

Klassifikation maligner Tumoren

Herausgegeben von

P. Hermanek, Erlangen · Th. Junginger, Mainz · M. Klimpfinger, Wien

G. Wagner, Heidelberg · Ch. Wittekind, Leipzig

P. Neuhaus
Ch. Wittekind

Klassifikation maligner Tumoren des Gastro- intestinaltrakts II

Mit 31 Abbildungen

Prof. Dr. Peter Neuhaus

Charité, Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Institut für Pathologie
Universität Leipzig
Liebigstraße 26
04103 Leipzig

ISBN-13 978-3-540-43016-2 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag.

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Höschele

Projektmanagement: Claudia Kiefer

Einbandgestaltung: deblik Berlin

SPIN 1076 1284

Satz: Typostudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem Papier

106/ 2111/ck – 5 4 3 2 1 0

Vorwort der Reihenherausgeber

Nicht immer wird realisiert, dass eine zeitgemäße klinische Onkologie eine exakte standardisierte Tumorklassifikation erfordert. Dies begründet sich zunächst im Streben der modernen Onkologie nach differenziertem und individualisiertem Vorgehen, das der speziellen Situation des Patienten und seines Tumors angepasst ist. Das Ziel ist eine »Therapie nach Maß«, eine »histologie- und stadiengerechte Therapie« und mit zunehmenden Kenntnissen über die Tumorbilogie in Zukunft eine »biologiegerechte Therapie«, die sowohl ein Zuwenig als auch ein Zuviel vermeidet. Voraussetzung hierfür ist eine sorgfältige Tumorklassifikation, die möglichst verlässliche Auskunft über die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose sowie das biologische Verhalten und damit über die voraussichtliche Prognose gibt. Die wichtigste Aufgabe der Tumorklassifikation besteht somit in der Hilfestellung für eine der Situation angepasste Therapie. Tumorklassifikation dient daher primär und direkt der Betreuung unserer Patienten.

Schon lange bevor jedermann von Globalisierung sprach, war der internationale Austausch von Erfahrungen eine Selbstverständlichkeit in der Medizin, insbesondere auch in der Onkologie. Ein solcher Erfahrungsaustausch ist nur möglich, wenn das Krankengut nach international festgelegten standardisierten Kriterien beschrieben und eine einheitliche Klassifikation der Tumoren vorgenommen wird. Die ersten Bemühungen um eine international einheitliche Tumorklassifikation finden wir in den 30er-Jahren des vorigen Jahrhunderts in Form der Aktivitäten des Völkerbundes um eine klinische Stadieneinteilung gynäkologischer Karzinome. 1943 begannen die Bemühungen um eine international einheitliche Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Tumoren vor Therapie durch das TNM-System, das seit nunmehr vielen Jahren von der UICC und den nationalen TNM-Komitees betreut und weiterentwickelt wird. Die WHO beschäftigt sich seit den 60er-Jahren mit einer international einheitlichen histologischen Klassifikation der Tumoren und seit 1976 mit der Entwicklung entsprechender Verschlüsselungssysteme (ICD-O) für Lokalisation und Histomorphologie der Tumoren.

Heute verfügen wir für alle wesentlichen Aspekte der Tumorklassifikation über international festgelegte Kriterien. Ihre Anwendung ist für die Vergleichbarkeit von onkologischen Daten unerlässlich und eine Voraussetzung für ein Qualitätsmanagement im regionalen und nationalen Bereich.

Selbstverständlich sind die aktuellen internationalen Empfehlungen zur Tumorklassifikation nicht immer der Weisheit letzter Schluss. Sie werden daher auch regelmäßig überprüft und neuen Ergebnissen in Diagnose und Therapie angepasst. Alle onkologisch Interessierten sind aufgefordert, an der Weiterentwicklung der Tumorklassifikation aufgrund sorgfältig erhobener Daten mitzuarbeiten. Wer glaubt, bessere Klassifikationsschemata zu besitzen, kann diese natürlich anwenden und hierzu Daten sammeln, aber stets nur zusätzlich zu den geltenden internationalen Klassifikationen.

Der vorliegende Band setzt die im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegebene Buchreihe, in der die Klassifikation maligner Tumoren verschiedener Organe bzw. Organsysteme systematisch und entsprechend den neuesten internationalen Standards dargestellt werden soll, fort. Dabei wird die Klassifikation der Lokalisation, der Histomorphologie (Typing, Grading), der anatomischen Ausbreitung vor Therapie (TNM, pTNM) und nach Therapie (R-Klassifikation) behandelt; je nach Entität werden auch klinisch relevante makroskopische und molekularpathologische bzw. genetische Klassifikationen dargestellt. Die sich hieraus ergebenden Folgerungen für die Diagnostik und für die Therapie werden in Form von Tabellen und klinischen Algorithmen zusammengefasst. Schließlich werden Übersichten über Prognosefaktoren und über die Dokumentation der Tumorklassifikation mit eingeschlossen.

Herausgeber und Autoren hoffen, damit Klinikern und Pathologen, die Krebskranke betreuen, Hilfestellung bei den nicht immer einfachen Fragen der Tumorklassifikation zu geben. Die Buchreihe soll auch Ärzten, Dokumentaren und Informatikern in klinischen Krebsregistern, Tumorzentren, onkologischen Schwerpunkten, Nachsorgeregistern und epidemiologischen Krebsregistern als Informationsquelle dienen. Oberstes Ziel bleibt die national und international standardisierte exakte Tumorklassifikation als Voraussetzung einer der jeweiligen Situation angepassten Tumorthherapie und eines modernen Qualitätsmanagements.

