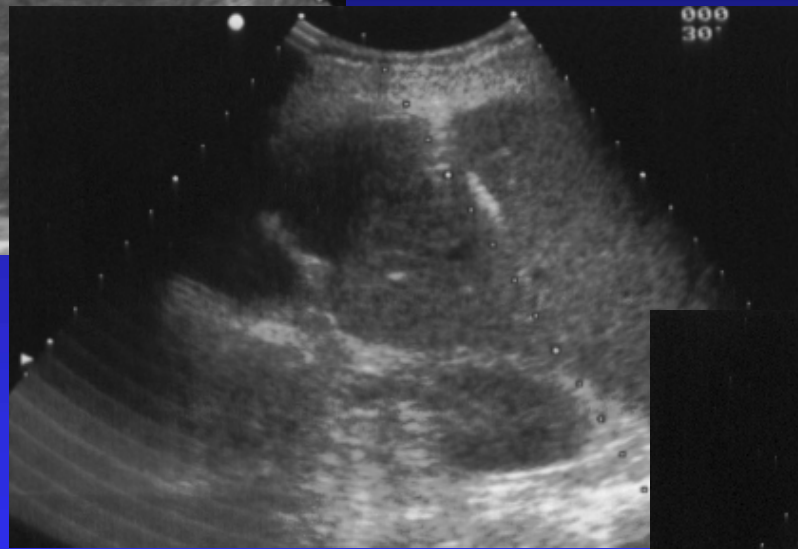
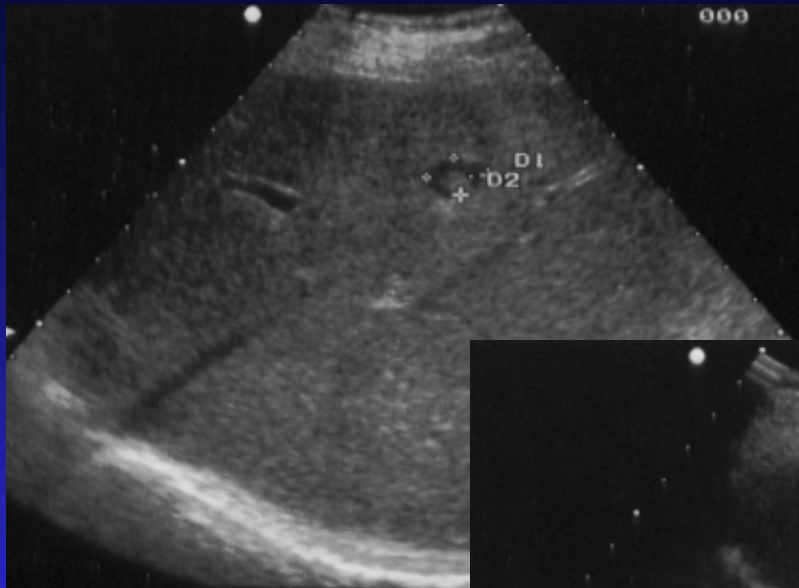
Radiofrequenzablation



- Sonographie
- CT/MRT
- laparoskopisch
- offen operativ



Radiofrequenzhyperthermie (Elektrotom HiTT, Berchthold)



Evaluation der induzierten Nekrose

- 12 Metastasen \leq 4 cm, RITA System
- 9 Tumoren reseziert, in 8 komplette Ablation

- 33 HCCs \leq 3 cm, RadioTherapeutics System
- Komplette Nekrose in 31/33 HCCs
(6x Resektion, 27x sequentielle Biopsien)
- Gute Korrelation der Nekrose mit KM-CT

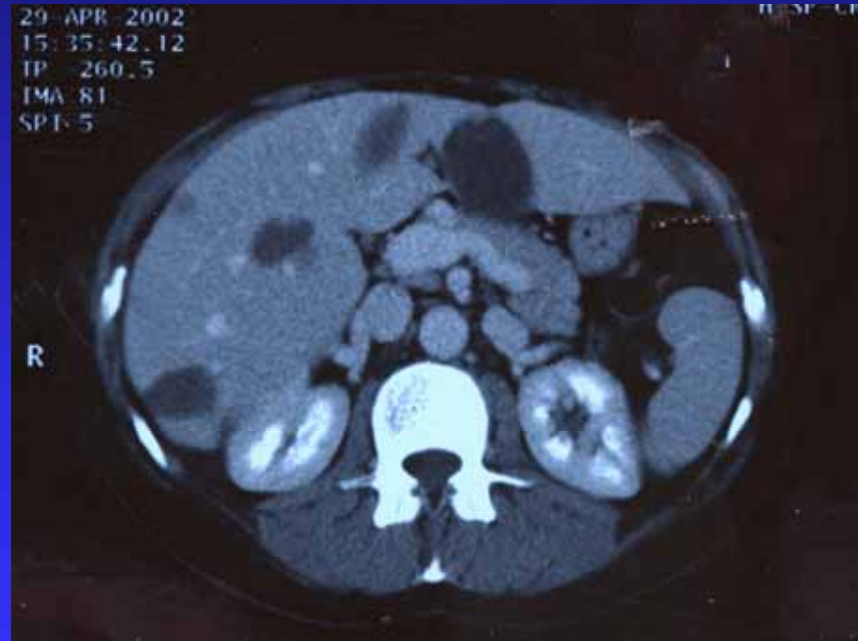
Scudamore et al., Am J Surg 1999; 177: 411

Morimoto et al, Hepatology 2002; 35: 1467

Sonographische Evaluation: Korrelation echogene Reaktion - Nekrose

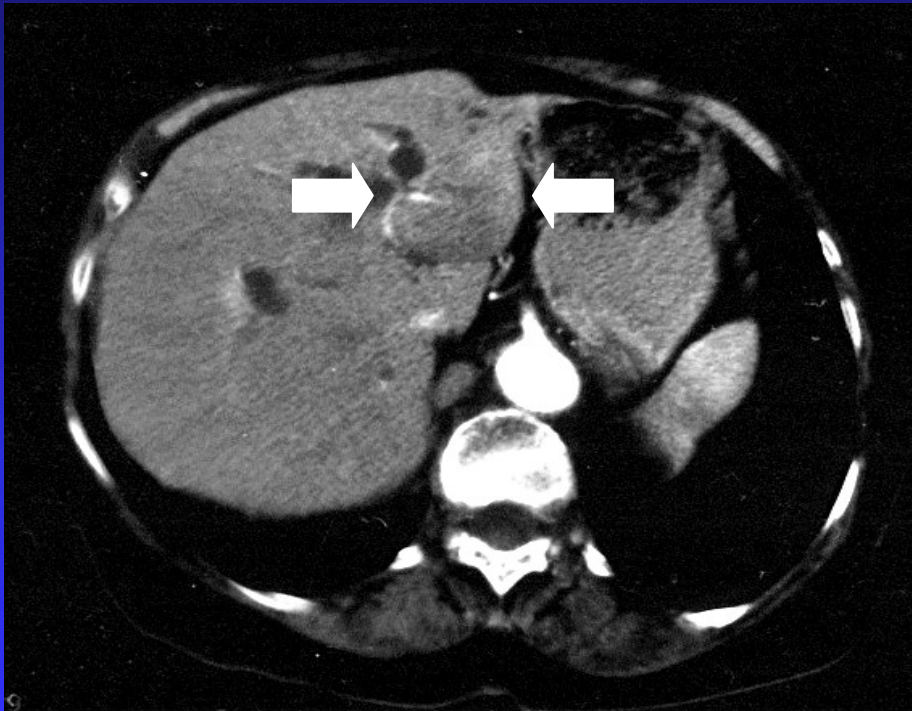
- 22 intraoperative Radiofrequenzablationen bei 11 zirrhöt. Lebern vor Transplantation
- RITA, RadioTherapeutics (ausfahrbar), Radionics (intern perfundiert)
- Korrelationskoeffizient 0,84
- Teilweise Überschätzung des minimalen, aber auch Unterschätzung des maximalen Nekrosedurchmessers

Metastasierendes Mamma Ca 5 Monate nach Therapie



Metast. Rektumkarzinom
vor HITT

3 Mo. danach



Komplikationen der Radiofrequenzhyperthermie

	Rhim, 2003 US/CT Steuerung	De Baere, 2003 US/intraoperativ
Todesrate	0,1 %	1,4%
Leberabszess	0,7 %	2,0 %
Thrombosen (Pfortader/Lebervenen)		3,1 %
Blutung	0,5 %	0,8 %
Biliom	0,2 %	
Verbrennung	0,2 %	1,4 %
Pneumothorax	0,2 %	0,8 %
Pleuraerguß		1,4 %
Tumorabsiedlung		0,3 %

Rhim et al., RadioGraphics 2003; 23: 123 (1520 Ablationen bei 1139 Pat. Komplikationsrate 1,8% bei HCC, 5,2 % bei Metastasen). De Baere et al., AJR 2003; 181: 695 (350 Ablationen)

„Tumor seeding“

- Llovet, 2001: 12,5 % (4/31 HHC)
- Bolondi, 2001: 0,0 % (0/63 HHC)
- Livraghi, 2000: 0,2 % (1176 HCC, 590 Metast.)
- De Baere, 2003: 0,3 % (115 HHC, 467 Metast.)

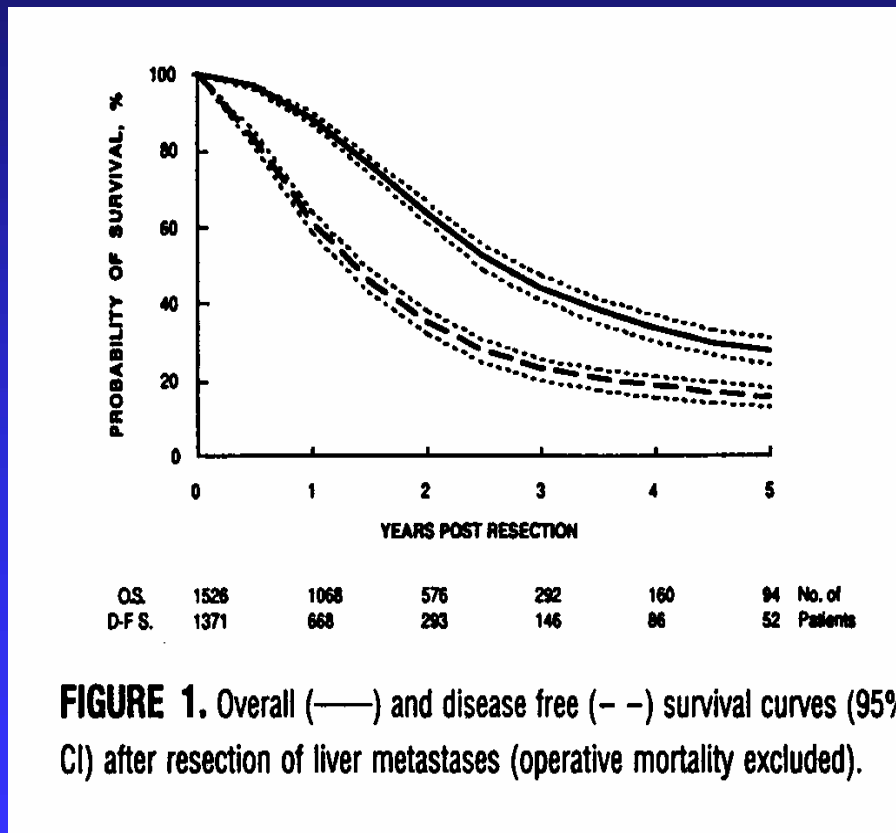
Radiofrequenz-Thermoablation von Lebermetastasen – klinische Erfahrungen



Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen

- 172 Metastasen (115 <3 cm, 57 >3 cm) bei 109 Pat.
- Follow-up: 6 – 52 Monate
- Lokale Kontrolle bei 121/172 Metastasen (70%)
- Lokale Rezidivrate:
17 % bei D < 3cm, 56 % bei D > 3 cm
- 3 J. Überleben: 33 %
- med. Überleben 30 Mo.
- **Problem:** neue Metastasen bei 55/109 Pat. (50%)

Metastasenresektion (kolorektales CA)



- bei < 20 % der Pat. mit isolierten Leberfiliae
- 5 J. ÜLR 28 %
- Rezidive nach OP: 48 – 78 %

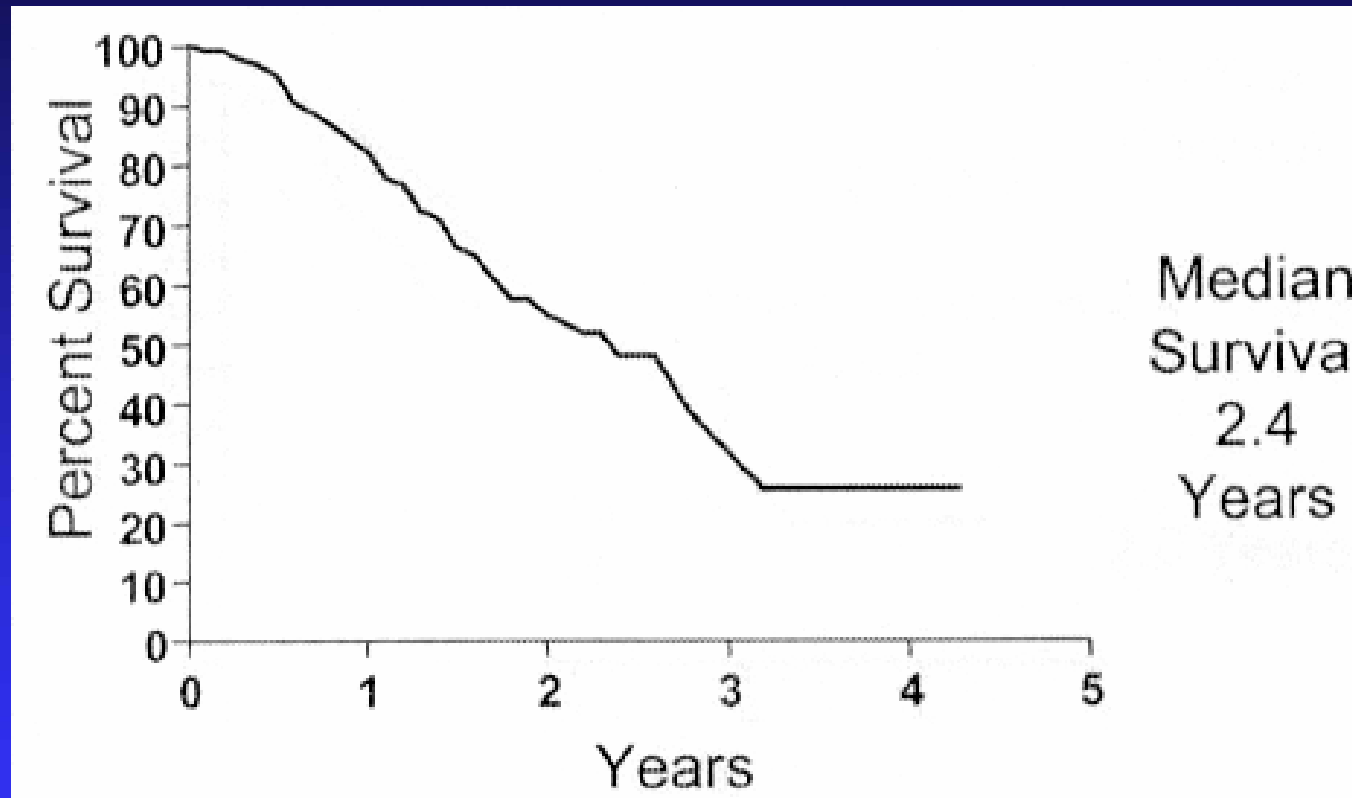
Leber: 30 – 70 %

Lunge: 20 %

Lokal: 10 – 20 %

Gehirn: < 10 %

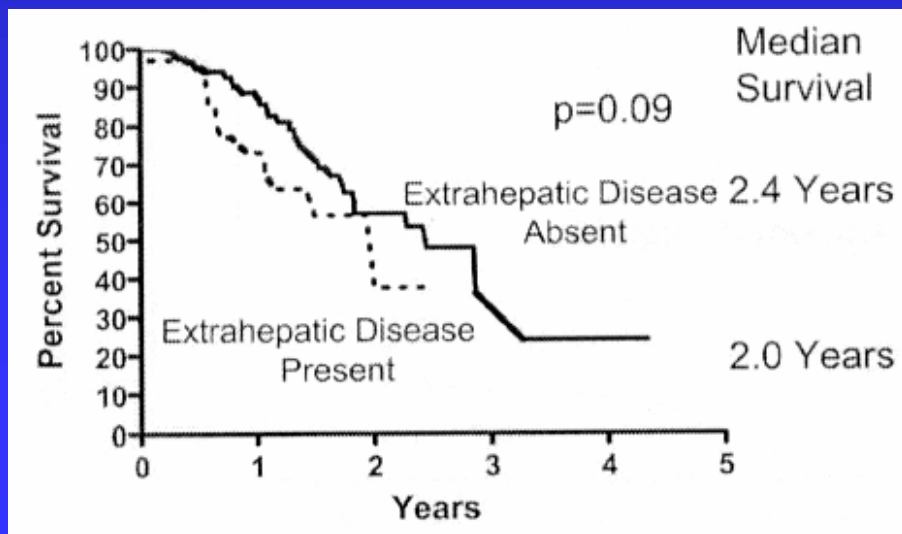
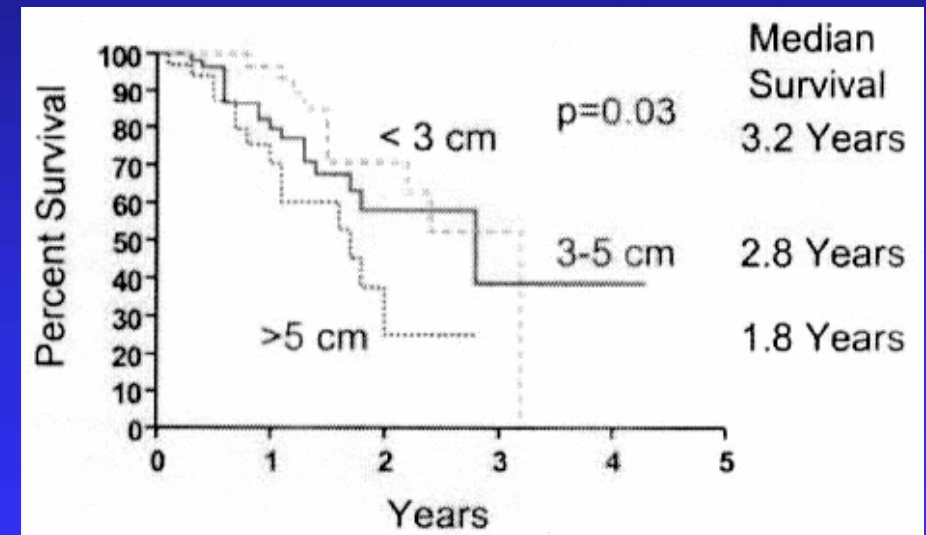
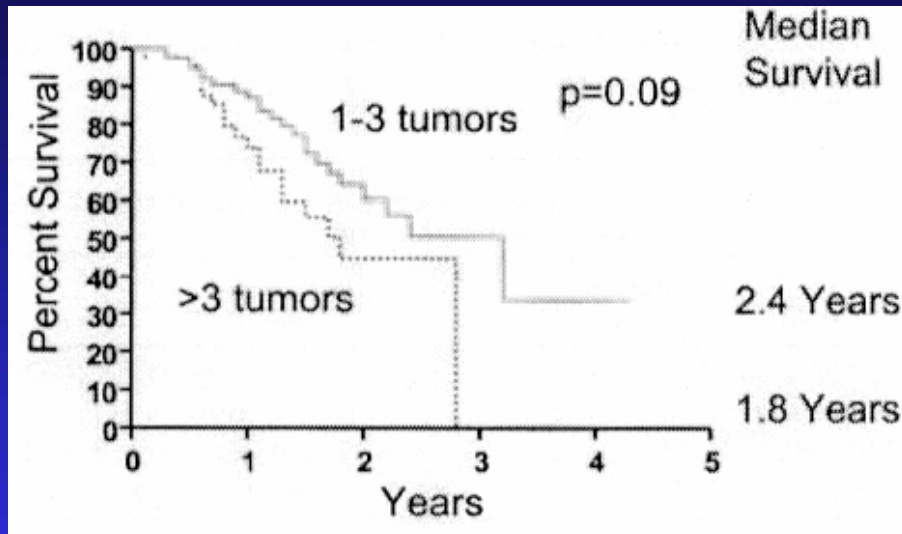
Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen



135 Pat., lap. HITT, dominierender
Leberbefall, < 8 Metastasen (1,2-10,2 cm)

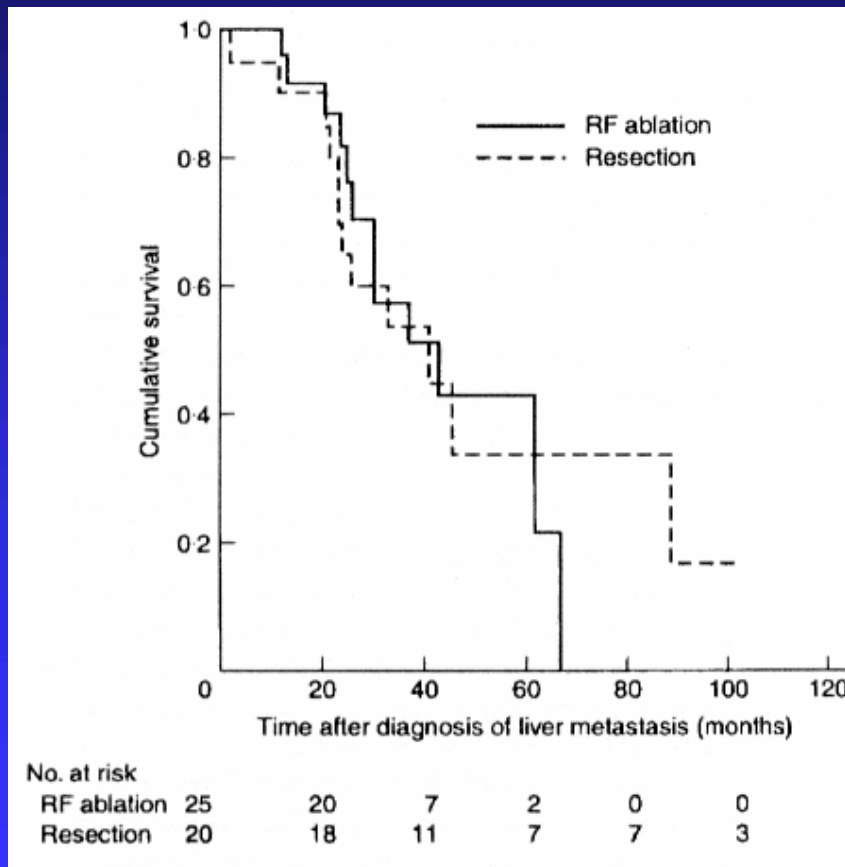
Berber et al., JCO 2005; 23: 1358

Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen - Prognosefaktoren



Berber et al., JCO 2005; 23: 1358

Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen



- Retrospektive Studie !
- 25 Pat. mit solitärer Lebermetastase
- Gründe für perkutane RFA:
7x extrahepat. Manifestation, 9x Gefäßnachbarschaft, 9x Co-Morbidität
- Verglichen mit 20 Pat. mit Leberteilresektion bei solitärer Filia
- 22/25 bzw. 17/20 Pat. erhielten zusätzlich eine Chemotherapie