Herbst 2006

P. Hermanek, Erlangen; Th. Junginger, Mainz;
M. Klimpfinger, Wien; G. Wagner, Heidelberg
(verstorben im September 2006);
Ch. Wittekind, Leipzig

Inhaltsverzeichnis

Teil I Maligne Tumoren der Leber

Ch. Wittekind, P. Neuhaus

1	Anatomie	3
1.1	Lokalisation des Primärtumors	3
1.2	Regionäre Lymphknoten	6
2	Makroskopische Klassifikation	9
2.1	Makroskopische Einteilung der hepatozellulären Karzinome nach WHO	9
2.2	Japanische Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms	10
2.3	Computertomographische Einteilung der hepatozellulären Karzinome	11
2.4	Japanische Klassifikation des intrahepatischen Cholangiokarzinoms	11
3	Histomorphologie (Typing und Grading)	13
3.1	Systematik des Typing	13
3.2	Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten malignen Tumoren mit Definitionen und Hinweisen zur Klinik (ausgenommen maligne Lymphome)	16
3.3	Alphabetische Liste der Vorzugsbezeichnungen und Synonyme	18
3.4	Grading	18
3.5	Dysplastische Läsionen der Leber und intraepitheliale Neoplasien der Gallengänge	21
3.6	Histologisches Regressions-Grading	22
4	Anatomische Ausbreitung vor Therapie	25
4.1	TNM/pTNM-Klassifikation für Karzinome der Leber	26
4.2	Japanische Klassifikation von Lymphknoten- und Fernmetastasen	34
4.3	Vereinfachte T-Klassifikation und Stadienbestimmung nach Vauthey et al.	35

4.4	Vereinfachtes pathologisches Staging-System für intrahepatische Cholangiokarzinome (Okabayashi et al. 2001)	37
4.5	Das Problem der frühen Stadien des hepatozellulären Karzinoms	37
4.6	C-Faktor	38
5	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/Residualtumor- (R-)Klassifikation	39
6	Japanische Curability-Klassifikation	41
7	Klinische Klassifikationen assoziierter Lebererkrankungen	43
8	Multimodale klinische Prognosemodelle bei HCC	45
9	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnose und Therapie	53
9.1	Screeningverfahren	53
9.2	Prätherapeutische Diagnostik	53
9.3	Prätherapeutische mikroskopische Diagnostik	55
9.4	Therapien des HCC	56
9.5	Therapie des fibrolamellären hepatozellulären Karzinoms	63
9.6	Therapie des intrahepatischen Cholangiokarzinoms und des Hepatocholangiokarzinoms	64
9.7	Therapie des Hepatoblastoms	64
10	Prognosefaktoren	65
10.1	Prognosefaktoren bei hepatozellulärem Karzinom	65
10.2	Prognosefaktoren bei intrahepatischem Cholangiokarzinom	72
10.3	Prognosefaktoren bei Hepatoblastom	72
11	Klinische Informationen für die histopathologische Untersuchung	73
12	Histopathologische Untersuchung	75
12.1	Biopsien	75
12.2	Operationspräparate (Resektate und Explantate)	75

13	Dokumentation	77
13.1	Minimaldokumentation.....	77
13.2	Dokumentation der histopathologischen Begutachtung/ Minimalprogramm	78
13.3	Erweiterte Dokumentation.....	78
14	Literatur	83

Teil II Maligne Tumoren der Gallenblase

Ch. Wittekind, P. Neuhaus

1	Anatomie	91
1.1	Lokalisation des Primärtumors.....	91
1.2	Regionäre Lymphknoten.....	91
2	Makroskopische Klassifikation	93
2.1	Radiologische Einteilungen	93
3	Histomorphologie (Typing und Grading)	95
3.1	Systematik des Typing	95
3.2	Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten malignen Tumortypen mit Angaben zur Codierung, Definitionen und Hinweisen zur Klinik.....	97
3.3	Alphabetische Liste der Synonyme sowie veralteter und obsoletter Bezeichnungen für maligne Tumoren (ausgenommen maligne Lymphome)	102
3.4	Grading	103
3.5	Vorläuferläsionen.....	103
3.6	Molekularpathologie	103
4	Anatomische Ausbreitung vor Therapie.	105
4.1	TNM/pTNM-Klassifikation	105
4.2	Vorschläge für eine Modifikation der TNM-Klassifikation	111
4.3	C-Faktor.....	113

5	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/Residualtumor- (R-)Klassifikation	115
6	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnose und Therapie ...	117
6.1	Präoperative Diagnostik	117
6.2	Neoadjuvante Therapie	119
6.3	Therapie mit kurativer Intention	119
6.4	Adjuvante Therapie	120
6.5	Palliative Therapie	121
6.6	Systemische Therapieverfahren	121
7	Prognosefaktoren	123
8	Histopathologische Untersuchung	125
8.1	Biopsien	125
8.2	Operationspräparate (Resektate)	125
9	Dokumentation	127
9.1	Minimaldokumentation	127
9.2	Dokumentation der histopathologischen Begutachtung/ Minimalprogramm	128
9.3	Erweiterte Dokumentation	130
10	Literatur	133

Teil III Maligne Tumoren der extrahepatischen Gallengänge

Ch. Wittekind, P. Neuhaus

1	Anatomie	139
1.1	Lokalisation des Primärtumors	139
1.2	Extrahepatische Lokalisationsklassifikationen	139
1.3	Regionäre Lymphknoten	141

2	Makroskopische Klassifikation.....	143
3	Histomorphologie (Typing und Grading).....	145
3.1	Systematik des Typing	145
3.2	Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten malignen Tumortypen mit Angaben zur Codierung, Definitionen und Hinweisen zur Klinik	145
3.3	Alphabetische Liste der Synonyme sowie veralteter und obsoleter Bezeichnungen für maligne Tumoren, ausgenommen maligne Lymphome ..	146
3.4	Grading.....	146
3.5	Vorläuferläsionen	146
3.6	Molekularpathologie.....	147
4	Anatomische Ausbreitung vor Therapie	149
4.1	TNM/pTNM-Klassifikation	149
4.2	C-Faktor	155
5	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/Residualtumor-(R-)Klassifikation.....	157
6	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnose und Therapie....	159
6.1	Präoperative Diagnostik	159
6.2	Neoadjuvante Therapie	161
6.3	Therapie mit kurativer Intention	161
6.4	Adjuvante Therapie	163
6.5	Palliative Therapie	163
6.6	Systemische Therapieverfahren	164
7	Prognosefaktoren.....	165
8	Histopathologische Untersuchung.....	169
8.1	Biopsien	169
8.2	Operationspräparate (Resektate)	169
9	Dokumentation.....	171
9.1	Minimaldokumentation	171
9.2	Erweiterte Dokumentation	175
10	Literatur.....	177

Teil IV Maligne Tumoren der Ampulla Vateri

P. Hermanek

1	Definition des Tumors der Ampulla Vateri und Abgrenzung gegen Tumoren von Nachbarorganen/-strukturen	185
2	Anatomie	187
2.1	Lokalisation des Primärtumors	187
2.2	Anatomische Variabilität im Bereich der Mündung von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus major	187
2.3	Regionäre Lymphknoten	188
3	Makroskopische Klassifikation	191
4	Histomorphologie (Typing and Grading)	193
4.1	Systematik des Typing	193
4.2	Grading	194
4.3	Vorläuferläsionen	195
4.4	Ampullenkarzinome bei familiärer adenomatöser Polypose des Kolorektums und in Assoziation mit anderen Neoplasien (Albores-Saavedra et al. 2000)	195
5	Anatomische Ausbreitung vor der Therapie	197
5.1	TNM/pTNM-Klassifikation	197
5.2	C-Faktor	202
5.3	Frühkrebs	203
5.4	Häufigkeit der lymphogenen Metastasierung	203
5.5	Einteilung in Prognosegruppen, die anatomische Ausbreitung und Grading kombinieren	203
6	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/Residual- (R-)Klassifikation	205
7	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnostik und Therapie ..	207
7.1	Diagnostik	207

8	Prognosefaktoren	213
9	Klinische Information für die histopathologische Untersuchung ...	217
10	Histopathologische Untersuchung	219
11	Dokumentation	221
11.1	Minimaldokumentation	221
11.2	Dokumentation der histopathologischen Begutachtung/ Minimalprogramm	221
11.3	Erweiterte Dokumentation.....	226
12	Literatur	227

Teil V Maligne Tumoren des Pankreas

P. Hermanek, S. Riedl, M.W. Büchler

1	Anatomie	235
1.1	Lokalisation des Primärtumors	235
1.2	Regionäre Lymphknoten	237
2	Makroskopische Klassifikation	243
3	Histomorphologie (Typing and Grading).....	245
3.1	Systematik des Typings maligner Tumoren des exokrinen Pankreas	245
3.2	Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten exokrinen malignen epithelialen Tumortypen mit Definitionen und Hinweisen zu Histologie und Klinik	249
3.3	Alphabetische Liste der Synonyme sowie veralteter und obsoleter Be- zeichnungen für maligne epitheliale Tumoren des exokrinen Pankreas..	260
3.4	Grading maligner epithelialer Tumoren des exokrinen Pankreas	263
3.5	Hyper-, meta- und dysplastische Gangläsionen.....	264
3.6	Sporadische und genetisch-determinierte (familiär-hereditäre) Pankreaskarzinome.....	265

3.7	Histologisches Regressions-Grading.	270
3.8	Klassifikation endokriner Tumoren des Pankreas.	271
4	Anatomische Ausbreitung vor Therapie.	283
4.1	TNM/pTNM-Klassifikation für exokrine Pankreaskarzinome	284
4.2	Spezielle Begriffe für frühe Stadien des duktales Adenokarzinoms	290
5	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/Residualtumor- (R-)Klassifikation	293
6	Japanische Klassifikation maligner Pankreastumoren	295
7	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnose und Therapie ...	307
7.1	Diagnostik und Therapieplanung	307
7.2	Mikroskopische Diagnosesicherung.	313
7.3	Präoperative Therapie	314
7.4	Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms	314
7.5	Therapie des malignen endokrinen Pankreastumors.	319
8	Prognosefaktoren	323
8.1	Exokrine Pankreaskarzinome	323
8.2	Endokrine Pankreaskarzinome	336
9	Klinische Informationen für die histopathologische Untersuchung	337
10	Histopathologische Untersuchung	341
10.1	Biopsien.	341
10.2	Tumorresektate.	341
11	Dokumentation	343
11.1	Minimaldokumentation.	343
11.2	Dokumentation der histopathologischen Begutachtung/ Minimalprogramm	344
11.3	Erweiterte Dokumentation.	348
12	Literatur	351

Teil VI ANHANG

- 1 Allgemeine Erläuterungen zur TNM/p/TNM-Klassifikation (UICC 2002, 2003).367
 - 1.1 Erläuterungen zu T/pT 367
 - 1.2 Erläuterungen zu N/pN 368
 - 1.3 Erläuterungen zu M/pM 369
 - 1.4 Erläuterungen zur definitiven Stadiengruppierung 370
- 2 Allgemeine Erläuterungen zur Residualtumor-(R-)Klassifikation (UICC 2002, 2003, Wittekind et al. 2002)371
- Literatur373
- Stichwortverzeichnis375

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c.