Oshowo et al., Br J Surg 2003; 90: 1240-43

Hepatozelluläres Karzinom



- Alkoholinjektion
- Radiofrequenzhyperthermie
- Laserablation
- Mikrowellenablation
- Kryoablation
- Chemoembolisation

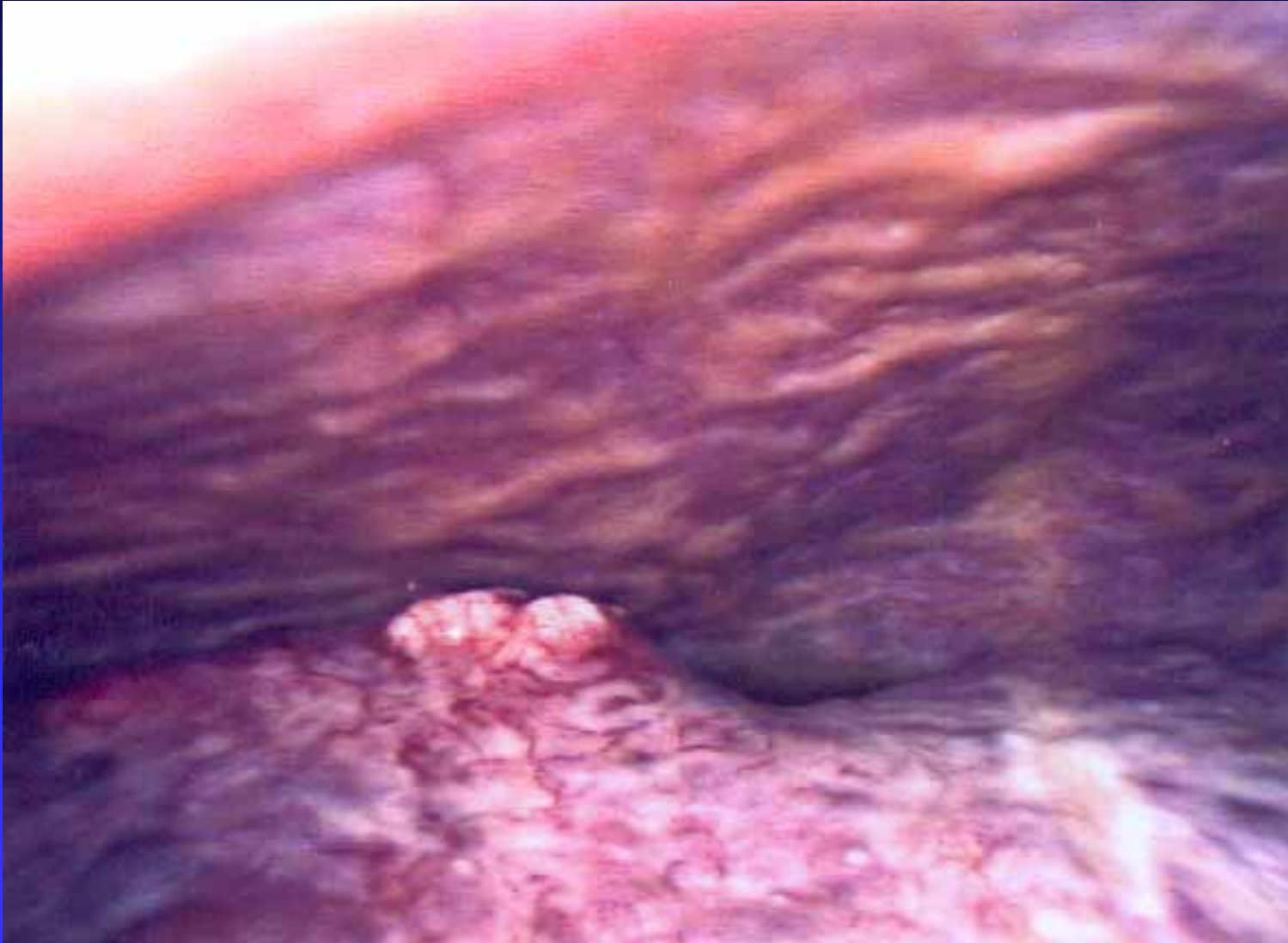
Radiofrequenzablation: HCC

Autor	Pat.	Tumor (cm)	Follow-up (Mo.)	Kompl. Nekrose (%)	Rezidivrate (%)*	Überleben (%)
Rossi	39	≤ 3	23	95	41 (5)	1 J.: 94 5 J.: 40
Rossi	23	≤ 3,5	10	100	28	-
Allgaier	12	-	5	100	0	-
Francica	15	1-4,3	15	90	33	-
Curley	48	-	15	100	(2)	-
Nicoli	47	1-6	12	100	-	2J.: 83
Curley	110	3,4	19	95	49 (4)	-
Poggi	15	1,5-6,2	9	88	20 (13)	-
Buscarini	88	≤ 3,5	34	93	39 (20)	1J.: 89 5 J.: 33

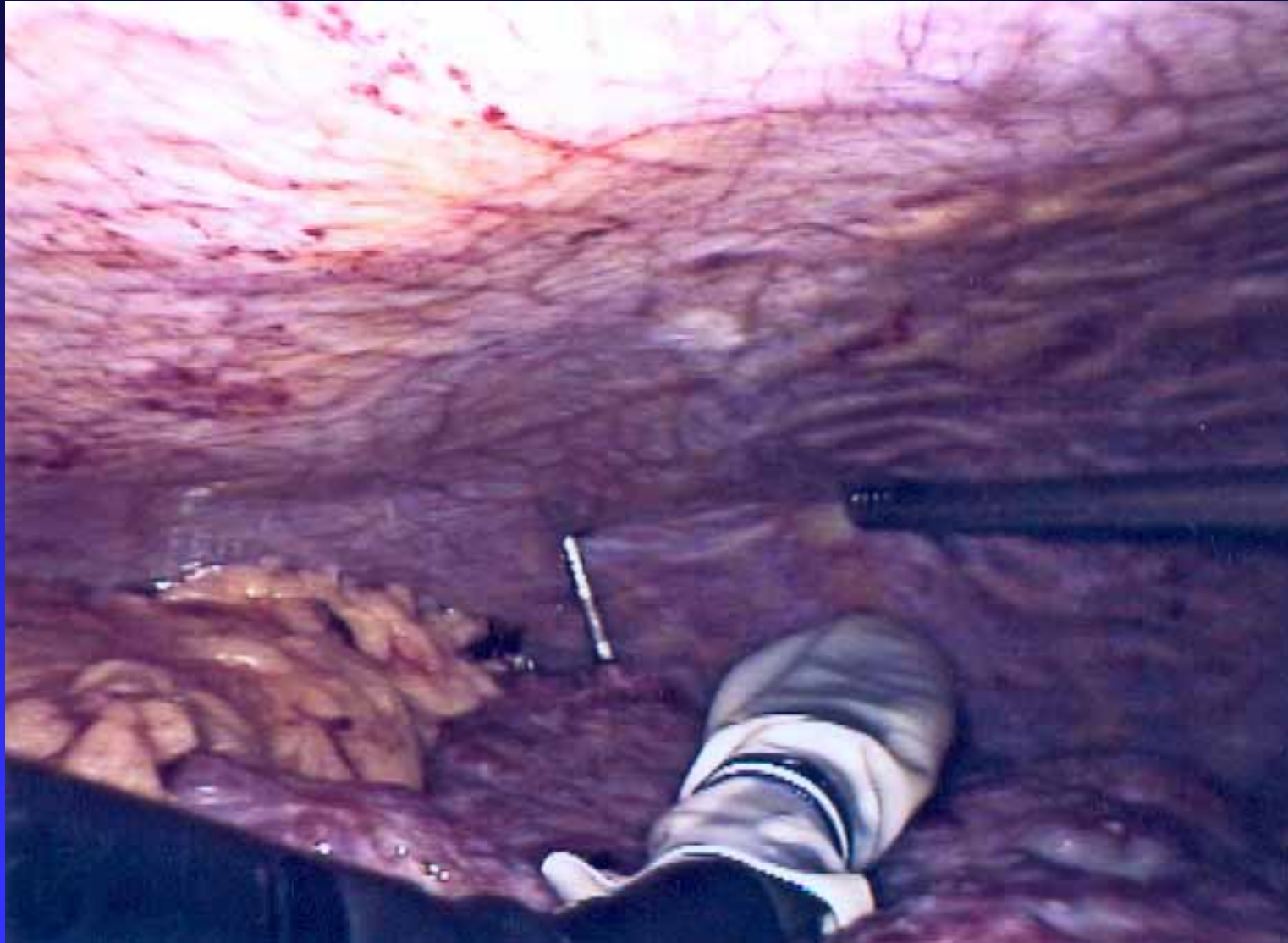
* Lokale Rezidivrate in Klammern

Poon et al., Ann Surgery 2002; 235: 466

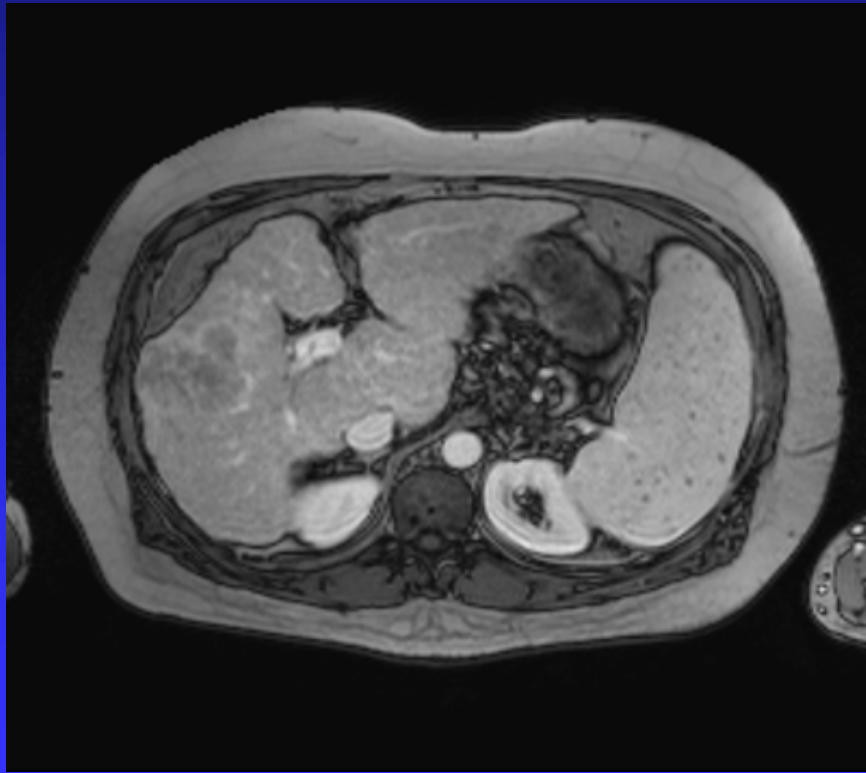
HCC: laparoskopisch gesteuerte HITT



HCC: laparoskopisch gesteuerte HITT



HCC: Radiofrequenzhyperthermie (HiTT)



HCC: Radiofrequenzablation (RF) vs. Äthanolinjektion (PEI)

- 102 Patienten mit 142 HCCs
- ein HCC ≤ 5 cm oder 3 HCCs ≤ 3 cm

	RF	PEI	
■ 2 Jahres ÜLR:	98	88	NS
■ 2 J. lokalrezidivfr. ÜLR	96	62	0,002
■ 2 J. krankheitsfreie ÜLR	64	43	0,012

HCC: Radiofrequenzablation (RF) vs. PEI vs. hochdosiertem PEI

- 157 Patienten mit 186 HCCs
- Max. 3 HCCs \leq 4 cm

	RF	PEI	Hoch-PEI
■ Komplette Nekrose (%):	96	88	92
■ 3 Jahres ÜLR (%):	74	50	55*
■ 3 J. lokalrezidivfr. ÜLR (%):	82	55	67*
■ 3 J. krankheitsfreie ÜLR (%):	37	17	20*

*signifikant

Lin et al., Gastroenterology 2004; 127: 1714

Probleme der Thermotherapie

- anatomische Erreichbarkeit
- „Kühleffekt“ der Gefäße
- Methode der Therapieüberprüfung
- Therapieeffekt als Funktion der Tumorgroße

Probleme: Tumorgröße

- 20 Pat., 58 Lebermetastasen
- LITT, interventionelles 0,5 T MRT
- Komplette Nekrose als Funktion des Tumordurchmessers:
 - < 2 cm: 100 %
 - 2-3 cm: 71 %
 - 3-4 cm: 46 %
 - > 4 cm: 30 %

Radiofrequenzablation

Zusätzlich additive Therapiemodalitäten ?

- Kombination mit Alkoholinstillation
- Embolisation / Chemoembolisation
- Okklusion der arteriellen oder venösen Blutzufuhr
- regionale intraarterielle Chemotherapie
- systemische Chemotherapie

Additive Therapiemodalitäten

- Drittmittelprojekt der Universität Bremen (Prof. Rübiger) und der Med. Klinik Bremen-Ost
- **Ziel:**
Entwicklung einer Chemotherapiedepotform, die in Kombination mit der HITT bei Metastasen / HCCs lokal injiziert wird

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

CRAFT-Studie

Chemotherapie *versus* Chemotherapie in Kombination mit perkutaner Radiofrequenz-Thermoablation

- inoperable isolierte hepatische Metastasen eines Kolorektalkarzinoms
- 1-5 Metastasen, Durchmesser ≤ 5 cm
- Primäres Zielkriterium: progressionsfreies Überleben
- Chemotherapie mit 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin

Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen

- 54 Pat. mit 100 Metastasen (5-20 mm: intraoperative RFA, 10-42 mm: perkutane RFA)
- Follow-up: 4 – 23 Mo. (Mittel 14 Mo.)

- Lokale Ablation: 91 %
- Lokale Rezidivrate: 9 %
- Überleben: 81 %
- Tumorfrees Überleben: 31 %

Radiofrequenzhyperthermie bei Metastasen

- 67 Metastasen bei 39 Pat., 1,2 – 7,5 cm
- Follow-up: 6 – 31 Monate
- komplette Nekrose bei 75 %
- 54/67 Metastasen ohne Progress
- 2 J. Überleben: 62 %
- **Problem:** neue Metastasen bei 13 Pat.
(8x Leber, 5x Lymphknoten)

Solbiati, 2000

Chemoembolisation als therapeutisches Konzept bei Lebertumoren

PD Dr. A. Chavan

Direktor

Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie

Klinikum Oldenburg

chavan.ajay@klinikum-oldenburg.de

Chemoembolisation - Lebertumoren

Indikationen

- **Lebereigene Tumoren**

Hepatozelluläres Ca

Cholangiozelluläres Ca

- **Metastasen**

Aderhautmelanom

Leiomyosarkom

Med. Schilddrüsenca.

- **Metastasen**

Carcinoid

Verhinderung - Tumorprogression / Verlängerung - Überleben

Symptombehandlung

Chemoembolisation - Lebertumoren

Kontraindikationen

- **Extrahepatische Metastasen**
- **Fortgeschrittene Zirrhose**
- **Infekt**
- **Große arterio-portale, A-V Fisteln**
- **Pfortaderthrombose**



Chemoembolisation - Lebertumoren

Pfortaderthrombose - Kontraindikation?

Safety and Efficacy of Transarterial Chemoembolization in Patients with Unresectable HCC and Portal Vein Thrombosis

Georgiades et al, J Vasc Interv Radiol 2005

PV thrombosis should not be considered a contraindication to TACE

Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin, Lipiodol, Embospheres

30 day Mortality, hepatic infarction, acute liver failure – 0 %

Chemoembolisation - Lebertumoren

Präinterventionell

- keine Leukozytose / Leukopenie
- PTT / Quick / Thrombozyten / Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) (Rule of 50)
- CHE > 2.5 (kU/l)
- Nierenretentionswerte (Kreatinin - 1-1,2 mg/dl) (Cisplatin)
- Kreatinin - Clearance (60 ml pro min / 60 Jahre) (Cisplatin)
- Kardialer Status (Doxorubicin / Epirubicin)

Chemoembolisation - Lebertumoren

Methodik

- Lokalanästhesie
- Anti-emetikum
- Steroide
- Analgetikum (Dipidolor / Dolantin)



Chemoembolisation - Lebertumoren

Methodik

Cisplatin / Doxorubicin / Epirubicin

50 mg / m²

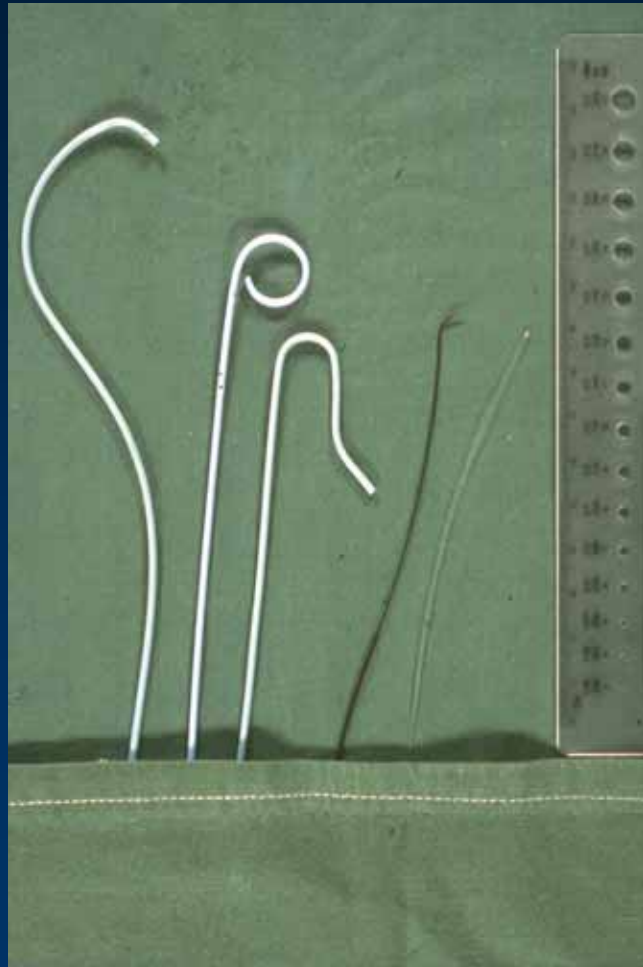
Gelfoam / Polyvinylalkohol / Spherex

Lipiodol



Chemoembolisation - Lebertumoren

Methodik

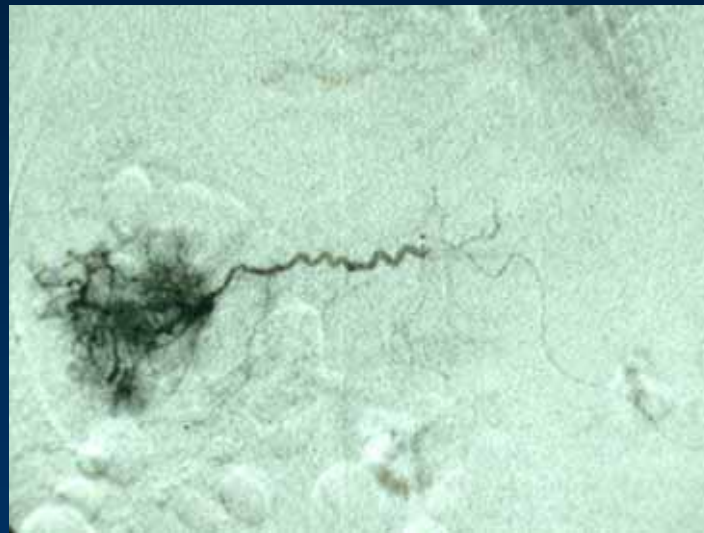


Chemoembolisation - Lebertumoren

Methodik



selektiv



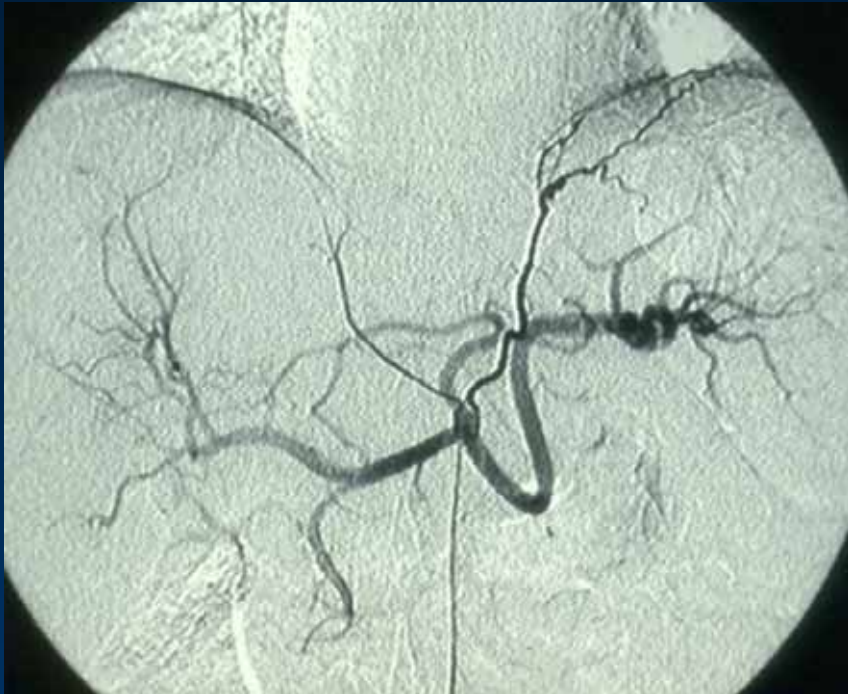
superselektiv



post-Embolisation

Chemoembolisation - Lebertumoren

Methodik



aberrante Leberversorgung – 30 %

- A. hepatica dextra aus der SMA
- A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra
- A. phrenica