Markus W. Bächler

Chirurgische Klinik, Abteilung
für Allgemein-, Viszeral-,
Unfallchirurgie mit Poliklinik
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c.

Paul Hermanek

Chirurgische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen

Prof. Dr. Peter Neuhaus

Charité, Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Stefan Riedl

Klinik für Allgemeinchirurgie
Klinik am Eichert
Postfach 660
73006 Göppingen

Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

Institut für Pathologie
Universität Leipzig
Liebigstraße 26
04103 Leipzig

Teil I **Maligne Tumoren der Leber**

Ch. Wittekind, P. Neuhaus

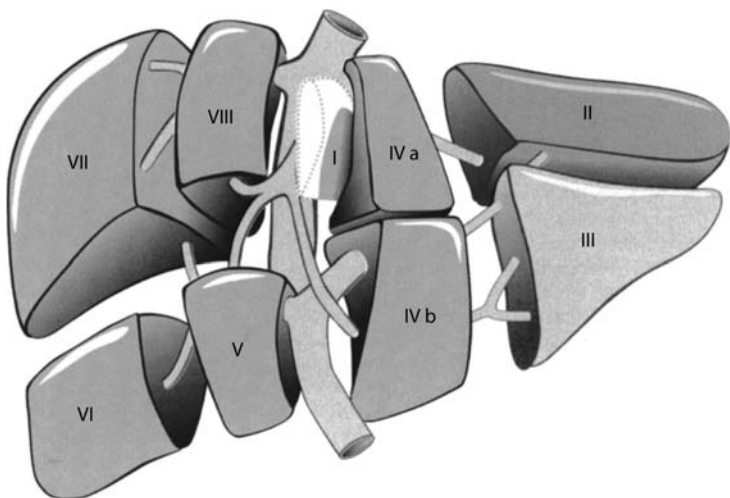
Kapitel 1	Anatomie – 3
Kapitel 2	Makroskopische Klassifikation – 9
Kapitel 3	Histomorphologie (Typing und Grading) – 13
Kapitel 4	Anatomische Ausbreitung vor Therapie – 25
Kapitel 5	Anatomische Ausbreitung nach Therapie/ Residualtumor-(R-)Klassifikation – 39
Kapitel 6	Japanische Curability-Klassifikation – 41
Kapitel 7	Klinische Klassifikationen assoziierter Lebererkrankungen – 43
Kapitel 8	Multimodale klinische Prognosemodelle bei HCC – 45
Kapitel 9	Klinische Anwendung: Algorithmen zu Diagnose und Therapie – 53
Kapitel 10	Prognosefaktoren – 65
Kapitel 11	Klinische Informationen für die histopathologische Untersuchung – 73
Kapitel 12	Histopathologische Untersuchung – 75
Kapitel 13	Dokumentation – 77
Kapitel 14	Literatur – 83

Anatomie

1.1 Lokalisation des Primärtumors

Zunächst ist eine Unterteilung der Tumoren in solche der Leber (im eigentlichen Sinne, C22.0) und in die der intrahepatischen Gallengänge (C22.1) vorgesehen. Als letztere gelten alle intrahepatischen Gallengänge proximal des rechten und linken Ductus hepaticus. Diese Differenzierung ist erst möglich, wenn der histologische Tumortyp bekannt ist. Hepatozelluläre Karzinome, fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinome, Hepatocholangiokarzinome und undifferenzierte Karzinome werden mit C22.0, Cholangiokarzinome mit C22.1 verschlüsselt. Karzinome des rechten und linken Gallenganges und der Bifurkation werden als extrahepatische Gallengangskarzinome dokumentiert (► Kap. III).

Bei der anatomischen Einteilung der Leber wird eine Trennung in rechten und linken Lappen entsprechend der Fissura umbilicalis und dem Ansatz des Lig. teres hepatis vorgenommen. Diese Einteilung entspricht allerdings nicht der inneren Gliederung der Leber. Die funktionelle Anatomie beruht auf der intrahepatischen Verzweigung der V. portae. Jeder Ast der V. portae hat sein eigenes Versorgungsgebiet, das jeweils ein Segment umfasst. Die intrahepatischen Äste der A. hepatica begleiten die Pfortaderäste. Durch die Aufteilung der portalen Strukturen (V. portae, A. hepatica, Ductus hepaticus) gliedert sich die Leber in 2 funktionell unabhängige Hälften und diese wiederum in mehrere Segmente. Im Zentrum eines jeden Segmentes findet man einen Ast der V. portae in Begleitung eines Astes der A. hepatica propria und des Ductus hepaticus. Die Vv. hepaticae verlaufen in den Segmentgrenzen und nehmen Äste (venöses Blut) aus mehreren Segmenten auf (Übersicht bei Scheuerlein u. Köckerling 2001). Die Segmente werden nach einem Vorschlag von Couinaud (1957) unterteilt (■ Abb. I.1.1.).



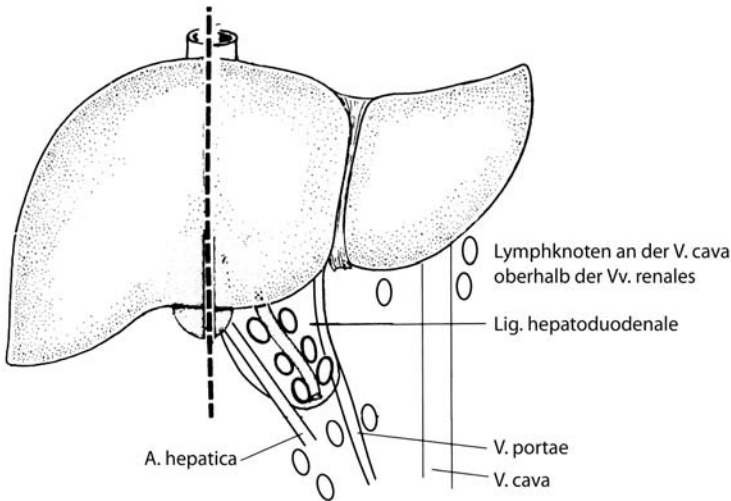
■ **Abb. I.1.1.** Einteilung der Lebersegmente (I–VIII) nach Couinaud (aus Siewert 2006).