Cave

- A. gastrodudenalis – Duodenalulzera, Pankreatitis
- A. gastrica dextra - Magenulzera
- A. cystica - Cholezystitis

Chemoembolisation - Lebertumoren

Post-Embolisation

- Schmerzen
- Erbrechen
- Carcinoid crisis
- ↑ Leberwerte
- Fieber
- Haarausfall

Komplikationen (5 -11 %)

- Cholezystitis
- Ulzera
- Pankreatitis
- Leberversagen
- Tumornekrosen



Chemoembolisation - Lebertumoren

nicht resektables HCC - Ergebnisse

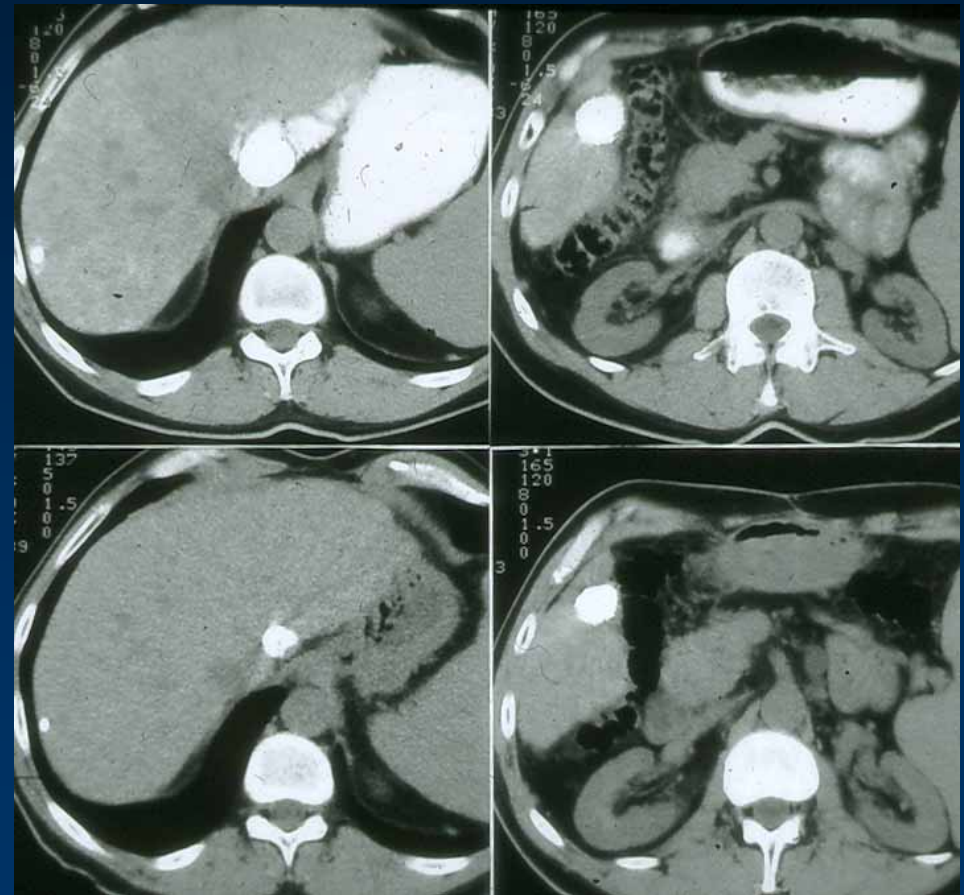
- **Galanski et al, Radiologe 92**
Mediane Beobachtung 8 Mo.

Remission 41%, Stable Disease 50 %

- **Lo et al, Hepatology 2002**
Randomisiert, kontrolliert

Überleben	1 J	2 J	3 J
Chemoembo	57%	31%	26%
Kontroll	32%	11%	3%

P = 0,002



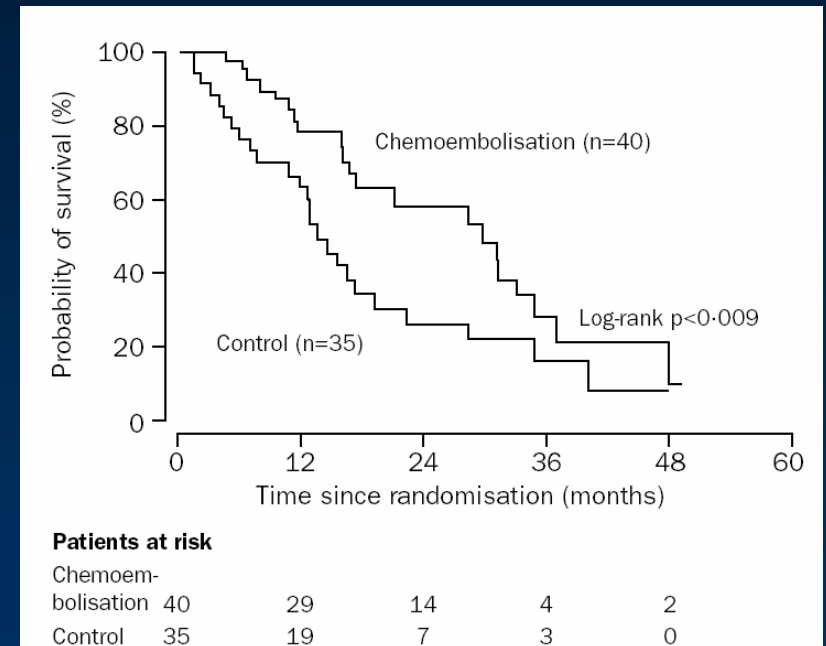
Chemoembolisation - Lebertumoren

nicht resektables HCC - Ergebnisse

- **Llovet et al, Lancet 2002**
Randomisiert, kontrolliert

Überlebenswahrscheinlichkeit	1 J	2 J
Chemoembo	82%	63%
Kontroll	63%	27%

P = 0,009



- **Huppert et al Fortschr Röntgenstr 2004**

Tumortyp, Tumorgöße und Zirrhosestadium bestimmen maßgeblich die Überlebenszeit

Chemoembolisation - Lebertumoren

Carcinoid Metastasen - Ergebnisse

Autor	Pat	Symp. Response (Flush, diarrhöe Bronchospasmus)
Chavan, Eur Rad 1995	32	89%
Gupta, Cancer J 2003	69	92%
Roche, Eur Rad 2003	14	90%



Chemoembolisation - Lebertumoren

Sonstige Tumore - Ergebnisse

Autor	Pat	Tu-Art	Tu-Regression
Mavligit, JAMA 1988	30	Aderhautmelanom	46% (11 Mo)
Mavligit, Cancer 1991	2	Leiomyosarkom	2 (5/18 Mo)
Zimmermann, Radiology 1995	5	Med. Schilddrüsenca.	4 (8 Mo)
Kirchhoff, World J Gastroenterol 2005	8	CCC	3 (7 Mo)

Chemoembolisation - Lebertumoren

Zusammenfassung

- Palliativer Ansatz
- Anwendbar bei einer Vielzahl von Tumorarten
- Verhindert Tu Progression
- Verlängert Überleben
- ↓ Symptome - Carcinoid
- Komplikationsrate akzeptabel
- wichtiges Verfahren im Repertoire der Behandlungsmöglichkeiten

Chemoembolisation als therapeutisches Konzept bei Lebertumoren

PD Dr. A. Chavan

Direktor

Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie

Klinikum Oldenburg

chavan.ajay@klinikum-oldenburg.de

Lokale Präzisionsstrahlentherapie intra-hepatischer Tumore



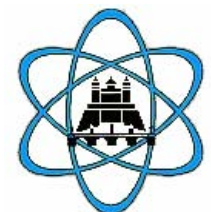
Exotisch ?

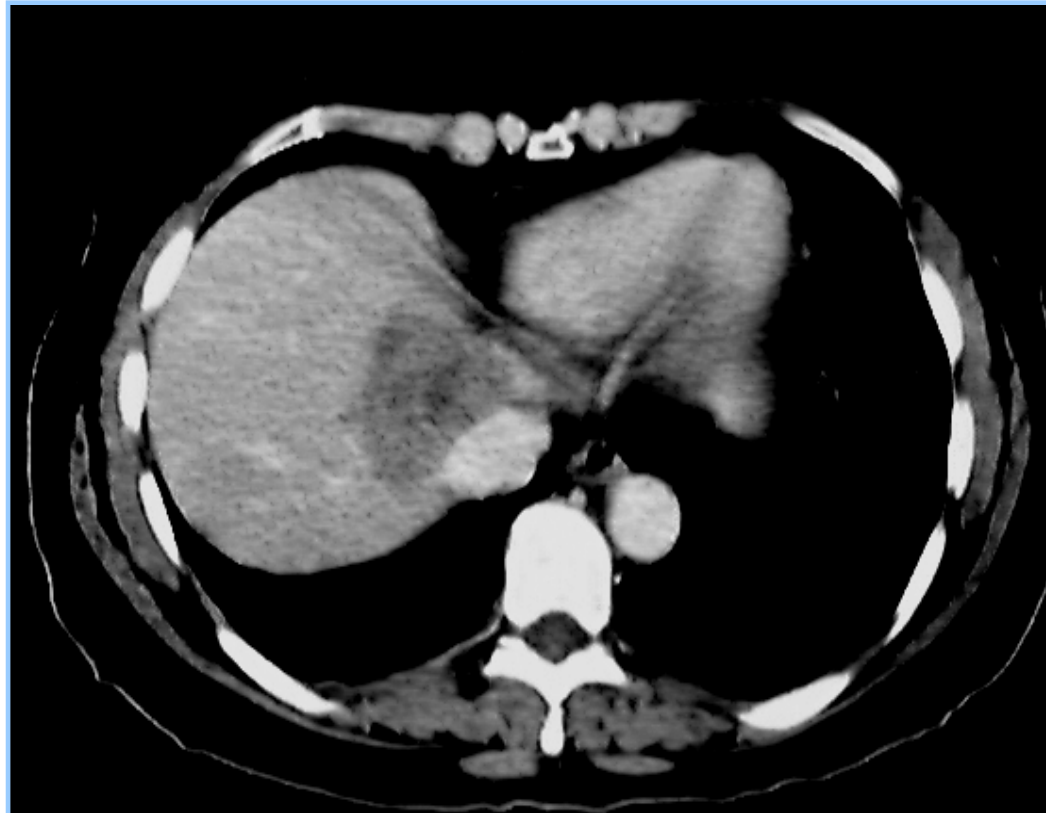


Matthias Guckenberger, Jörn Wulf, Michael Flentje

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

Universität Würzburg



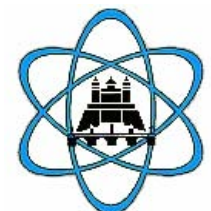


57jährige Patientin KI 100

- Rektum-Ca pT2 cN0 cM0 Adeno CA G II
- Solitäre Lebermetastase nach 13 Monaten

Inoperable HCC + Solitäre Metastasen strahlensensible Tumore im extrem strahlenempfindlichen Organ

HCC	Autor	n	Dosis	Ansprechrate	Medianes Überleben
Ganzleber	Stillwagon et al 1989	194	21 Gy	22 %	7.5 Monate
TACE + RT	Japan/Korea 1999-2001	198	50,4 Gy	67 %	18 Monate
3D konformal	Dawson 2000	45	70 Gy	68 %	16.5 Monate

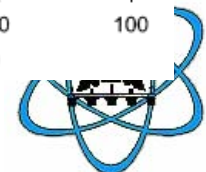
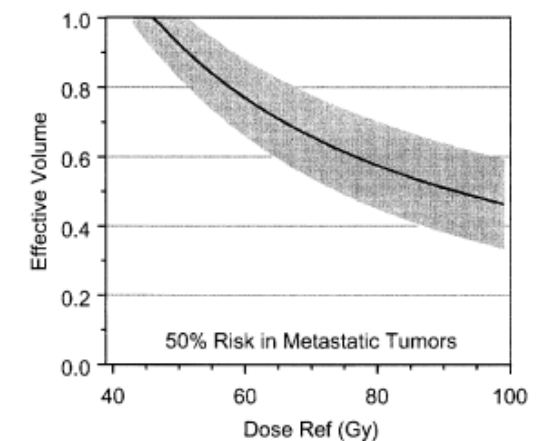
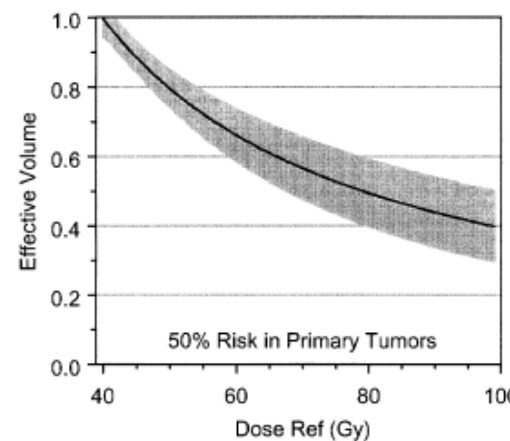
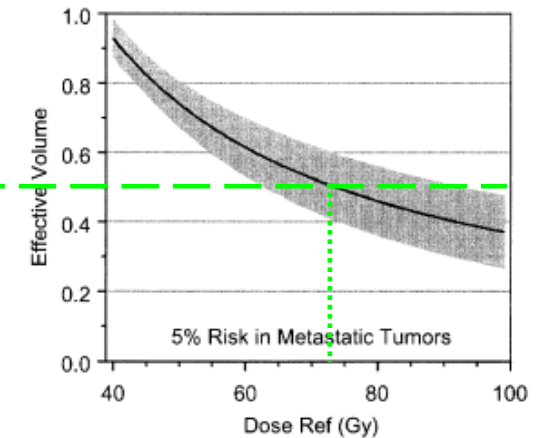
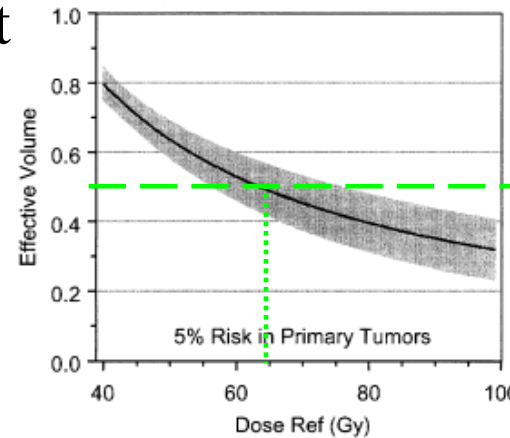


Inoperable HCC + Solitäre Metastasen strahlen-sensible Tumore im extrem strahlenempfindlichen Organ



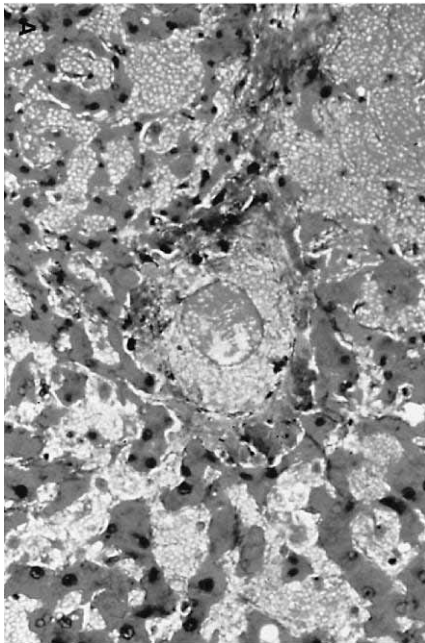
Die gesamte Leber verträgt 30 Gy
Erheblicher Volumeneffekt

Dosiwirkungs
beziehung
für Komplikationen
Dawson et. al 2002

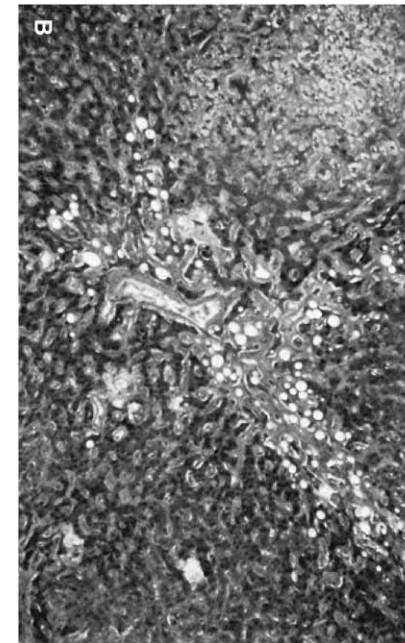


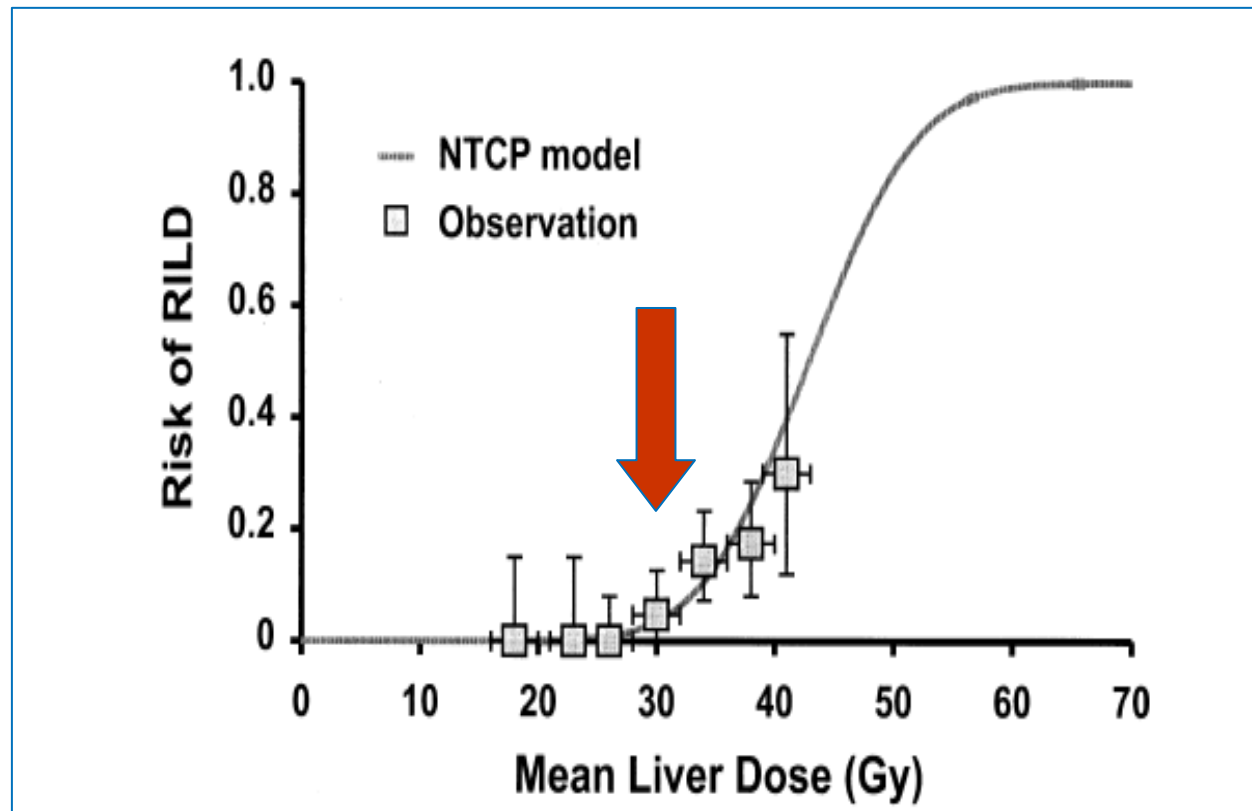
Subakut 6-8 Wochen nach Ende Bestrahlung

Analog VOD:
Lebervergrößerung ohne Ikterus,
Thrombopenie, Aszites



Leberversagen



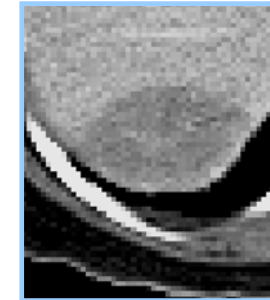
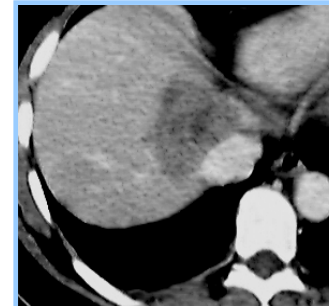
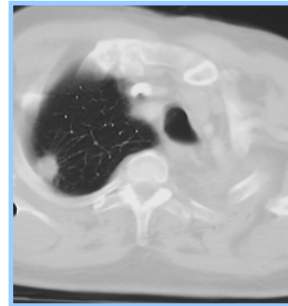


100Gy
STX

Dosiswirkungsbeziehung für Komplikationen Dawson et. al 2002



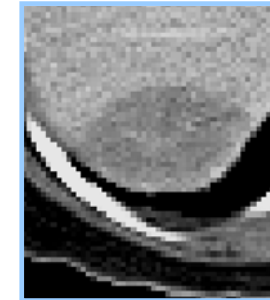
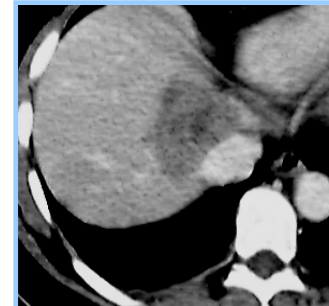
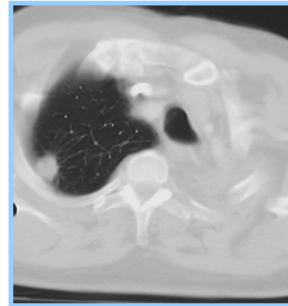
Indikationsstellung für Körperstereotaxie I



OP ?	Nicht möglich	Nicht möglich	Nicht möglich	Nicht sinnvoll
	LuFu Begleiterk.	LuFu	Meta Sitz	Weitere Metas
Chemo ?	Nicht sinnvoll	Nicht sinnvoll	Abgelehnt	Nicht angesprochen
	Begleiterk.	Alter, AZ		
Konv. RT ?	Möglich	Möglich	Nicht sinnvoll	Nicht sinnvoll
	CAVE LuFu Begleiterk.	CAVE LuFu	Leber Herz	Leber



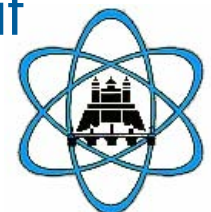
Indikationsstellung für Körperstereotaxie II



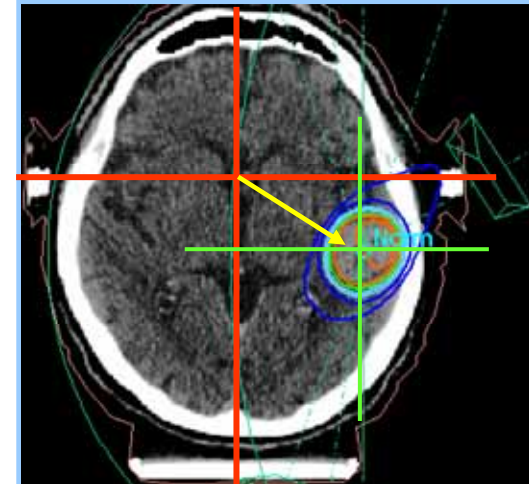
non invasiv ?	erforderlich	erforderlich	erforderlich	günstig
	LuFu Begleiterk.	LuFu	Meta Sitz	Weitere Metas

Körperstereotaxie

Stereotaktische Bestrahlung in wenigen Sitzungen
 Kurze, ambulante Behandlung, nicht invasiv
 Lokale Kontrolle unabhängig vom weiterem Krankheitsverlauf

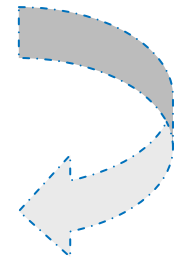
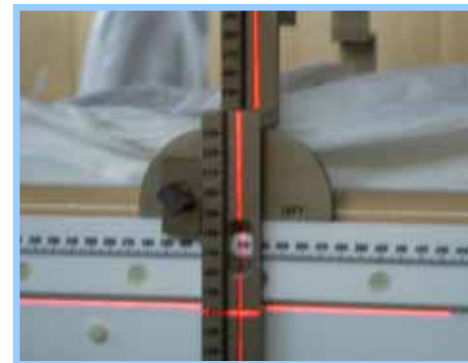


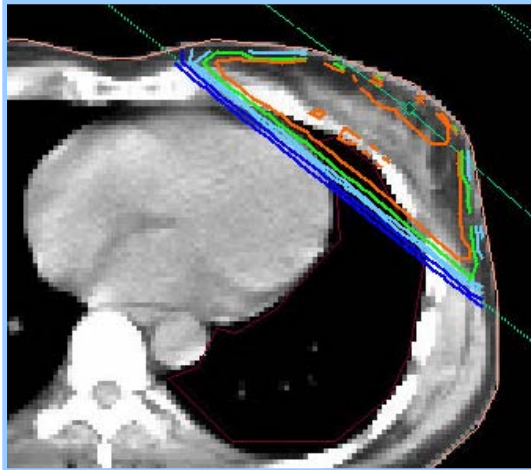
Was heißt stereotaktisch?



Stereotaktische Bestrahlung

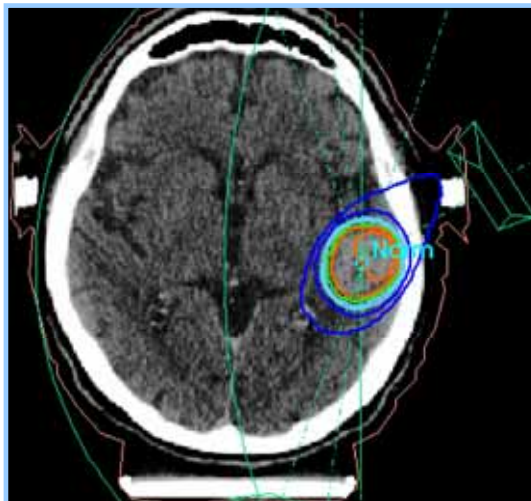
- Stereos (gr.): starr, fest
- Taxis (gr.): Einordnung





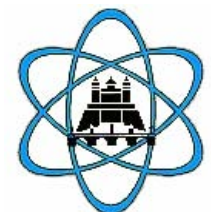
Bestrahlung der Brust

- 25-35 Sitzungen 5x/Woche
- großes Volumen
- Ziel: Zerstörung einzelner Tumorzellen bei Erhaltung des gesunden Gewebes

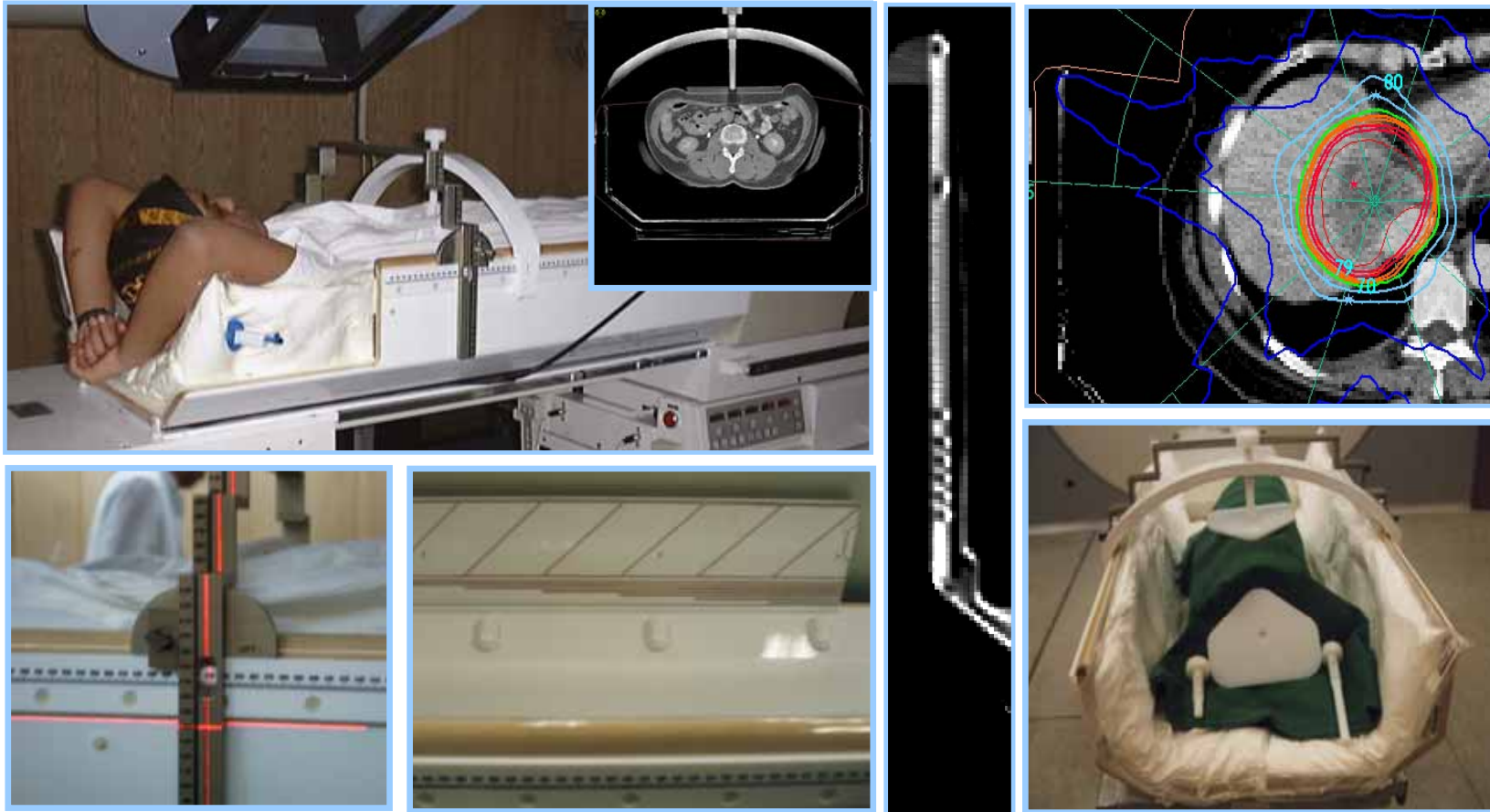


Stereotaktische Bestrahlung

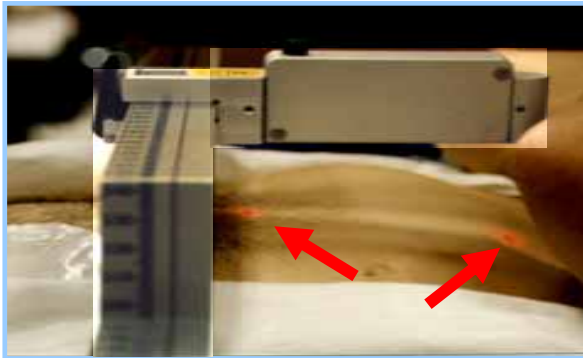
- meist 1-3 Sitzungen
- kleines Volumen hohe Einzeldosis
- Ziel: Vollständige Zerstörung des Gewebes im Hochdosisbereich



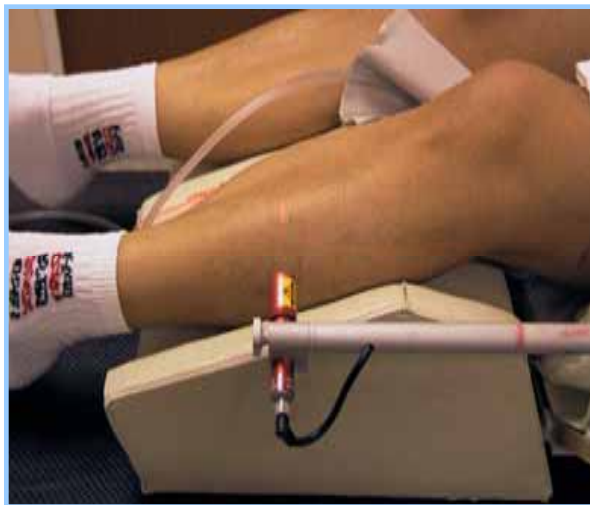
Stereotaktischer Körperrahmen (SBF) (ELEKTA) nach Blomgren und Lax, Stockholm

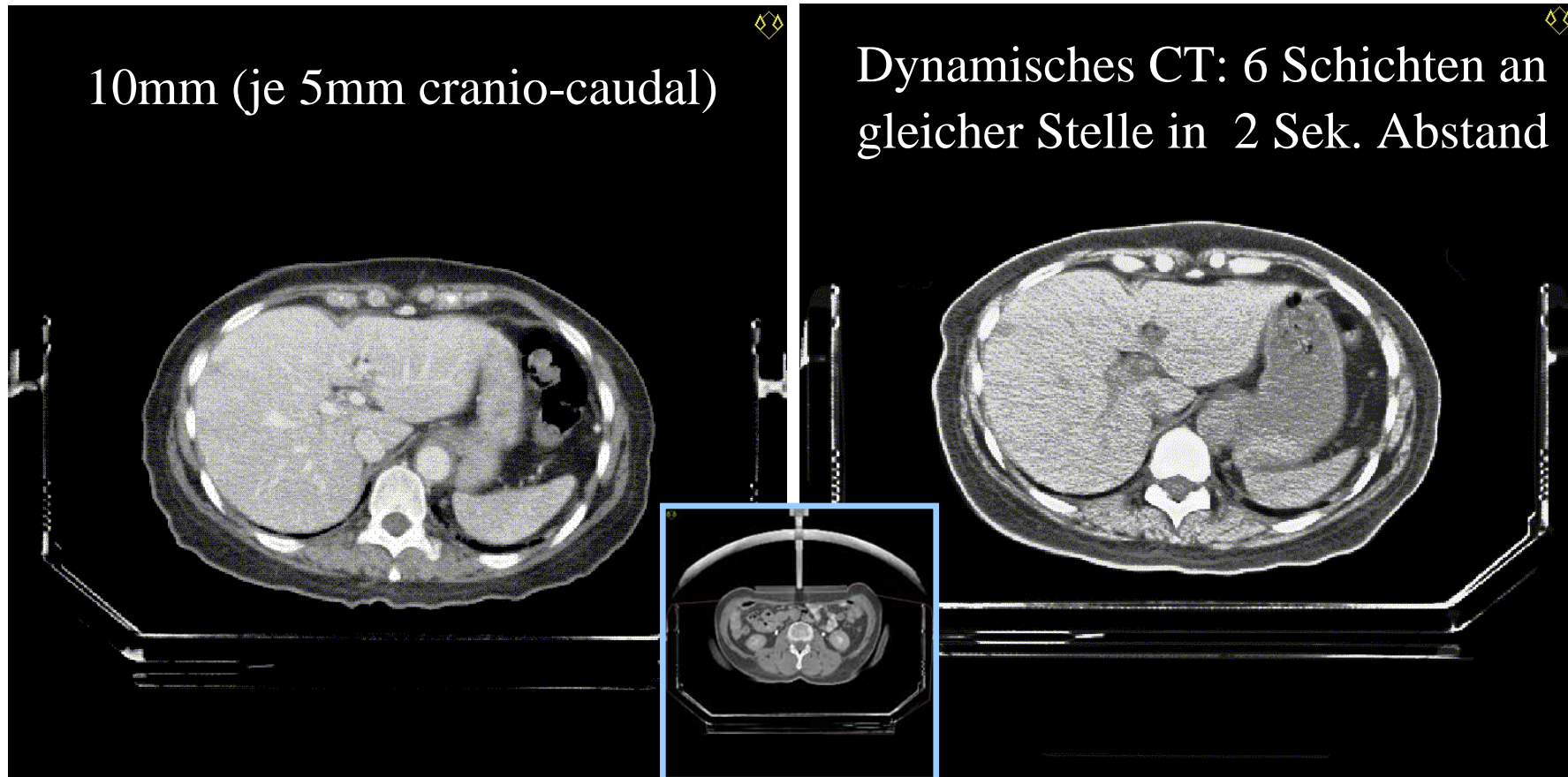


Herstellen einer festen Beziehung Körper vs. SBF

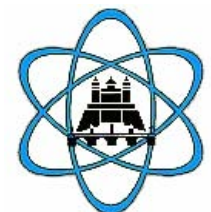


- Hauttätowierungen an def. Körperpunkten
- Bestrahlungsplanung am CT mit Bestimmung der Atembeweglichkeit

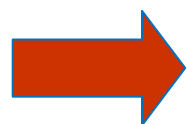




Bauchpresse zur Reduktion der Atembeweglichkeit

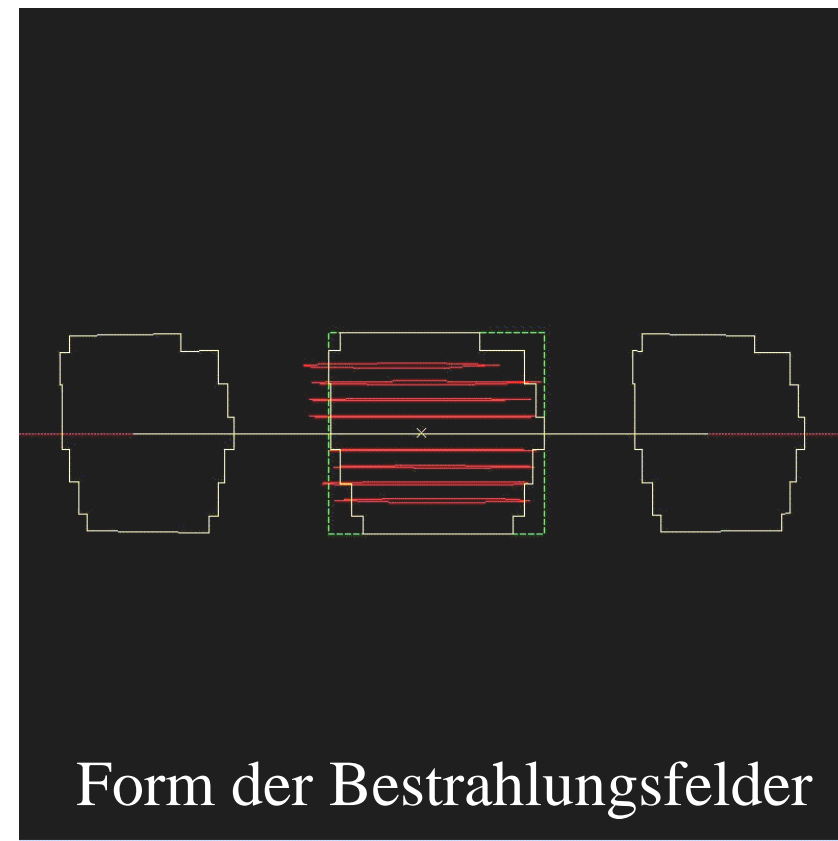
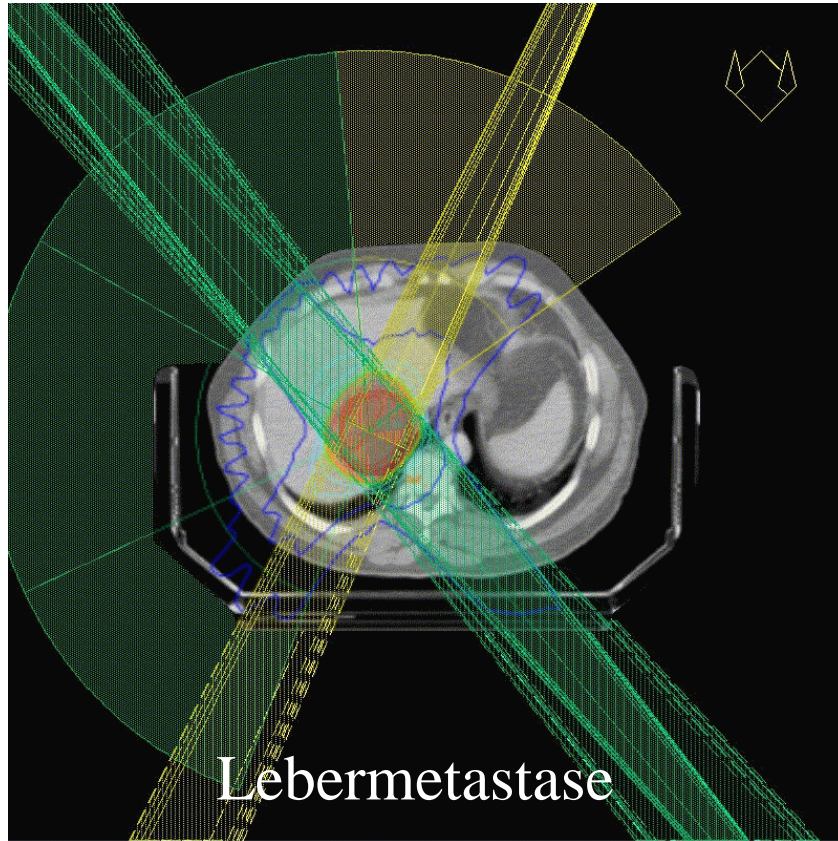


	<i>Target</i>	<i>Methode</i>	<i>Median oder 1 SD</i> <i>[mm]</i>	<i>Minimum/Maximum</i> <i>[mm]</i>
Lax et al. Journal of Radiosurgery 1998 n=48	Lunge, Leber, Abdomen, Knochen	Bauchpresse	ap 3.1 lat. 3.1 long. 5.5	ap 0 - 6 lat. 0 - 6 long. 0 - 0
Uematsu et al. Cancer 1998 n=66	Lunge	O ² -unterst. Flachatmung ggf. Bauchgürtel	< 5	<0.5mm 30 46% 0.5-0.99mm 20 30% 1mm 16 24%
Herfarth et al. IJROBP 2000 n=26	Leber	Bauchpresse	ap 2.3 lat. 1.6 long. 4.4	ap 0 - 6.3 lat. 0.2 - 7 long. 0 - 10
Wulf et al. Radiother Oncol 2000 n=32	Lunge, Leber, Abdomen, Becken, Knochen	Bauchpresse	ap 3.4 lat. 3.3 long. 4.4	ap 0 - 11 lat. 0 - 10 long. 0 - 12