Bei der Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud (1957) wird unterschieden zwischen rechtem Lappen mit anteriorem und posteriorem Segment und linkem Lappen mit medialem und lateralem Segment. Lobus caudatus und Lobus quadratus gehören dabei zum medialen Segment I (■ Tab. I.1.1.).

Das Segment I ist nach Scheele (2001) infolge unterschiedlicher Gefäßversorgung und unterschiedlichen Galleabflusses in eine rechte und linke Hälfte zu unterteilen: Ir (rechts, Proc. caudatus) und Il (links, Lobus caudatus). Das Segment IV kann weiter in Segment IVa (apikaler Teil) und Segment IVb (kaudaler Teil, entsprechend dem Lobus quadratus) unterteilt werden (Scheele 1989, 2001).

Für die Zuordnung zu den Leberlappen ist die funktionelle oder chirurgische Lappeneinteilung maßgebend. Dabei sind der rechte und linke Leberlappen durch die sog. Cantlie-Linie (»main portal scissura«) getrennt. Diese bildet eine Ebene zwischen der Mitte des Gallenblasenbettes und der linken Seite der V. cava inferior (■ Abb. I.1.2.).

Die moderne und differenzierte Leberchirurgie basiert ganz wesentlich auf den Erkenntnissen der funktionellen Anatomie. Für eine international vergleichbare Anwendung ist eine einheitliche Klassifikation notwendig.



■ Abb. I.1.2. Lappeneinteilung der Leber aus TNM-Atlas (UICC 2005).

■ Tab. I.1.1. Die Segmenteinteilung nach Couinaud unterscheidet 8 Segmente.

Konventionelle Segmente der Leber		Couinaud-Segmente
Rechts anterior	medial	Segment V
	lateral	Segment VI
Rechts posterior	medial	Segment VIII
	lateral	Segment VII
Links medial	anterior	Segment IV
	posterior	Segment I
Links lateral	anterior	Segment III
	posterior	Segment II

In ■ Tab. I.1.2. sind 2 Einteilungsverfahren vergleichend dargestellt. Durch neue Methoden bildgebender Verfahren ist es in einzelnen Zentren präoperativ gelungen, die Segmentgrößen besser zu berechnen (Galanski et al. 1998), um das Resektionsausmaß präoperativ noch besser bestimmen zu können.

■ **Tab. I.1.2.** Klassifikation der Leberanatomie (nach Mazziotti u. Cavallari 1997).

Segmente	Couinaud-Klassifikation	Klassifikation nach Healey/Schroy (1953)
II/III	Linker Lappen	Linkes laterales Segment
IV	Linker paramedianer Sektor	Linkes mediales Segment
II/III/IV	Linke Leberhälfte	Linker Lappen
V/VIII	Rechter paramedianer Sektor	Rechtes anteriores Segment
VI/VII	Rechter lateraler Sektor	Rechtes posteriores Segment
V/VI/VII/VIII	Rechte Leberhälfte	Rechter Lappen
I	Lobus caudatus	Lobus caudatus

Weitere Betrachtungen zur Vorgehensweise bei moderner Leberchirurgie bei Jonas und Neuhaus (2006).

Tumervolumen

Das Tumervolumen wird bei nicht laparotomierten Patienten aufgrund bildgebender Verfahren, bei laparotomierten Patienten aufgrund der Befunde während der Operation als geschätzter Prozentsatz des Lebervolumens angegeben. Als Anhaltspunkt dient die Verteilung des Lebervolumens auf die Segmente (Stone et al. 1969):

- Segment V und VIII: 30%,
- Segment VI und VII: 35%,
- Segment I und IV: 20%,
- Segment II und III: 15%.

1.2 Regionäre Lymphknoten

Lymphabfluss und Topographie der lymphogenen Metastasierung

Die Lymphe der Leber fließt in verschiedene Richtungen ab. Man unterscheidet ein tiefes und ein oberflächliches System (Scheuerlein u. Köckerling 2001). Das tiefe System verläuft gemeinsam mit den Strukturen der Trias hepatica in den Glisson-Scheiden in Richtung Leberhilus zu den dort lokalisierten Lymphknoten (Lnn. hepatici). Ein Teil der Lymphe gelangt über Lymphgefäße, die die

Vv. hepaticae begleiten, zu den Lymphknoten an der V. cava inferior. Von hier aus bestehen Verbindungen über das Foramen venae cavae zu mediastinalen Lymphknoten, sodass maligne Lebertumoren über diesen lymphatischen Ausbreitungsweg in mediastinale Lymphknoten gelangen können.

Im Bereich des Lig. hepatoduodenale können innerhalb des tiefen Systems, das in Richtung Leberpforte drainiert, 3 Lymphknotengruppen unterschieden werden: entlang der A. hepatica propria, entlang der Portalvene und entlang des Ductus choledochus. Alle 3 Stränge haben, teils über gastrische, pankreatische, sub- und suprapylorische Lymphknoten, Anschluss an die im Bereich des Tripus Halleri gelegenen Lymphknoten (Nodi lymphatici coeliaci) und schließen den Nodus foraminalis mit ein. Die Lnn. coeliaci bilden die zweite Filterstation für Zwölffingerdarm und Magen, Pankreas, Milz, Leber und Gallenblase. Ihre abführenden Äste bilden teils den Truncus intestinalis und haben teils direkten Anschluss an die Cisterna chyli.