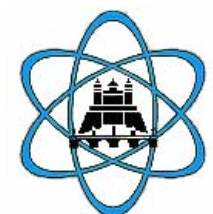


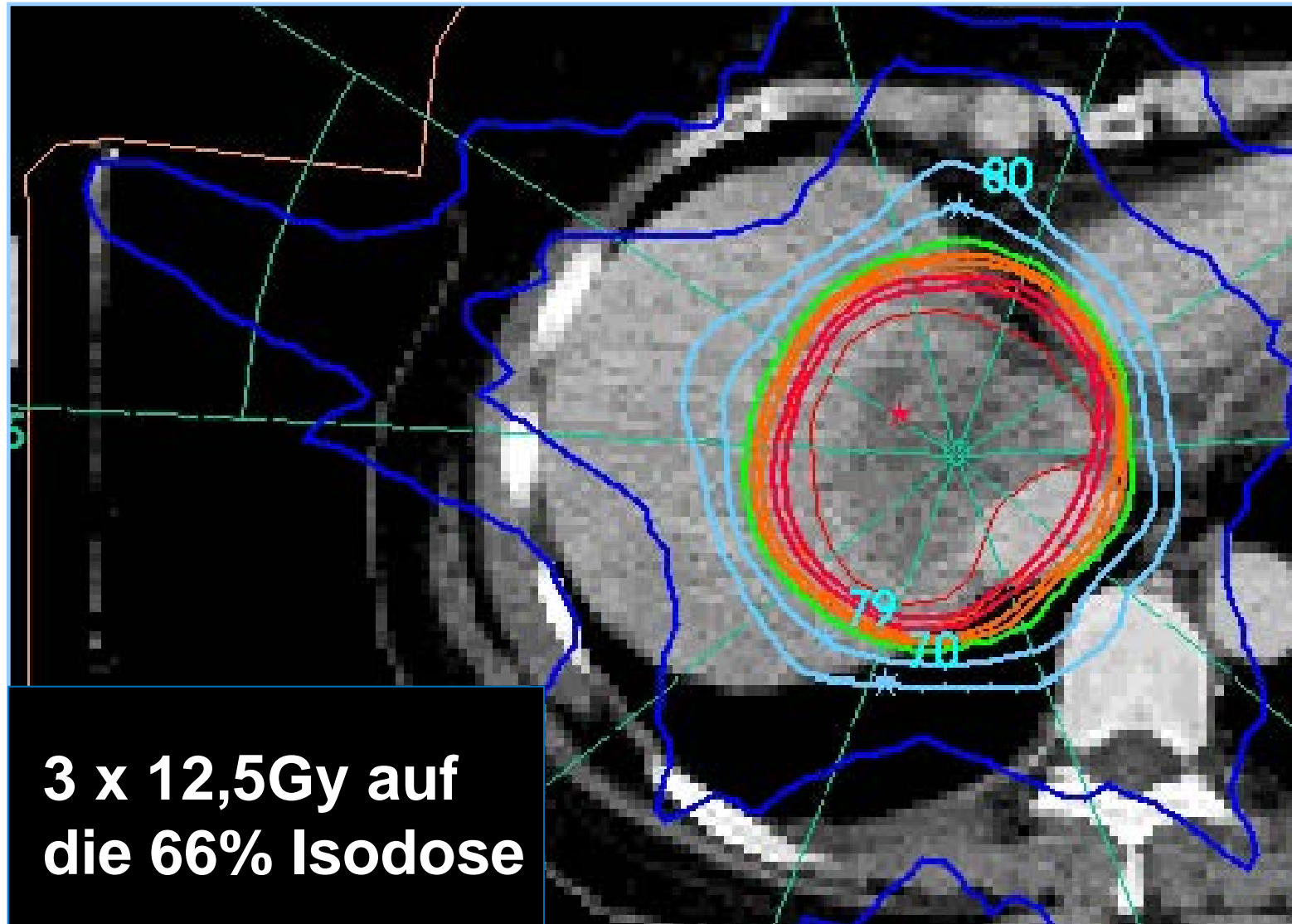
Üblicher Sicherheitssaum zur PTV-Definition:
CTV plus 5mm axial und 5-10mm longitudinal





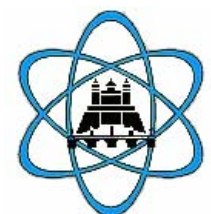
Das ZV wird aus verschiedenen Richtungen ins Kreuzfeuer genommen







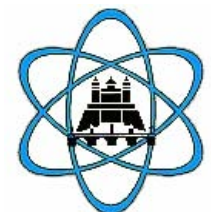
**CT gestützte Verifikation der Tumorposition
→ Möglichkeit der Korrektur von Set-up Fehlern**





- keine andere etablierte Therapiemöglichkeit
 - medizinische oder chirurgische Inoperabilität
 - keine ChT sinnvoll oder ChT-refraktär
 - OP oder ChT von Pat abgelehnt
- Karnofsky-Index ≥ 70
- Lebenserwartung > 6 Monate
- Lokale Kontrolle für Patienten wesentlich
- Leber-Funktion

Kein Ikterus, kein Aszites, normale Blutgerinnung



Behandlungsparameter (n=49)

Volumen **CTV** Median 60cm³, mean 100cm³
(9-516cm³) mehr als die Hälfte > 5 cm

Volumen **PTV** Median 131cm³, mean 180cm³
(34-772cm³)

Fraktionierung (PTV-umschl. 66%- Isodose, Norm. 100%)	3x10 Gy	n = 27
	3x12 Gy	n = 17
	4x 7 Gy	n = 1 (nah Ösophagus)

Nachbeobachtung Median 17 Monate (1,5-73)

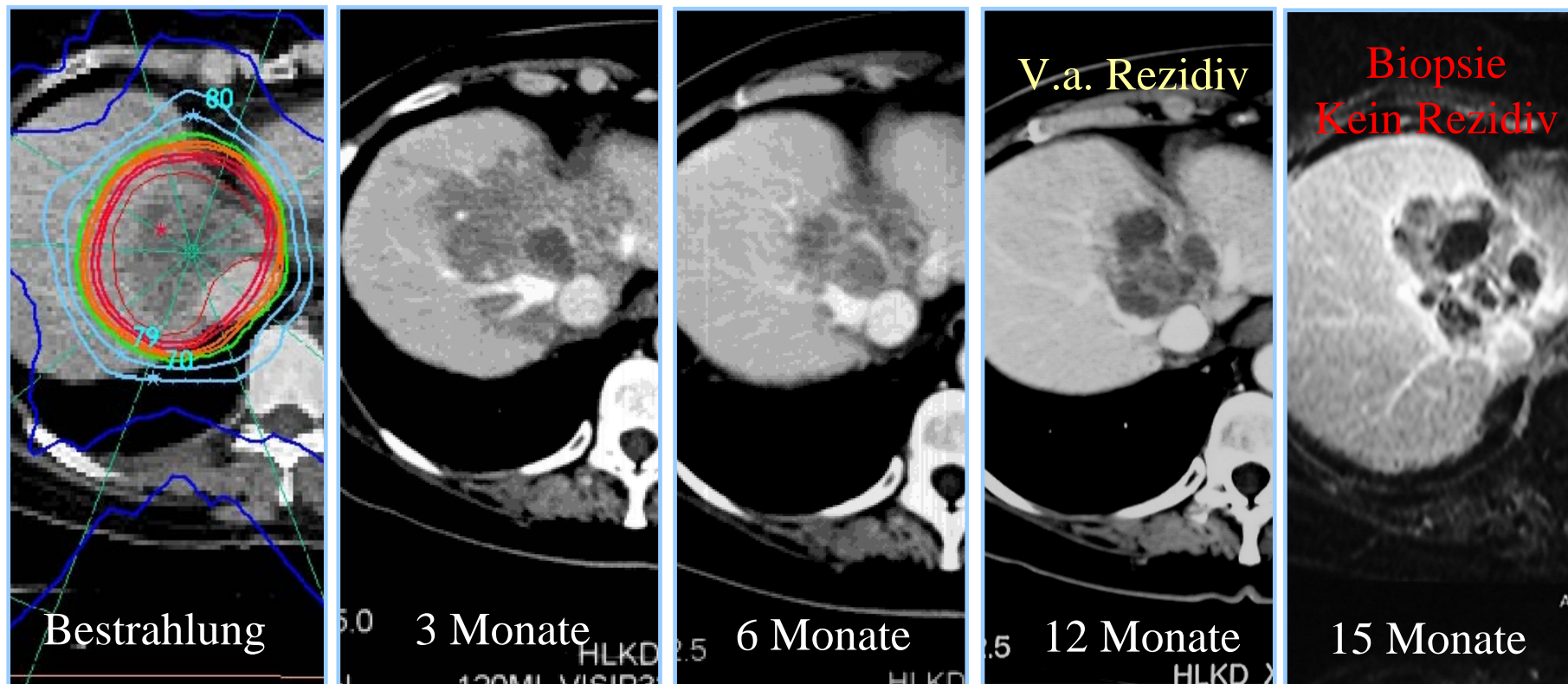
Wulf et al. 2006 (in press)



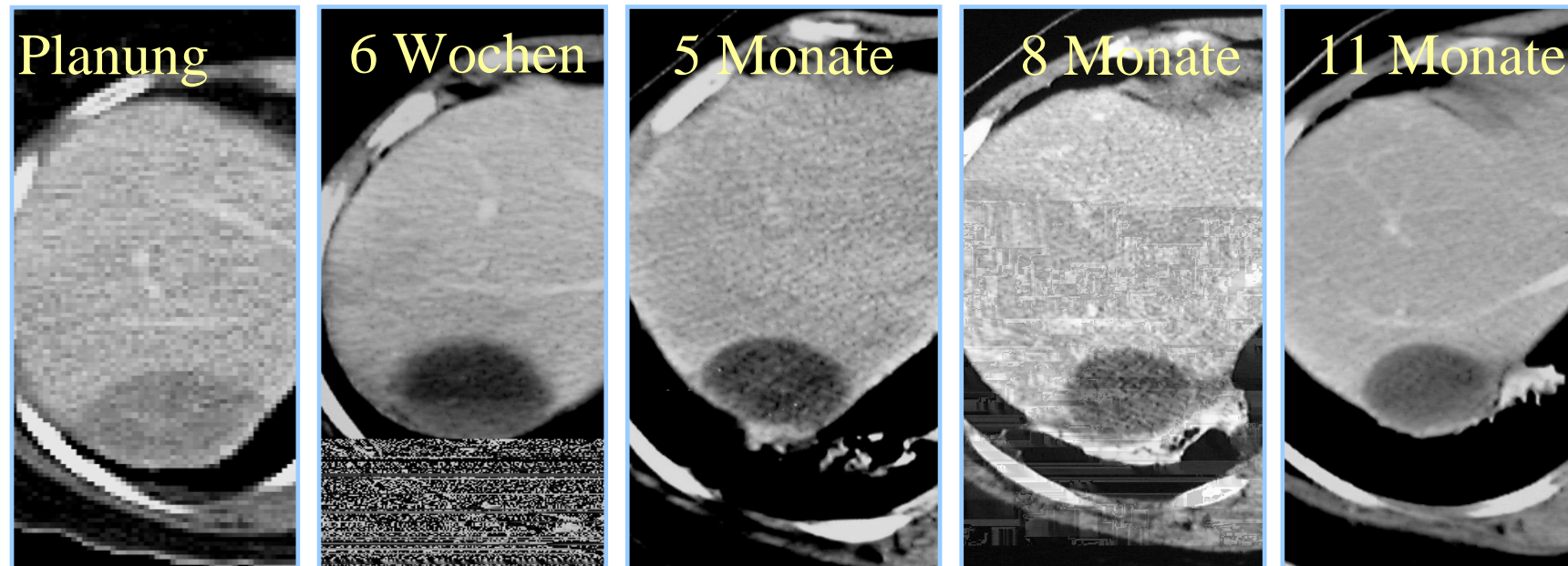
Ergebnisse – klinischer Verlauf I



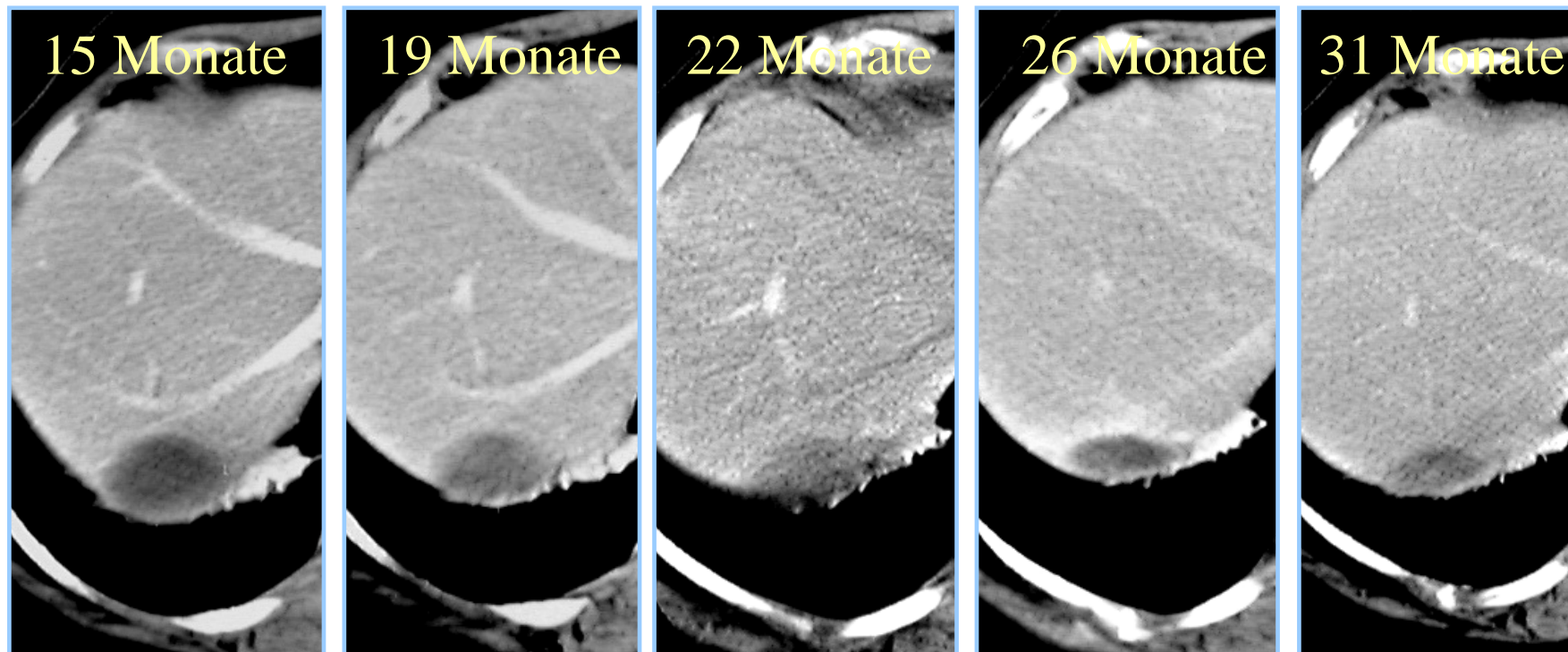
57jährige Frau, chirurgisch inop. Metastase Rektum-Ca
(CTV 104cm³, PTV 212cm³) 3x10Gy/PTV-umschl. 66%-Isodose

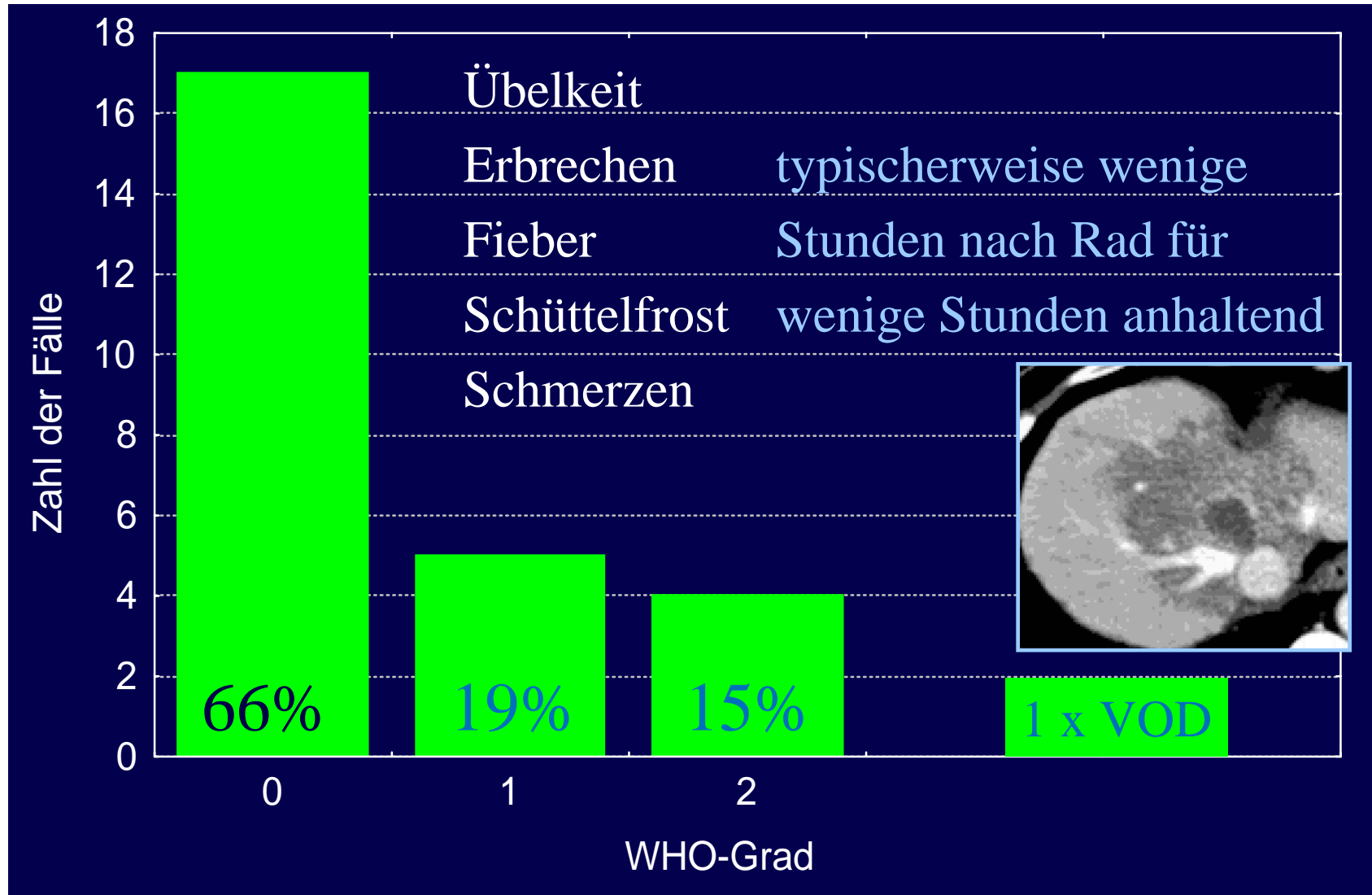


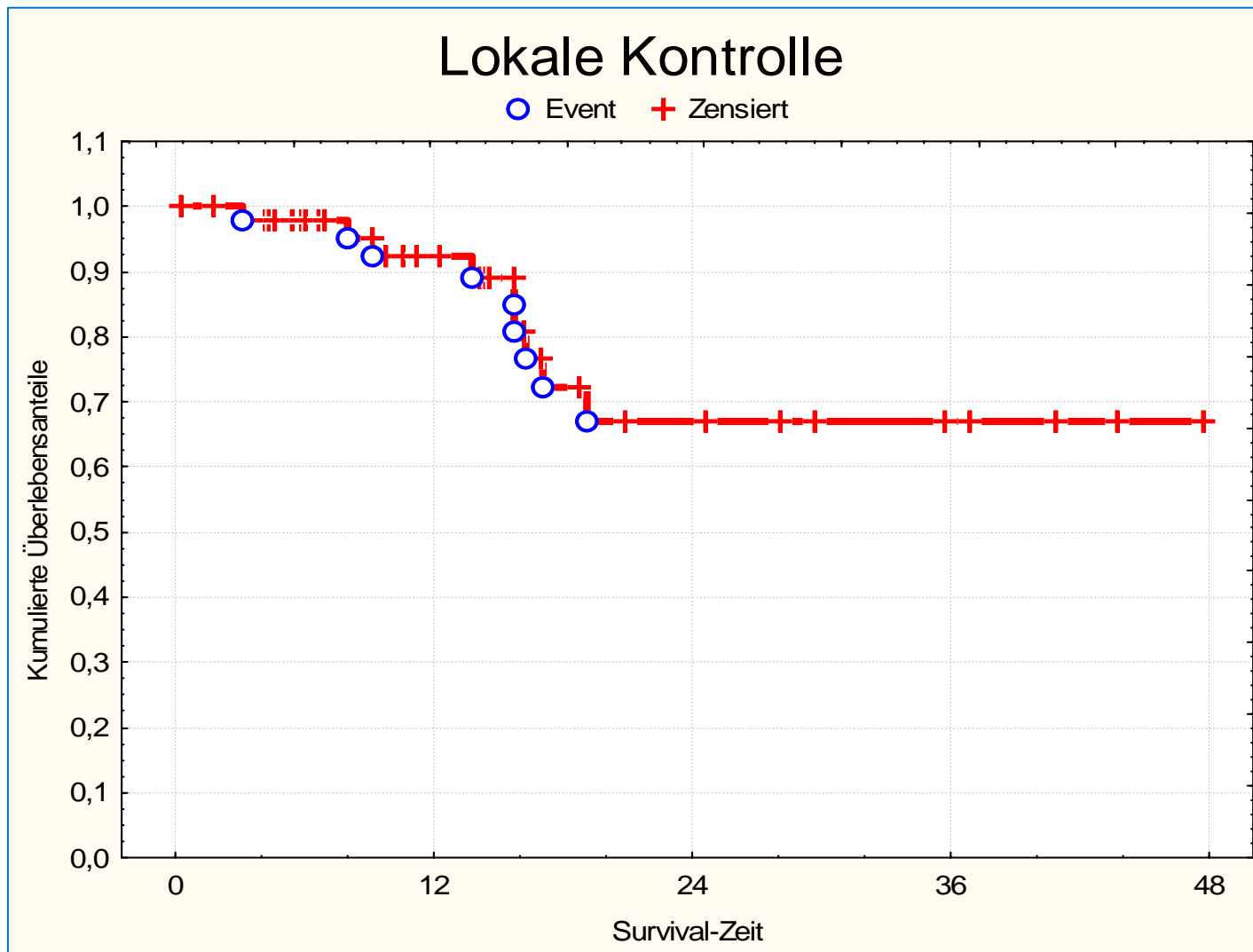
Zystische Veränderung der bestrahlten Leber Filia

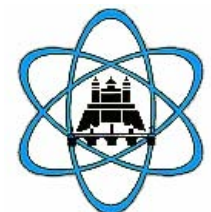
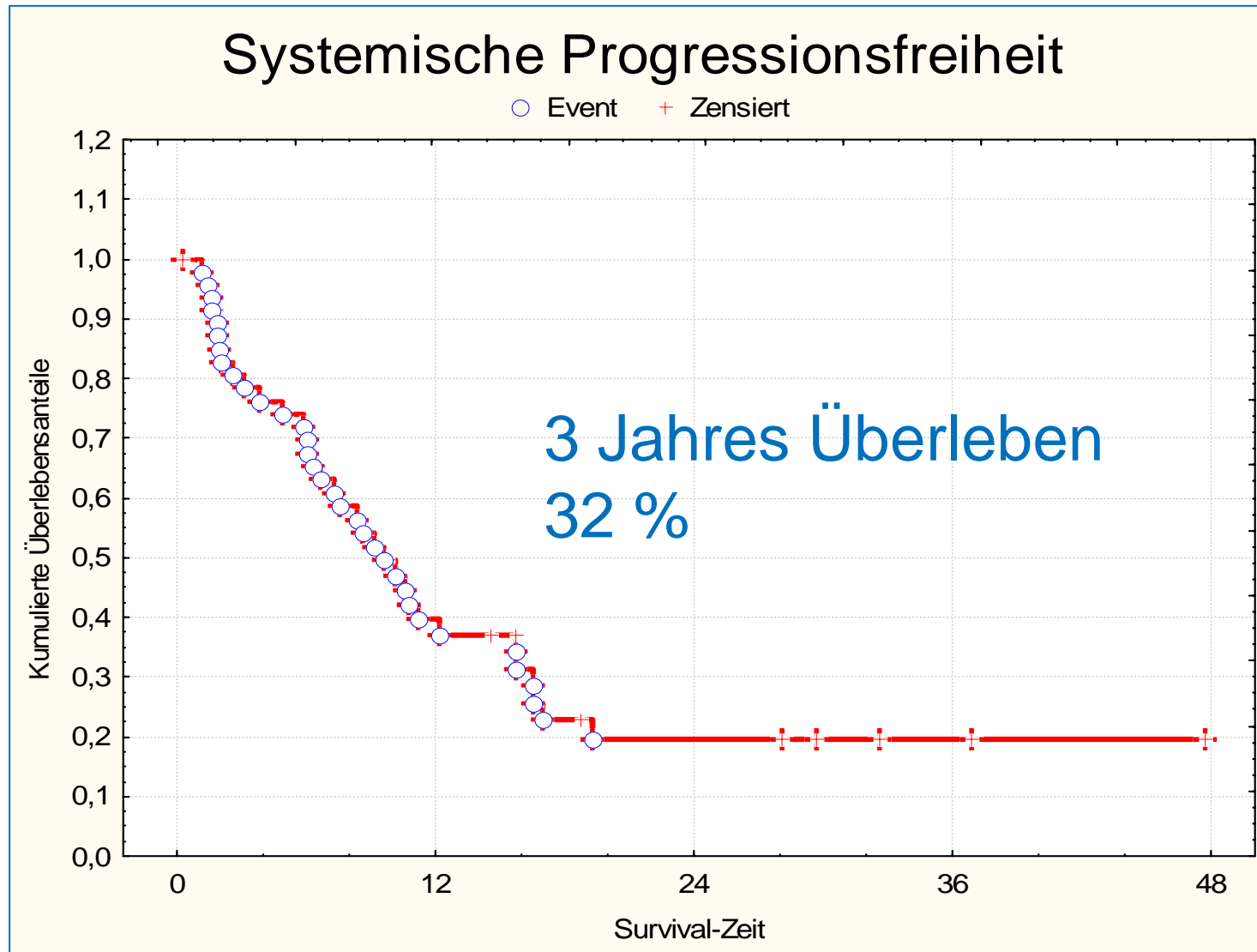


Lokal und systemisch kontrolliert nach ~ 3a







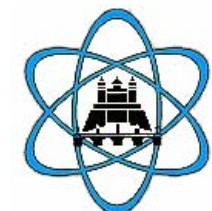


Ergebnisse Leber-Metastasen-Chirurgie Kolorektales-Ca

Studien (mit >100 Patienten) zur Lebermetastasenresektion kolorektaler Karzinome ≥ 1994

Autor	Jahr	Anzahl Pat. (n)	Mortalität [%]	5-Jahres-ÜLR [%]
Gayowski [19]	1994	301	0	32
Lehnert [38]	1995	182	2,8	24
Jaeck [27]	1997	1818	2	26
Rees [53]	1997	107	1	37
Bakalacos [2]	1998	301	1,1	29
Fong [16]	1999	1001	2,8	37
Summe/Median	1994–99	3897	1,6	31

Lehnert et al.: Der Radiologe 41:40-48; 2001



			Dosis Fraktionierung	CTV cm ³ (Median)	Median f/u (Monate)	Lokale Kont. (Crude)
Blomgren et al J Radiosurg 1998	HCC, CCC	n=20	3x10 oder 2x15Gy/65%- Isodose	3-622 (22)	12 (mean) (1.5-38)	20/20 (100%)
Wulf et al Strahlenther Onkol 2006 in press	HCC	n=12	3x10 – 12.5 Gy/ 65%- Isodose	9-516 (50)	9 (2-28)	10/12 (83%)

Aktuell dünne Datenlage
Gemeinsam ist hohe lokale Kontrollrate



Literaturvergleich Lebermetastasen



	Patienten (n)	Lok. Kontrolle numerisch	6 Mo (akt)	12 Mo (akt)	24 Mo (akt)	Autor
STX	37	81%	96%	88%	68%	Wulf 2006 In press
	70	78%	90%	80%	66%	Herfarth 2005
	21	95%	?	?	?	Blomgren 1998
LITT	606	98%	98%	?	?	Vogl 2001
RFA Metaanalyse	5224	87%	?	?	?	Mulier 2005

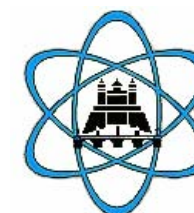


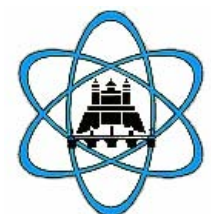
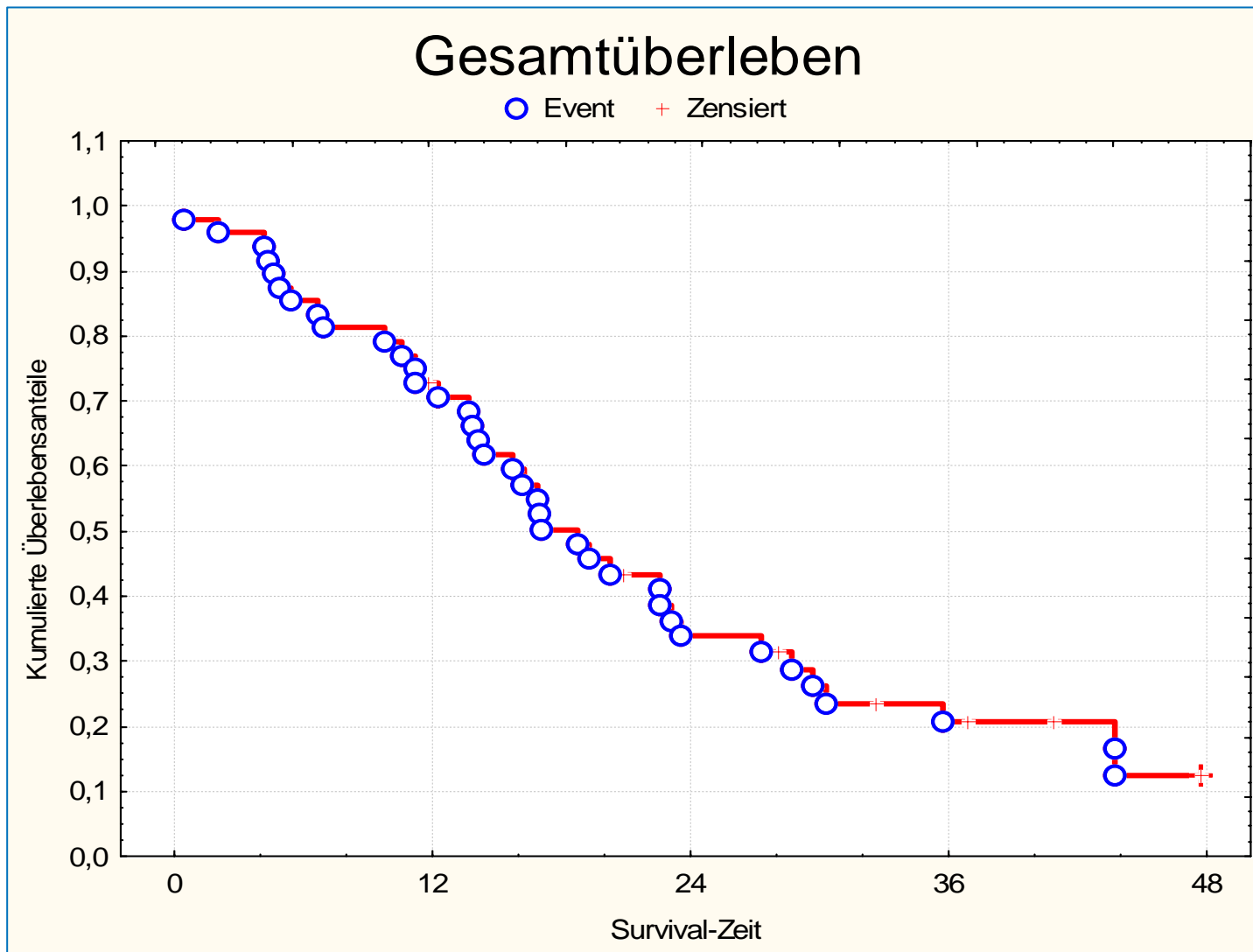
Vorteile einer stereotaktischen Bestrahlung?

- nur kleines Volumen bestrahlt
 - bei Tumorsitz nahe an empfindlichen Organen
- gesundes Gewebe geschont – Nebenwirkungen gering
 - Haut/Risikoorgane nicht im Hochdosisbereich
- einer Operation vergleichbare Ergebnisse ?
 - keine Schmerzen, Blutung, Infektionsgefahr
- kurze, oft ambulante Behandlung (ca. 60 Minuten)



Vielen Dank





6. Bremer Workshop
„Gastrointestinale Onkologie“

Cholangiozelluläres
Karzinom, hepato-
zelluläres Karzinom und
Lebermetastasen:
Diagnostik und Therapie

Samstag, 04. Februar 2006
Klinikum Bremen Ost

**Palliative Chemotherapie
des cholangiozellulären
Karzinoms und des HCC**

Dr. med. A. Regnery
Medizinische Klinik
Klinikum Bremen Ost

Hepatozelluläres Karzinom

- deutliche Zunahme in den letzten 20 Jahren und weltweit der 5. häufigste Krebs, sowie die 4. häufigste krebsbedingte Todesursache (insb. Asien und Afrika)
(Bosch et al., Gastroenterology, 2004)
- Deutschland: Inzidenz nicht gut belegt.
Saarland 3,9/100000 *(Krebsatlas Deutschland)*
- Komorbidität: in 80% Leberzirrhose mit Einfluss auf Prognose und Therapieoptionen
- Zeitpunkt der Diagnose (fehlende Frühsymptome): in 80-90% der Fälle keine Tumorresektion oder Transplantation möglich
- selbst lokale Verfahren häufig nicht mehr möglich.
(Greten et al., British Journal of Cancer, 2005)
- Heterogenität der Studienpopulationen

HCC Chemotherapie

- Gemcitabine
 - *Kubicka et al. Hepato-Gastroent.;2001;48:783-789*
 - *Ulrich-Pur et al. Oncology;2001;60:313-315*
 - *Fuchs et al. Cancer;2002;94:3186-3191*
- Gemcitabine/Doxorubicin
 - *Yang et al. Ann Oncol;2002;13:1771-1778*
- 5FU/Eniluracil
 - *Benson III et al. Ann Oncol;2002;13:576-581*
 - *Llovet et al. Eur J Cancer;2001;1352-1358*
- Doxifluridin
 - *Lencioni et al. Oncology;2000;59:204-209*

HCC Chemotherapie

- 5FU/IFN-alpha
 - Platt et al. *J Clin Oncol*;2003;21:421-427
- pegyliertes liposomales Doxorubicin
 - Halm et al. *Ann Oncol*;200;11:113-114
 - Hong et al. *Cancer Chemother Pharmacol*;2003;51:433-438
- Paclitaxel
 - Chao et al. *Cancer*;1998;78:34-39
- Irinotecan
 - O'Reilly et al. *Cancer*;2001;91:101-105
- Topotecan/Oxaliplatin
 - Alexandre et al. *Am J Clin Oncol*;2002;198-203

HCC Chemotherapie

- 5FU/Cisplatin/Epirubicin
 - Boucher et al. *Cancer Chemoth Pharmacol*;2002;50:305-308
- 5-FU/Cisplatin/Doxorubicin/INF-alpha (PIAF)
 - Leung et al. *Cancer*;2002;94:421-427
 - Yeo et al. *J Natl Cancer Inst*;2005;97:1532-153

Protokoll	n	ORR	OS	Bemerkung
Doxo mono	86	10,50%	6,83 Mo	
PIAF	91	20,90%	8,67 Mo	NW-Rate !!

HCC Chemotherapie: Fazit

- Systemische Chemotherapie zeigt nur geringe Ansprechraten
- eine Lebensverlängerung ist nicht bewiesen
- häufig relevante Nebenwirkungsrate bei multimorbiden Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium
- der Einsatz der Chemotherapie außerhalb von Studien ist nicht zu rechtfertigen

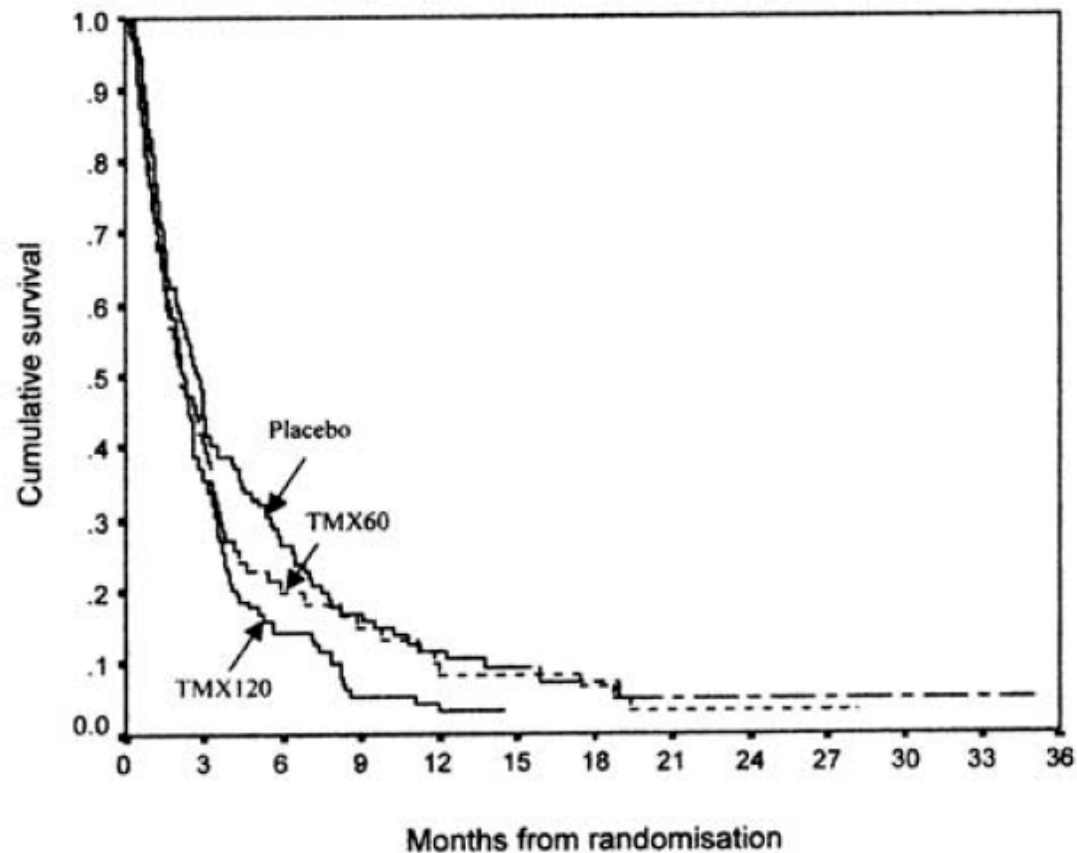
HCC Tamoxifen

Tamoxifen bei fortgeschrittenem, inoperablen HCC

Studie	n	Dosis	Studienart	Ergebnis
Elba et al. 1994	22	60 mg	Placebo-kontrolliert	74 vs. 52 Wochen OS
Martinez et al. 1994	36	20 mg	Placebo-kontrolliert	37 vs. 24 Wochen OS
Farinati et al. 1990	30	30 mg	Placebo-kontrolliert	22% vs. 5 % 1-Jahres-Überleben

HCC Tamoxifen

Studie	n	Dosis	Studienart	Ergebnis	Bemerkung
Clip Group 1998	477	40 mg	RCT	15 vs. 16 Monate OS	alle Stadien, zusätzl. Therapien
Chow et al. 2002	329	60 mg, 120 mg	RCT	2,7 vs. 2,1 vs. 2,2 Monate OS	



aus
Chow et al. *Hepatology*
2002;36:1221-1226

HCC Octreotid

Studie	Applikation/Dosis	n	Alter	Ergebnis
Kouroumalis et al. Gut 1998	Octreotid 250µg 2xtgl.	58	68	OS 13 vs. 4 Monate, 1-Jahres-Überleben 56% vs. 13%, AFP-Abfall
Yuen et al. Hepatology 2003	Octreotid 250µg 2xtgl., dann LAR-octreotid	70	55 bzw. 62	OS 1,93 vs. 1,97 Monate

.Kasuistik von Siveke et al. Gut 2003;52:1531

Komplette Remission unter Octreotid bei Patienten mit histologisch gesichertem HCC (Bildgebung und AFP)

.Plentz et al. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20(9):1422-8 n=41; Phase-II; OS 571 days; stable disease bei 26 Pat. (median 21 Monate), 1 partielle Remission, Progress bei 14 Patienten

.Slijkhuis et al. J Clin Gastroenterol. 2005;39(4):333-8 n=24; Octreotid, Phase-II; OS 5,1 Monate; 29% stable disease (median 8 Monate)

.Lersch et al. Hepatogastroenterology 2004;51(58):1099-103

n=58; Octreotid vs. Pravastatin vs. Gemcitabine, keine Placebogruppe; OS 7 vs. 7,2 vs. 3,5 Monate; Conclusions: keine Verlängerung des OS gegenüber historischen Kontrollgruppen

.Barbare et al. ASCO 2005 (abstract) RCT, n=272, kein Unterschied in OS, Studienabbruch

HCC targeted therapy

- Bevacizumab

in Kombination mit TACE. Briten et al. ASCO 2005

als Monotherapie. Schwartz et al. ASCO 2005

- Erlotinib

n=39: 12 SD, 3 PR, OS 13 Monate. Philip et al. J Clin Oncol 2005

- BAY43-9006 (Sorafenib)

n=137: 5% PR, 3,6% MR, 43% SD. Abou-Alfa (Poster)

- ADI-PEG20

Phase I/II Delman et al. ASCO 2005; Izzo et al. J Clin Oncol 2004

- Pravastatin

in Kombination mit TACE. Kawata et al. Br J Cancer 2001

als Monotherapie. Lersch et al. Hepatogastroenterology 2004

HCC systemische Therapie: Fazit

- eine systemische palliative Chemotherapie kann (außerhalb von Studien) nicht empfohlen werden
- Tamoxifen ist nicht wirksam
- Stellenwert von Octreotid ist nicht abschließend geklärt, ein Einsatz außerhalb von Studien kann nicht empfohlen werden
- wann immer möglich sollten operative oder lokale Therapiemaßnahmen durchgeführt und multimodale Konzepte in Erwägung gezogen werden
- zielgerichtete Therapien werden zur Zeit in Studien geprüft
- primäre und sekundäre Prophylaxe des HCC
- Herausforderung best supportive care:
Symptomkontrolle, Schmerztherapie, psychosoz. Betreuung

Cholangiozelluläres Karzinom

- chirurgische Optionen in kurativer Intention nur selten möglich
- häufig ältere Patienten, Komorbidität
- Spontanverlauf der Erkrankung im Einzelfall nicht abzuschätzen
- seltene Tumorentität: Studien mit geringen Fallzahlen
- Gallenblasenkarzinom und Gallengangskarzinom zwei unterschiedliche biologische Entitäten?
- Therapieziele in palliativer Situation:
Lebensqualität und/oder Lebensverlängerung

CCC Chemotherapie

Studie	Jahr	Regime	n	RR(%)	Toxizität	OS (Monate)
Lozano	2000	Capecitabine	26	19	+	7
Gallardo	2001	Gemcitabine	26	35	+	7,5
Gebbia	2001	Gemcitabine-FU	22	36	++	11
Nehls	2002	FOLFOX	16	n.r.	n.r.	9,5
Taieb	2002	Cisplatin-FU	29	34	+	9,5
Kuhn	2002	Gemcitabine-Docetaxel	42	9	+++	11
Rao	2003	Epirub.-Cisplatin-FU	23	19	++	9,2
		FU-Etoposid-FA	24	16	+++	12
Nehls	2003	Capecitabine-Oxaliplatin	29	21	++	9,5
Andre	2004	Gemcitabine-Oxaliplatin	33	33	+ / ++	15,4
Knox	2005	Gemcitabine-Capecitabine	45	31	+	14

CCC Chemotherapie

Patient Characteristics	
Characteristics	No. of Patients (n = 45)
Disease	
Metastatic	40
Locally advanced	5
Cholangiocarcinoma	23
Gallbladder	22
Sex	
Female	21
Male	24
Age, years	
Median	62
Range	36-84
ECOG performance status at baseline	
0	15
1	22
2	8
Biliary stent or bypass	29
Prior therapy	
Primary resection	10
Adjuvant RCx	1

Best Overall Tumor Response										
Tumor Type	CR		PR		SD		PD		ORR+SD <small>Disease Control</small>	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Total, all types (n = 45)	2	4	12	27	19	42	12	27	33	73
Cholangiocarcinoma (n = 23)	1	4	7	30	12	52	3	13	20	87
Gallbladder cancer (n = 22)	1	5	5	23	7	32	9	41	13	59

Toxicity in Any Cycle						
Toxicity	Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%
Neutropenia	15	33	14	32	1	2
Febrile neutropenia	0	0	1	2	0	0
Thrombocytopenia	4	9	5	11	0	0
Hand-foot rash	9	20	4	9	0	0
Infection	3	7	2	4	0	0
Fatigue	19	42	2	4	0	0
Nausea	3	7	0	0	0	0
Mucositis	4	9	0	0	0	0
Vomiting, fever, diarrhea	1	2	0	0	0	0
Thromboembolic	0	0	0	0	1	2

Modifiziert nach: Knox et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2332-2338

Cholangiozelluläres Karzinom: Fazit

- eine systemische Chemotherapie ist wirksam beim CCC bezüglich objektiver Remissionsraten
- eine Lebensverlängerung wurde bisher nicht gezeigt
- wann immer möglich chirurgische oder lokal ablative Therapieoptionen in Betracht ziehen
- Pat. sollten in Studien eingebracht werden
- außerhalb von Studien kann Pat. eine systemische Chemotherapie angeboten werden
- keine allgemein akzeptierte Standard-Chemotherapie. Gemcitabine (+Capecitabine oder Oxaliplatin) möglich
- Stellenwert neuer Substanzen (targeted therapy) allein oder in Kombination mit Chemotherapie noch unklar

6. Bremer Workshop
„Gastrointestinale Onkologie“

Cholangiozelluläres
Karzinom, hepato-
zelluläres Karzinom und
Lebermetastasen:
Diagnostik und Therapie

Samstag, 04. Februar 2006
Klinikum Bremen Ost

**Palliative Chemotherapie
des cholangiozellulären
Karzinoms und des HCC**

Dr. med. A. Regnery
Medizinische Klinik
Klinikum Bremen Ost

Adjuvante und neoadjuvante Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms



Prof. Dr. med. R. Porschen

Klinikum Bremen Ost

Metastasenresektion (kolorektales CA)

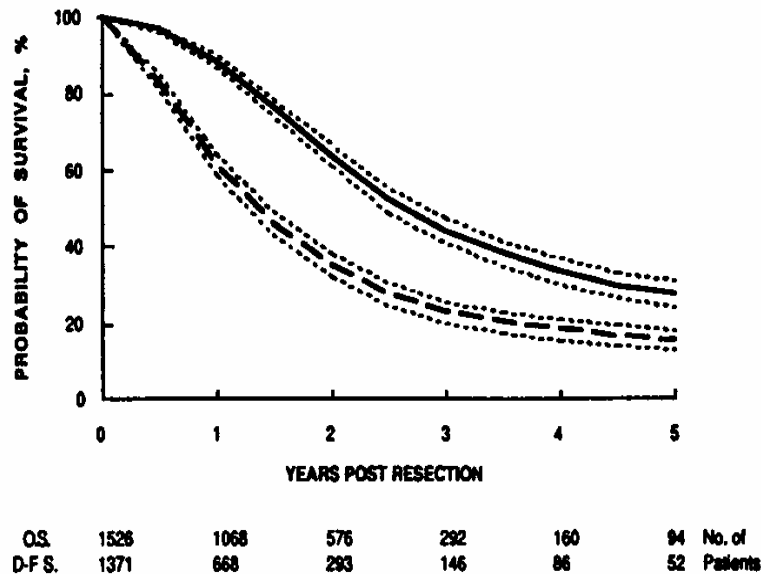


FIGURE 1. Overall (—) and disease free (— —) survival curves (95% CI) after resection of liver metastases (operative mortality excluded).