Zwischen den oberflächlichen und tiefen Anteilen des hepatischen Lymphgefäßsystems bestehen freie Verbindungen. Beide sind als funktionell einheitliches System anzusehen, wobei die Struktur des oberflächlichen Systems bei weitem komplexer ist. Die Lymphbahnen der Leber bilden innerhalb der gastrointestinalen Lymphgefäßsysteme eine komplex aufgebaute funktionelle Einheit, die rein formal gesehen in Untereinheiten gegliedert werden kann. Diese Aufgliederung dient in erster Linie dem besseren Verständnis des gesamten Systems, sie entspricht jedoch nicht einer topographisch getrennten Funktionalität (Scheuerlein u. Köckerling 2001).

Definition und Unterteilung der regionären Lymphknoten nach UICC (2002)

Die regionären Lymphknoten sind die des Leberhilus, die hepatischen (entlang der A. hepatica propria), die periportalen (entlang der V. portae) und diejenigen entlang der abdominalen V. cava inferior oberhalb der Vv. renales (ausgenommen die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells [»inferior phrenic nodes«]).

Japanische Beschreibung des Lymphabflusses

In der japanischen Klassifikation der primären Lebertumoren (Liver Cancer Study Group of Japan 1997) werden wesentlich mehr Lymphknotenstationen

unterschieden als bei der UICC-Klassifikation. Es wird davon ausgegangen, dass der rechte und der linke Leberlappen verschiedene Abflussgebiete haben. Diese Stationen werden in regionale Gruppen unterteilt (■ Tab. I.1.3.)

■ **Tab. I.1.3.** Lymphknotenstationen der japanischen Nomenklatur (Liver Cancer Study Group of Japan 1997).

Nummer	Beschreibung	Zufluss vom rechten oder linken Lappen
1	Lk an Kardia rechts	L
2	Lk an Kardia links	L
3	Lk der kleinen Kurvatur	L
7	Lk an A. gastrica sinistra	R
8	Lk A. hepatica communis	R
9	Lk Truncus coeliacus	R
10	Lk Milzhilus	
11	Lk A. lienalis	
12	Lk Lig. hepatoduodenale	
13	Lk hinter Pankreaskopf	R
14	Lk der Mesenterialwurzel (entlang A. und V. mesenteria superior)	
15	Lk an der A. colica media	
16	Lk um Aorta abdominalis	
17	Lk Vorderfläche des Pankreaskopfes	
18	Lk Unterrand Pankreas	
20	Lk am Durchtritt des Ösophagus durch das Zwerchfell	
110	Mediastinale untere paraösophageale Lk	
111	Diaphragmale Lk	
111h	Hintere mediastinale Lk	

Makroskopische Klassifikation

Das makroskopische Erscheinungsbild der malignen Tumoren der Leber ist vielfältig. Neben gut abgrenzbaren einzelnen oder multiplen Knoten kommen Karzinome mit einer diffusen Infiltration des Parenchyms vor. Seltener sind diffus wachsende Karzinome, die nur kleine Knoten bilden und mit bildgebenden Verfahren schwer zu diagnostizieren sind. Der makroskopische Tumortyp wird nach dem Erscheinungsbild in bildgebenden Verfahren und der makroskopischen Beurteilung am Tumorsektat beschrieben. Dabei kann zwischen einer makroskopischen Einteilung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und des intrahepatischen Cholangiokarzinoms unterschieden werden.

Bei nicht operierten Patienten sind die Befunde der bildgebenden Verfahren, bei laparotomierten Patienten der intraoperative Befund maßgeblich.

2.1 Makroskopische Einteilung der hepatozellulären Karzinome nach WHO

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (Hamilton u. Aaltonen 2000) wird zwischen folgenden makroskopischen Typen des HCC unterschieden:

1. expansiv-abgekapselter Typ: vor allem in zirrhotischen Lebern und fortgeschrittenen Stadien,
2. invasiv-nicht abgekapselter Typ: vor allem in nichtzirrhotischen Lebern,
3. Mischtyp aus 1 und 2,
4. multizentrischer Typ: selten, zahlreiche kleine Tumorknoten, makroskopisch schwer zu unterscheiden von regenerativen Knoten einer Leberzirrhose,
5. gestielter Typ: selten, üblicherweise bei Frauen, nach Resektion exzellente Prognose.

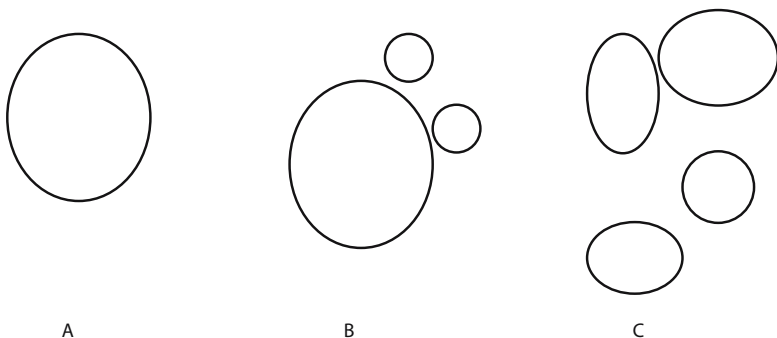
2.2 Japanische Klassifikation des hepatozellulären Karzinoms

Die Beschreibung des makroskopischen Tumortyps des HCC beruht auf der Einteilung der »Liver Cancer Study Group of Japan« (1997), die sich auf die alte makroskopische Klassifikation von Eggel bezieht (1901). Letztere wurde ergänzt durch Erkenntnisse, die sich aus klinischen und pathologischen Untersuchungen ergaben. Danach werden 3 Typen unterschieden:

- nodulärer Typ,
- massiver Typ,
- diffuser Typ.