- bei < 20 % der Pat. mit isolierten Leberfiliae
- 5 J. ÜLR 28 %
- Rezidive nach OP: 48 – 78 %

Leber: 30 – 70 %

Lunge: 20 %

Lokal: 10 – 20 %

Gehirn: < 10 %

Rezidivreduktion nach Metastasenoperation: Applikationsweg der Chemotherapie

- systemische Chemotherapie
- Intraarterielle Chemotherapie
- Portale Chemotherapie
- Intraperitoneale Chemotherapie

Intraarterielle Chemotherapie (IAI): Rationale

- Metastasen arteriell perfundiert
- Hepatozyten vorwiegend portal versorgt
- Hohe hepatische Extraktion einiger Zytostatika
(FUdR 95%, 5-FU 19-55%)
- Viele Zytostatika haben eine steile Dosis-
Wirkungskurve

9 randomisierte Studien im **palliativen** Bereich:
Ansprechrates ca. 45%, med. Überleben ca. 17 Mo.

Strategien der Rezidivreduktion nach Metastasenoperation: Zeitpunkt der Chemotherapie

- Neoadjuv. Chemotherapie: präoperativ
- Adjuvante Chemotherapie: postoperativ

Adjuvante Chemotherapie

- Intraarterielle Chemotherapie (HAI)
- HAI + systemische Chemotherapie

Intraarterielle Chemotherapie (HAI): Zugang

- Staging inkl. Angiographie
- Laparotomie mit Cholezystektomie
- Subcutane Pumpe oder
- Subcutaner Port und externe Pumpe
- Postoperativ Perfusionsmessung mit Tc-markierten Makroaggregaten (Albumin)

Intraarterielle Chemotherapie (HAI): Komplikationen

- A. hepatica Thrombose
(geringer bei implantierbaren Pumpen)
- Katheterokklusion
- Port/Pumpeninfektion
- Pumpendysfunktion
- Duodenitis/Ulcera
- Cholezystitis
- Gastrointestinale Blutung
- Sklerosierende Cholangitis (FUdR)
- Arteriitis (5-FU)

Intergroup Studie: Metastasektomie versus Metastasektomie + HAI + system. Chemo

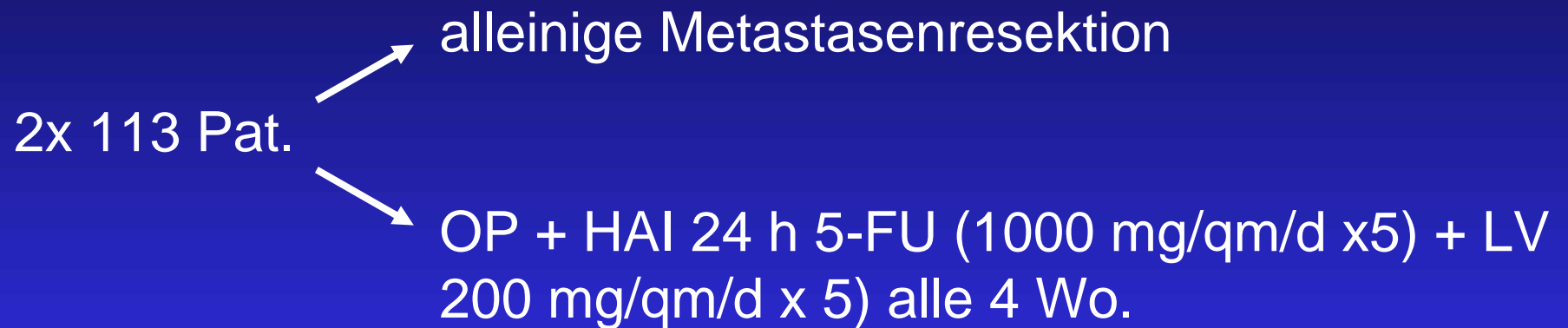
- Einschlusskriterien:
 - ≤ 3 Lebermetastasen
 - keine extrahepatische Manifestation
- Metastasektomie *versus*
Metastasektomie + 4 Zyklen HAI mit FUDR + 12
Zyklen infusionales 5-FU systemisch
- 109 Pat. randomisiert, 32 mußten ausgeschlossen
werden (> 3 Metast., extrahepat. Rezidive oder keine
Leberfiliae)

Intergroup Studie: Metastasektomie versus Metastasektomie + HAI + system. Chemo

	OP	OP + HAI + system.
3 J. ÜLR	66 %	72 %
5 J. ÜLR	32 %	63 %
3 J. RFÜ	34 %	58 %*
Leber- rezidive	24 Pat.	8 Pat.*

* p=0,04

Arbeitsgruppe Lebermetastasen: OP versus OP + HAI (5-FU + Leucovorin)

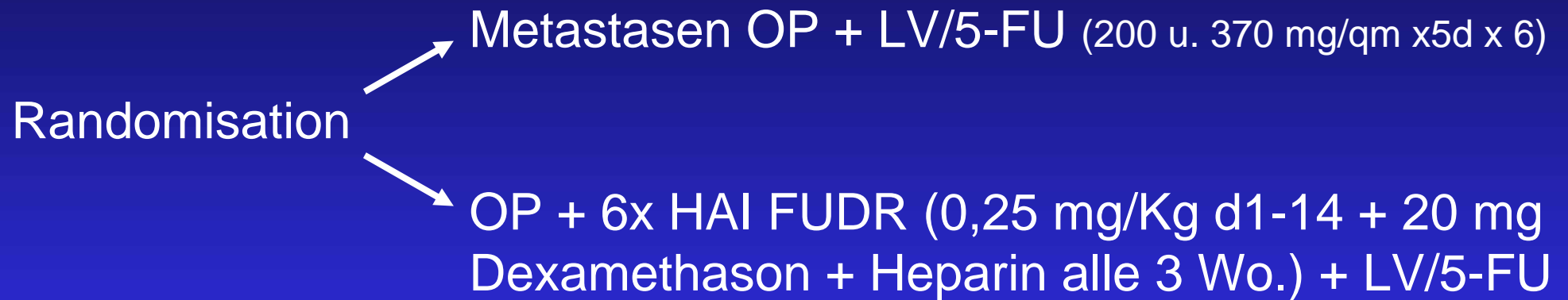


- Stratifiziert nach der Metastasenzahl (max. 6) und Sitz des Primärtumors
- 21% in der HAI Gruppe und 16% in der OP Gruppe erhielten nicht die zugewiesene Therapie
- 26 Kliniken

OP versus OP + HAI (5-FU + Leucovorin)

	OP	HAI	p
Med. Überleben	40,8 Mo.	34,5 Mo.	0,15
PFS	13,7 Mo.	14,2 Mo.	NS
18 Mo. Rezidivrate (Leber)	37 %	33 %	NS

Memorial Sloan-Kettering: OP + syst. CTX versus OP + HAI + syst. CTX



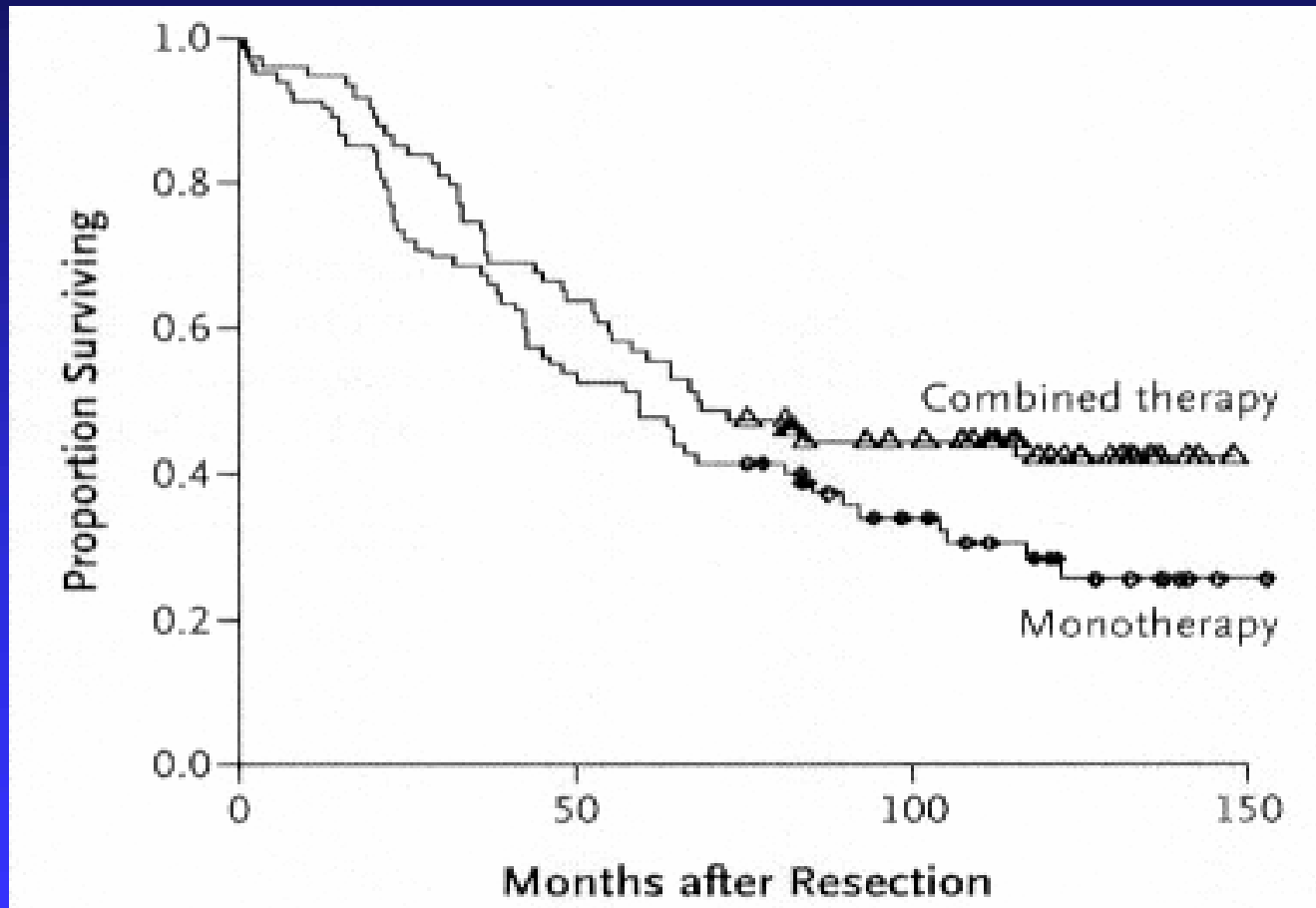
- Von 386 Pat. mit Metastasen OP 156 Pat. eingeschlossen
- Stratifiziert nach Metastasenzahl (in 27% > 4 Metast.) und Vor-Therapie

Memorial Sloan-Kettering: OP + syst. CTX versus OP + HAI + syst. CTX

	OP/CTX 82 Pat.	OP/HAI/CTX 74 Pat.	p
2 J. ÜLR	72 %	86 %	0,03
10 J. ÜLR	27 %	41 %	
Med. Überleben	59 Mo.	68 Mo.	0,10

Kemeny et al., NEJM 1999; 341: 2039-48
NEJM 2005; 352: 734-735

Memorial Sloan-Kettering: OP + syst. CTX versus OP + HAI + syst. CTX



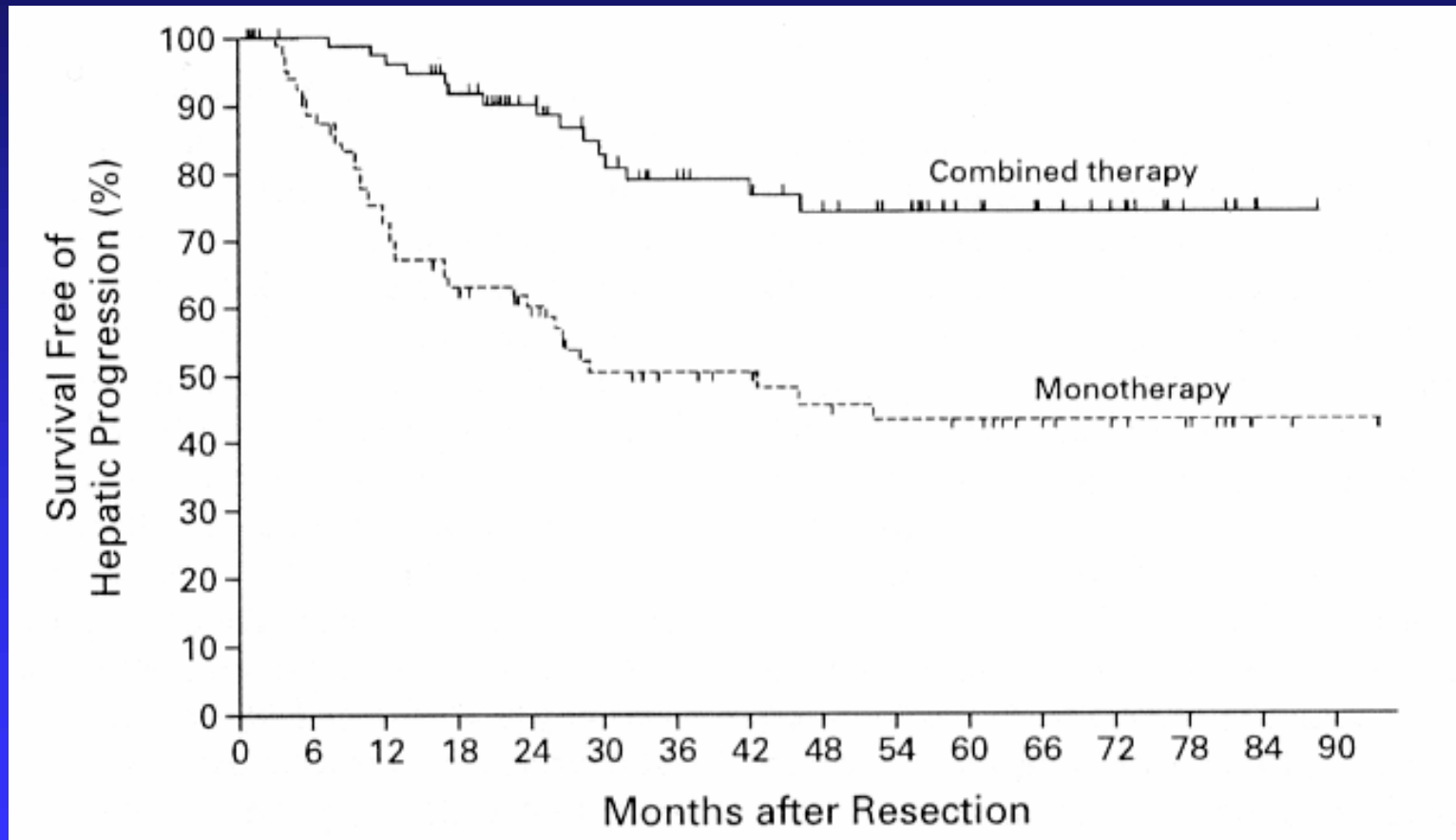
Kemeny et al., NEJM 2005; 352: 734-735

Memorial Sloan-Kettering: OP + syst. CTX versus OP + HAI + syst. CTX

	OP/CTX 82 Pat.	OP/HAI/CTX 74 Pat.	p
2 J. PFS (Leber)	60 %	90 %	< 0,001
2 J. PFS	42 %	57 %	0,07
Med. PFS	17 Mo.	31 Mo.	0,02

Kemeny et al., NEJM 1999; 341: 2039-48
NEJM 2005; 352: 734-735

Memorial Sloan-Kettering: OP + syst. CTX versus OP + HAI + syst. CTX



Kemeny et al., NEJM 1999; 341: 2039-48

Adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion: Fazit

- Die HAI Chemotherapie führt zu einer reduzierten Rate an hepatischen Rezidiven
- Es ist noch nicht gesichert, daß die adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion zu einem signifikant verlängerten Überleben führt
- **Also:** diese Form der adjuvanten Chemotherapie ist keine Standardtherapie !

Adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion: mögliche Verbesserungen

- Oxaliplatin
- Irinotecan
- Kombination mit V-EGF und EGFR mAK

HAI mit FUDR + Dexamethason in Kombination mit i.v. Irinotecan nach Metastasenresektion

- Phase I/II Studie
- MTD: CPT-11 200 mg/qm alle 2 Wo. + FUDR (0,12 mg/Kg x Pumpenvolumen : Pumpenflußrate)
- 2 J. ÜLR 89%

Präoperative

neoadjuvante Chemotherapie

Klinikum Bremen Ost

Palliative Chemotherapie

BSC 1980s

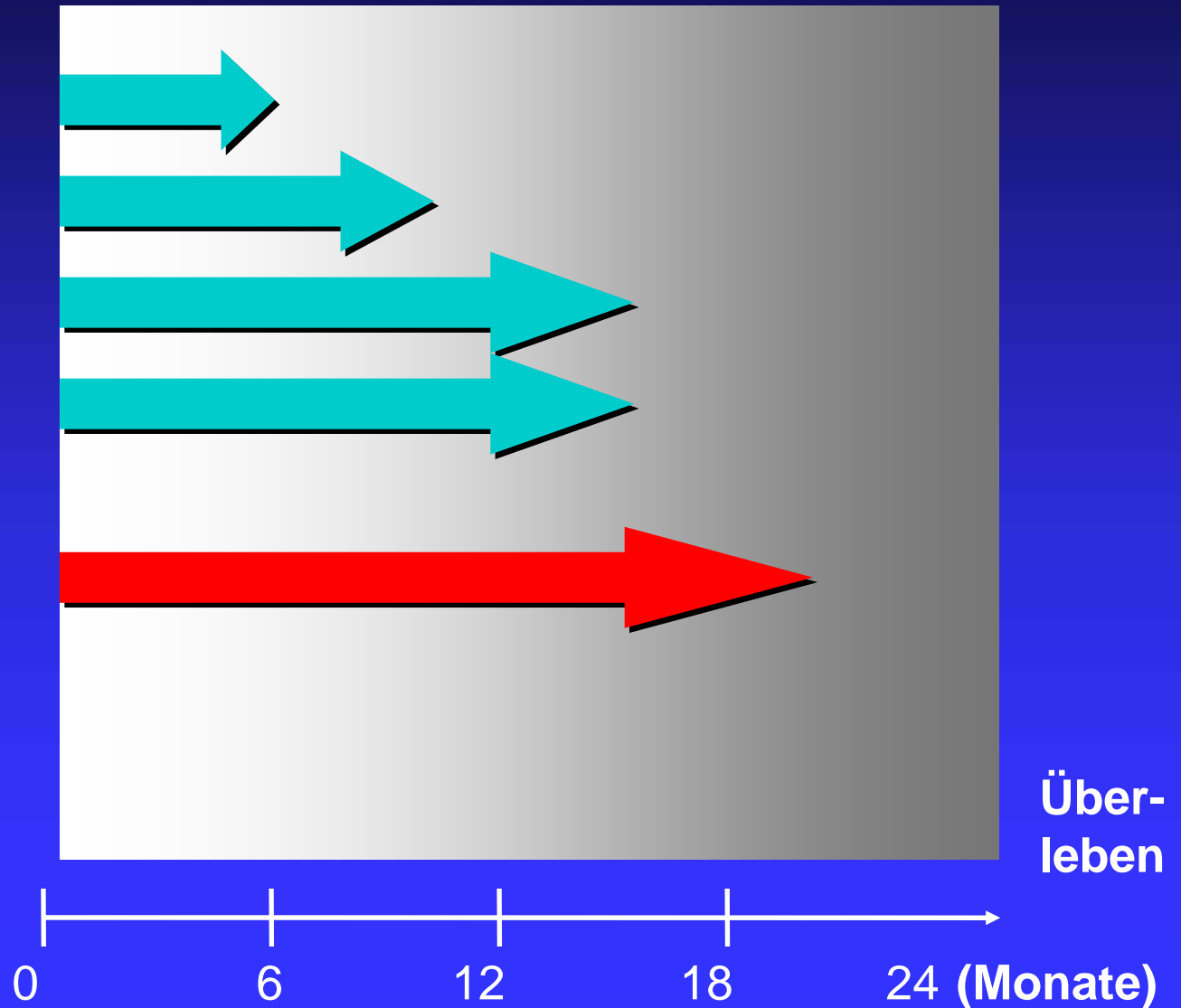
5-FU/LV 1990s

5-FU/LV/Irino 2000

5-FU/LV/Oxali 2000

FOLFOX/ FOLFIRI

FUFOX 2001



Remissionsraten in palliativen Phase III Studien

	Remissionsraten (%)	Komplette Metastasenresektion (%) [*]
Oxaliplatin Kombinationen	31 – 54	4 - 21
Irinotecan Kombinationen	26 – 56	1 - 7
Irinotecan + Oxaliplatin	35 – 53	4

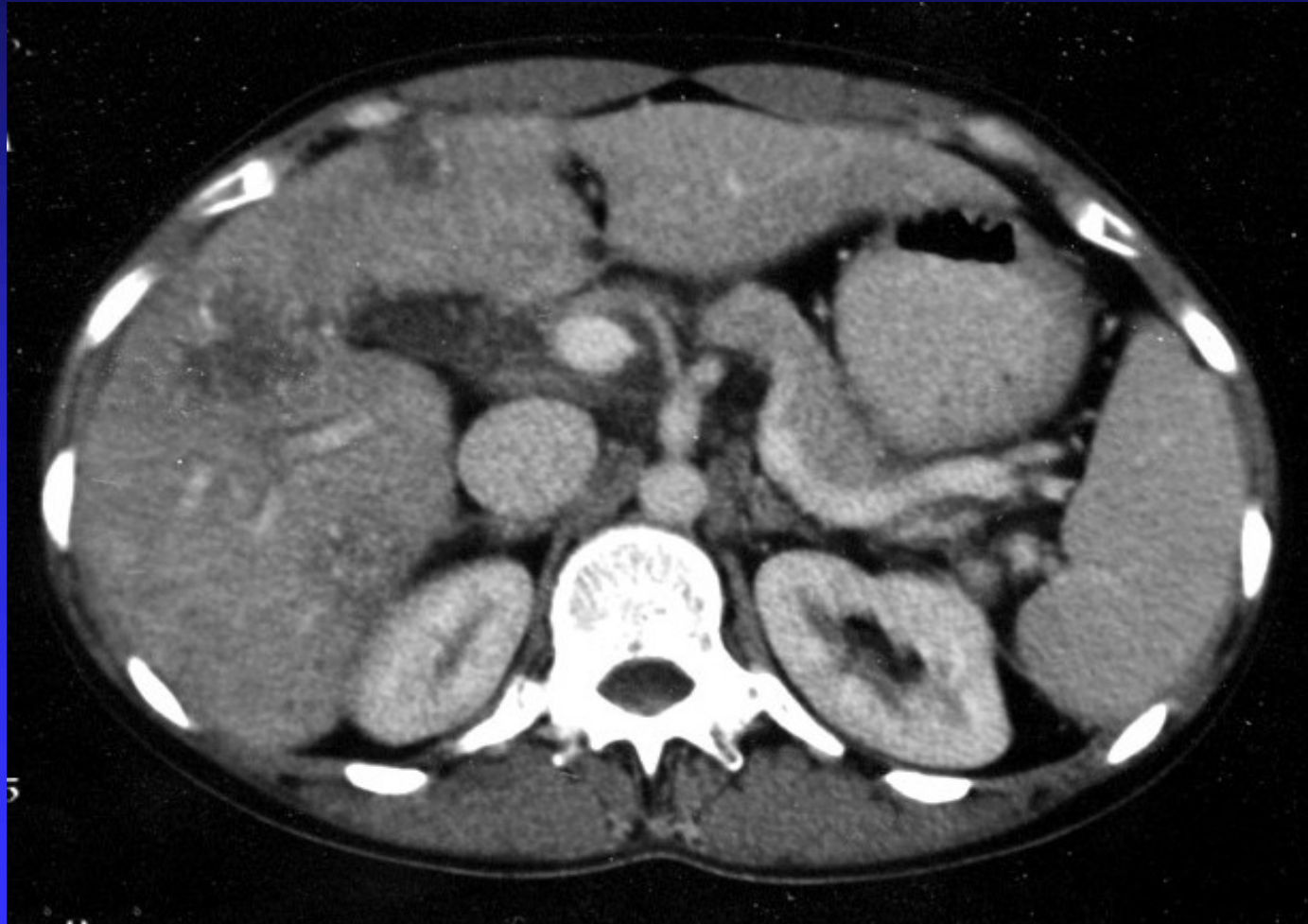
* In 7 von 21 Studien angegeben

Modifiziert nach Leonard et al., JCO 2005; 23: 2038

CT-Abdomen vor Chemotherapie



CT-Abdomen nach Chemotherapie



Präoperative neoadjuvante Chemotherapie

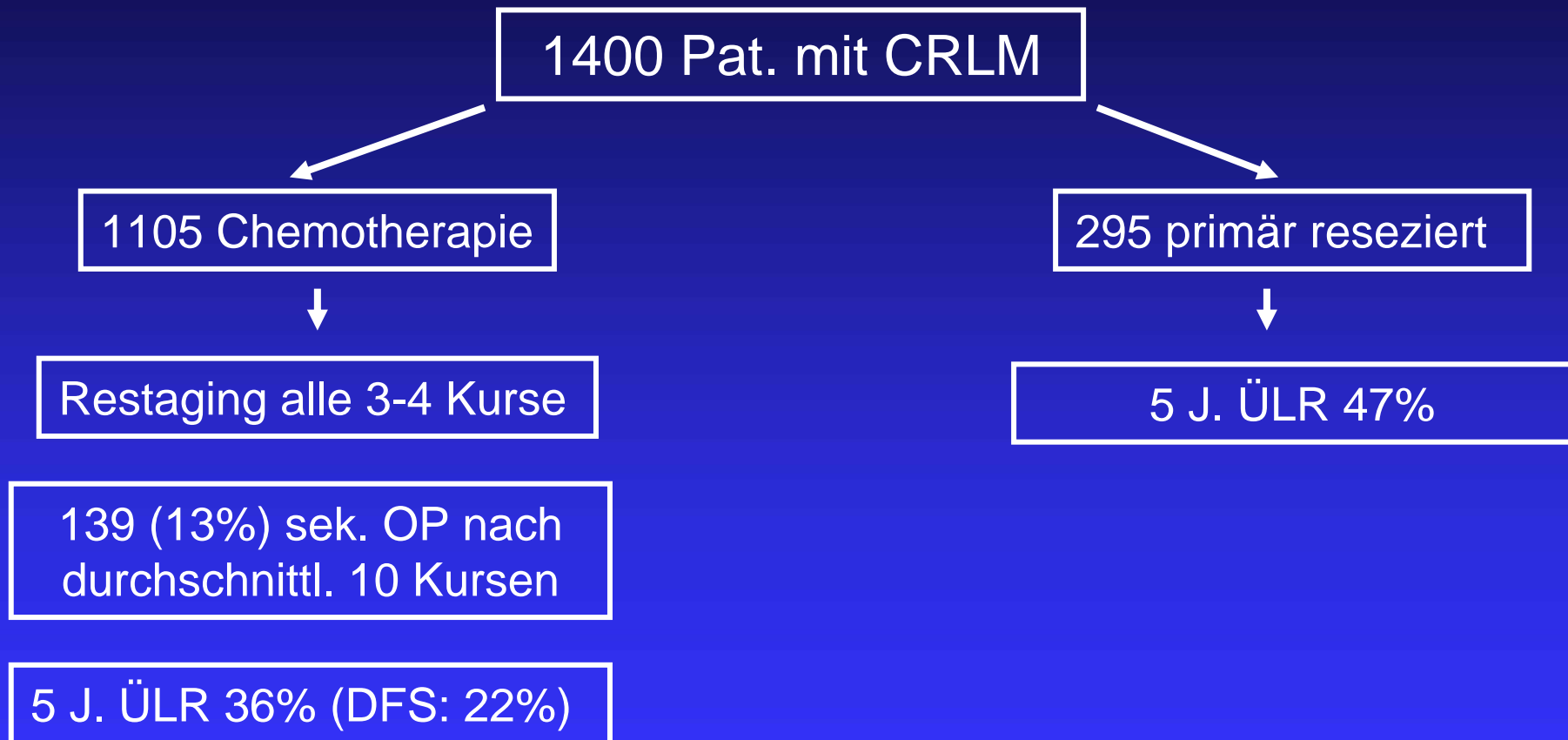
Klinikum Bremen Ost

- primär als nicht resektabel eingestufte Metastasen
- (primär resektable Metastasen)

Neoadjuvante Chemotherapie

Autor	Chemotherapie	N Pat.	Komplette Resektion	
			N Pat.	% Pat.
Bismuth	Oxal/FU/LV	330	46	14
Adam	Oxal/FU/LV	701	95	14
Giacchetti	Oxal/FU/LV	151	58	38
Wein	Inf. FU/LV	53	6	11
Alberts	Oxal/FU/LV	42	14	33
Gaspar	Oxal/FU/LV	37	10	27
Delaunoy	CPT/FU/LV o. Oxal /FU/LV o. CPT/Oxal	795	24	3
Falcone	Oxal/CPT/FU/LV	74	19	26
De La Camara	Oxal/CPT/FU/LV	22	9	41
Quenet	Oxal/CPT/FU/LV	34	14	38
Pozzo	CPT/FU/LV	40	11	28

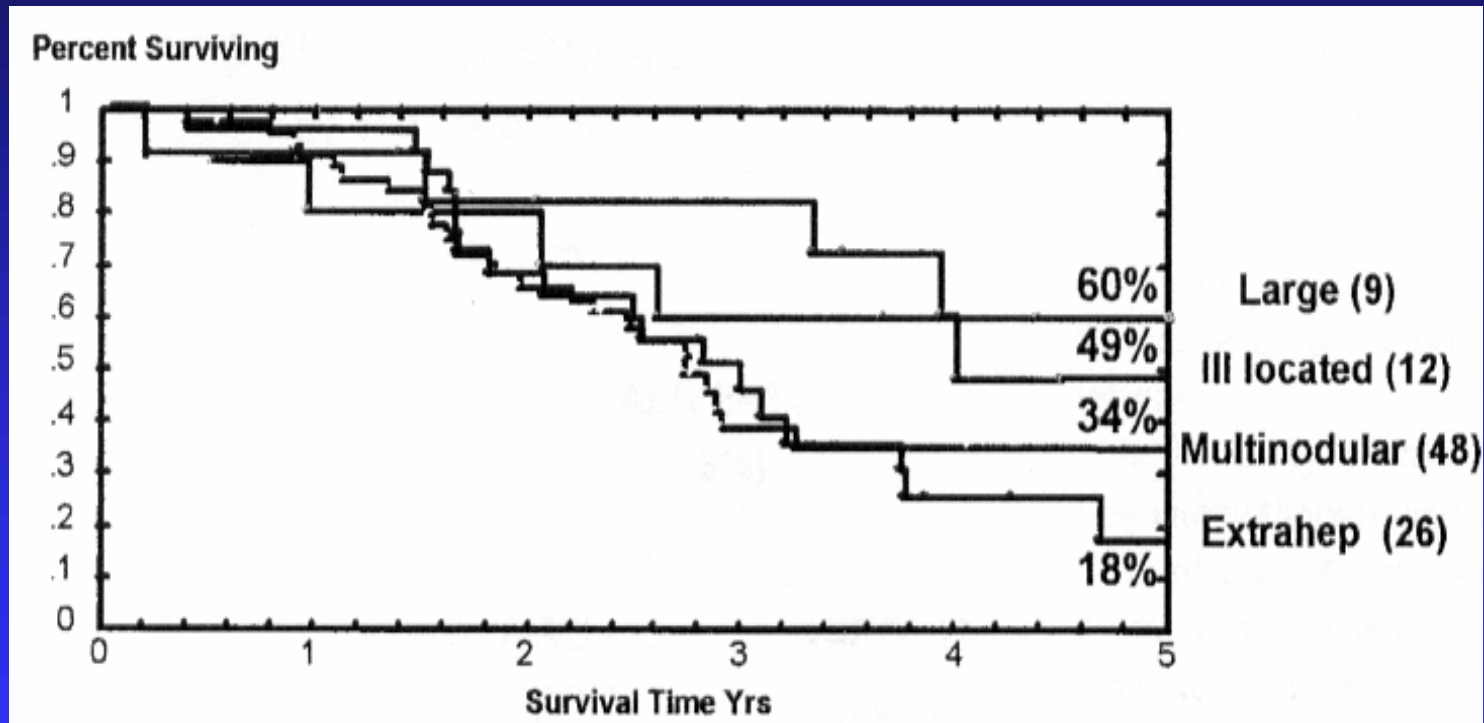
Sekundäre OP nach OX/LV/FU o. CPT/LV/FU



Neg. prognost. Faktoren: Rektum CA, Metastasen ≥ 3 ; Ca 19-9 > 100 U/L; Peritoneal/LK Befall:
5 J-ÜLR: 0 Punkte: 60%; 4 Pkt.: 0-3%

Adam et al. ASCO 2004, No. 3550

Neoadjuvante Chemotherapie



Adam et al., Ann Surg Oncol 2005; 86: 347

Neoadjuvante Chemotherapie

TABLE 2. *Extrahepatic disease by site*

Site	Number	5-y Survival (%)
Lungs	10	30
Peritoneum	6	33
Lymph nodes	3	0
Ovaries	2	50
Adrenal	1	100
Multiple	9	33

Adam et al., Ann Surg Oncol 2015; 86: 347

Neoadjuvante Chemotherapie: prognostischer Einfluss des Remissionsverhaltens

	Remission	Stabil	Progress
N Pat.	42	57	28
N Metastasen	6,6	6,2	5,8
extrahepat. TU	19 %	46 %	21 %
3 J. ÜLR	58 %	45 %	0 %

Adam et al., ASCO 2003; 1188

**5-FU/Folinsäure plus Oxaliplatin (FUFOX)
versus
Capecitabin plus Oxaliplatin (CAPOX)
beim metastasierten kolorekt. Karzinom**

Studienleitung: R. Porschen

für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Prospektive multizentrische Phase III Studie CAPOX versus FUFOX

Arm A (FUFOX):

Oxaliplatin: 50mg/m² (2-Std.-Infusion)
Folinsäure: Folinsäure 500mg/m² (2-Std.-Infusion)
5-FU: 2000mg/m² 5-FU-Hochdosis-22-Std.
Tag 1, 8, 15, 22 Wiederholung an Tag 36

Arm B (CAPOX):

Oxaliplatin: 70mg/m² (2-Std.-Infusion) an Tag 1 und 8,
Capecitabin: 2 x 1000mg/m²/Tag oral für 2 Wochen, 1 Woche Pause

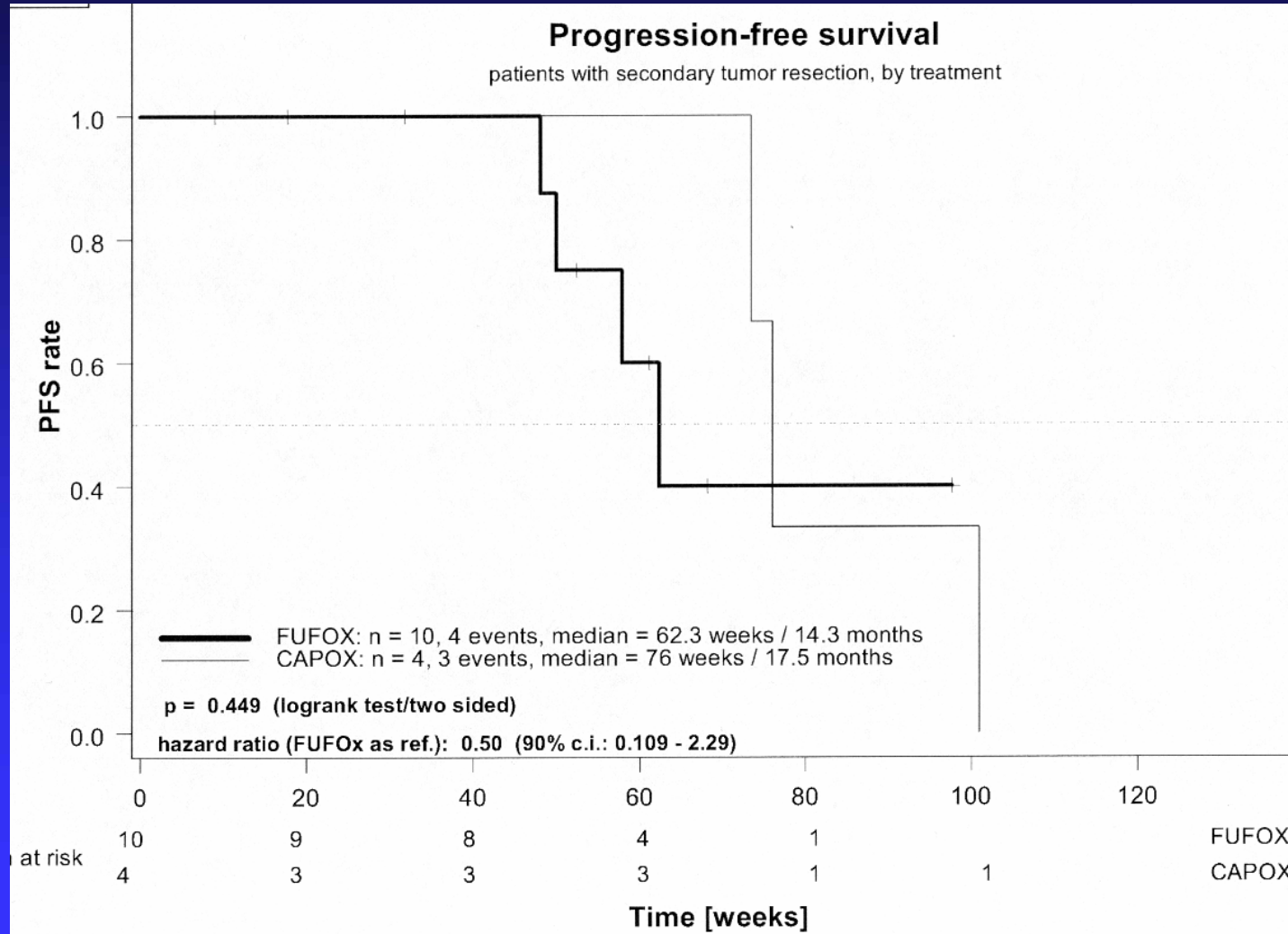
Wiederholung an Tag 22

Um die kumulative Oxaliplatindosis in beiden Armen vergleichbar zu halten, wird in Arm B die Pause jeweils nach 3 Zyklen von 1 auf 2 Wochen verlängert.

Ergebnisse

	CAPOX n=238 (%)	FUFOX n=230 (%)
Remissionen	47 %	49 %
Krankheitsfreies Überleben	7,0 Mo.	8,0 Mo.
Sekundäre Metastasenresektion	10 Pat.	4 Pat.

CAPOX vs. FUFOX: sek. Metastasenresektion



Toxizität der neoadj. Chemotherapie

■ Gefäßveränderungen

- „Blue liver syndrome“ (sinusoidale Dilatation, Membran-destruktion, Kollagenisierung des perisinusoidalen Raums, Thrombosen) in 54 von 87 Hepatektomien (51%) nach FOLFOX

■ Steatohepatitis

nach Ox oder CPT 11 haltigen Schemata

Rubbia-Brandt et al., Ann Oncol 2004; 15: 460
Fernandez et al., J Am Coll Surg 2005; 200: 845

Dauer der neoadj. Chemotherapie

- Behandeln bis zum maximalen Response
oder
bis zu einer definierten Anzahl von Zyklen ?

Neoadjuvante Chemotherapie

- Unterschiedliche Patientenselektion
- Unterschiedliche Chemotherapieregime
- „targeted“ Therapien (VEGF- u. EGF-R mAK)
- Erfahrung des Chirurgen



Lebermetastasenzentren ?

Neoadjuvante Chemotherapie: Fazit

- Vor dem Hintergrund der erhöhten Remissionsraten unter „moderner“ Chemotherapie muß an die Möglichkeit einer sekundären Lebermetastasenresektion gedacht werden
- Also: ggf. erneute Vorstellung bei einem in der Leberchirurgie erfahrenen Chirurgen



Sekundäre OP nach OX/LV/FU

- 151 Pat. mit irresektablen Lebermetastasen
- OX/LV/FU Chemotherapie (in 83% Chrono)
→ part. Remission in 90/151 Pat. (59%)
5 J. ÜLR 28%, 7 J. ÜLR 17%
- bei 77 Pat. kurativ intendierte Lebermetastasen OP
5 J. ÜLR 50%, 7 J. ÜLR 30%
- bei 58/77 Pat. komplette Metastasenresektion
5 J. ÜLR 58%, 7 J. ÜLR. 50%

Klinischer Rezidivrisiko-Score

- Primärtumor N+
- Rezidivfreies Intervall zur Primär OP < 12 Mo.
- Lebermetastasen > 5 cm
- Anzahl der Metastasen > 1
- Präoperative CEA Konzentration > 200 ng/ml

Jeder Parameter wird mit 1 Punkt bewertet

Klinischer Rezidivrisiko-Score

Score	5 J. ÜLR (%)	Med. Überleben (Mo.)
0	60	74
1	44	51
2	40	47
3	20	33
4	25	20
5	14	22