Die nodulären Subtypen werden wie in ■ Abb. I.2.1 unterteilt.

Als »massiver Typ« wird ein großer Tumor, der ein oder mehrere Segmente befällt, bezeichnet. Die Begrenzung ist häufig undeutlich und unregelmäßig und fast immer werden intrahepatisch weitere Tumorknoten beobachtet. Beim »diffusen Typ« finden sich zahlreiche kleine Tumorknoten. Der gestielte Typ (»pedunculated type«), der vorwiegend bei älteren Erwachsenen vorkommt, weist eine günstigere Prognose auf. Als Satelliten sind Tumorknoten definiert, die kleiner als der Haupttumor sind und maximal 2 cm von dessen Rand entfernt liegen. Sie stellen eine Sonderform von multiplen Tumoren dar.



■ **Abb. I.2.1.** Einteilung des nodulären Subtyps. **A** Einzelknoten, **B** Einzelknoten mit extranodulärem Wachstum, **C** konfluierend multinodulär.

2.3 Computertomographische Einteilung der hepatozellulären Karzinome

Nach dem computertomographischen Erscheinungsbild kann beim HCC zwischen lobulären und nichtlobulären Tumoren unterschieden werden. Als lobulärer Tumor wird ein Tumor bezeichnet, der eine oder mehrere Einkerbungen mit spitzem Winkel zeigt. Bei multiplen Tumoren wird nur der Befund der größten Läsion berücksichtigt. Lobuläre Tumoren sind häufiger mit Satelliten, portaler Veneninvasion und höherer (p)TNM-Kategorie assoziiert. Lobuläre Beschaffenheit erwies sich aber auch als unabhängiger prognostischer Faktor (Wakai et al. 2002).

2.4 Japanische Klassifikation des intrahepatischen Cholangiokarzinoms

Beim intrahepatischen Cholangiokarzinom wird nach der japanischen Klassifikation zwischen einem »tumorbildenden Typ« (am häufigsten, scharf begrenzter Knoten im Leberparenchym) und einem »periduktal-infiltrativen Typ« (tumoröse Ausbreitung entlang eines Gallenganges, z. T. mit Infiltration in angrenzende Gefäße und/oder Leberparenchym) unterschieden (Yamasaki 2003).

Histomorphologie (Typing und Grading)

3.1 Systematik des Typing

Maßgeblich ist die WHO-Klassifikation der Tumoren des Verdauungstraktes (Hamilton u. Aaltonen 2000). Zusätzlich wurden die WHO-Klassifikation von 1994 (Ishak et al. 1994) und der entsprechende AFIP-Atlas (Ishak et al. 2001) berücksichtigt.

Der häufigste maligne Tumor der Leber ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), in westlichen Ländern etwa 80–90%. An zweiter Stelle folgt das intrahepatische Cholangiokarzinom mit etwa 10%, alle anderen malignen Tumoren sind selten bzw. extrem selten. Die infrage kommenden malignen Lebertumoren sind nachstehend mit ihren ICD-O-Morphologiecodenummern (Fritz et al. 2000) aufgelistet (■ Tab. I.3.1.)

Allgemeines zur Differenzierung und Immunhistologie von Lebertumoren

Nicht selten kommt es zu Schwierigkeiten, HCCs von CCs zu unterscheiden. Offensichtlich weil sich manche Pathologen nicht entscheiden können, wird in Zweifelsfällen relativ häufig ein Hepatocholangiokarzinom diagnostiziert, manche Autoren geben bis zu 15% aller malignen Lebertumoren an. Die übereinstimmende Meinung aller in der Lebertumorphologie erfahrenen Pathologen ist, dass diese Tumorentität in weniger als 1% aller Lebertumoren vorkommt. Meistens handelt es sich bei den vermeintlichen Hepatocholangiokarzinomen um Cholangiokarzinome. Die Beachtung einiger morphologischer Charakteristika und die Ergebnisse immunhistologischer Untersuchung (■ Tab. I.3.2.) können die Differenzialdiagnose erleichtern. Auf Pitfalls in der Klassifikation von Lebertumoren wurde kürzlich hingewiesen (Wittekind 2006b).

■ **Tab. I.3.1.** WHO-Klassifikation der malignen Tumoren sowie epithelialen Abnormitäten der Leber (Hamilton und Aaltonen 2000).

Tumortyp	ICD-O-Code-Nr.
Epitheliale Tumoren	
Hepatozelluläres Karzinom o. n. A. (HCC, Leberzellkarzinom) ¹	8170/3
Varianten des HCC: Fibrolamelläres HCC	8171/3
Intrahepatisches Cholangiokarzinom (peripheres Gallengangskarzinom)	8160/3
Gallengangszystadenokarzinom	8161/3
Hepatocholangiokarzinom ²	8180/3
Hepatoblastom	8970/3
Undifferenziertes Karzinom	8020/3
Nichtepitheliale Tumoren	
Malignes epitheloides Hämangioendotheliom ³	9133/3
Angiosarkom	9120/3
Embryonales Sarkom (undifferenziertes Sarkom)	8991/3
Rhabdomyosarkom	8900/3
Kaposi-Sarkom	9140/3
Maligner Rhabdoidtumor	8963/3
Andere	
Sonstige Tumoren	
Dottersacktumor	9071/3
Karzinosarkom	8980/3
Andere	
Hämatopoetische Tumoren und maligne Lymphome	
Sekundäre Tumoren	
Epitheliale Abnormitäten	
Leberzell dysplasie (Leberzellveränderung)	
■ großzelliger Typ (großzellige Veränderung)	
■ kleinzelliger Typ (kleinzellige Veränderung)	
Dysplastischer Knoten (adenomatöse Hyperplasie)	
■ niedriggradig	
■ hochgradig (atypische adenomatöse Hyperplasie)	
Gallengangsabnormitäten	
■ Hyperplasie (Gallengangsepithelien und peribiliäre Drüsen)	
■ Dysplasie (Gallengangsepithelien und peribiliäre Drüsen)	
■ intraepitheliales Karzinom (Carcinoma in situ)	

■ Tab. I.3.1. Fortsetzung.

- ¹ Das typische HCC wird als hepatozelluläres Karzinom o. n. A. verschlüsselt.
- ² Zu bevorzugen ist die einfachere Designation »Hepatocholangiokarzinom«, die aber von der ICD-O und der WHO-Nomenklatur abweicht.
- ³ Die angegebene Nummer ist in der ICD-O-3 vorgesehen, die in der WHO-Klassifikation gelistete Nummer ist falsch.
- Nicht angeführt sind die sehr seltenen sog. Plattenepithelkarzinome der Leber. Hierbei handelt es sich um Leberzellkarzinome mit ungewöhnlich ausgedehnter plattenepithelialer Differenzierung. Diese kommen praktisch nur in kongenitalen Leberzysten vor.
- Die Bezeichnung Hepatom oder malignes Hepatom sollte nicht verwendet werden, weil sie nicht nur als Synonym für das hepatozelluläre Karzinom, sondern auch als übergeordneter Begriff sowohl für hepatozelluläre als auch Cholangiokarzinome gebraucht wird. Bei derartigen Diagnosen sollte vom Pathologen eine Präzisierung erbeten werden.

■ Tab. I.3.2. Histologische Differenzialdiagnose von HCC und Adenokarzinomen in der Leber (entweder primär (CC) oder sekundär; nach Ishak et al. 2001).

	HCC	Adenokarzinom
Allgemein		
Stroma	Sehr wenig	Desmoplastisch
Wachstumsmuster	Trabekulär	Tubulär und glandulär
	Kompakt	Papillär (selten)
	Pseudoglandulär	Solide (selten)
	Szirrhös (selten)	
Schleimbildung	Fehlend	Oft nachweisbar
Gallebildung	Oft (in ca. 65%)	Fehlend
Kanalikuli	Nachweisbar	Fehlend
Immunhistologie		
CEA polyklonal	Kanalikulär	Diffus
HepPar 1	Granulär positiv	Negativ/schwach positiv
Zytokeratin (breit)	Negativ/schwach positiv	Positiv
Zytokeratine 7 und 19	Positiv/negativ	Positiv (meistens)
Zytokeratine 8 und 18	Positiv (meistens)	Positiv/negativ
AFP	Positiv/negativ	Negativ (meistens)
Hepatitis-B-Antigen	Selten positiv	Negativ

Anmerkung: α -1-Antitrypsin und andere Plasmaproteine, wie z. B. biliäres Glykoprotein, Ubiquitin, epitheliales Membranantigen, Albumin, Fibrinogen, α -1-Antichymotrypsin, Ferritin, Transferrin-Rezeptor, β -Mikroglobulin, C-reaktives Protein, Thrombospondin oder CD44 sind für die Differenzialdiagnose nicht hilfreich.

3.2 Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten malignen Tumoren mit Definitionen und Hinweisen zur Klinik (ausgenommen maligne Lymphome)

■ **Tab. I.3.3.** Alphabetisches Verzeichnis der anerkannten malignen Tumoren mit Definitionen und Hinweisen zur Klinik (ausgenommen maligne Lymphome).

Tumortyp/ICD-O-Codenummer	Definition	Hinweise zur Klinik
Angiosarkom (9120/3)	Tumor aus Spindelzellen oder pleomorphen Zellen, die bestehende Gefäße wie Lebersinusoiden oder kleine Venen auskleiden bzw. infiltrativ wachsen	Hochmaligner Gefäßtumor
Cholangiokarzinom (8160/3), intra-hepatisches	Tumor aufgebaut aus tubulären oder papillären drüsigen Strukturen in einem mehr oder weniger faserreichen Stroma ¹	Zweithäufigster maligner Lebertumor (etwa 10%). In der Prognose schlechter als HCC
Dottersacktumor (9071/3)	Tumor mit undifferenzierten Zellen, die in retikulärer, pseudopapillärer oder blattartiger Anordnung vorkommen; häufig intrazelluläre PAS-positive Globuli, praktisch immer immunhistologisch AFP nachweisbar	
Gallengangszystadenokarzinom (8161/3)	Tumor aus sehr gut differenzierten serösen oder muzinösen Zylinderepithelien, die Zysten auskleiden; meistens multilokulär, häufig Schleimbildung	Prognose besser als beim Cholangiokarzinom
Hämangioendotheliom, malignes epitheloides (9133/3)	Tumor aus Spindelzellen oder epitheloiden Zellen mit Wachstum bestehender oder neu gebildeter Gefäße	Prognose sehr variabel
Hepatoblastom (8970/3)	Maligner embryonaler Tumor mit sehr unterschiedlichem histologischem Aufbau: z. T. aus uniformen fetal epithelialen Zellen bestehend, z. T. mit anderen Gewebekomponenten wie Bindegewebe Knorpel- und Knochengewebe, quergestreifte Muskulatur, Plattenepithelien in einer Matrix aus epithelialen fetal und embryonalen Zellen	
Hepatocholangiokarzinom (8180/3)	Seltener Tumor mit eindeutigen Elementen sowohl von HCC als auch von Cholangiokarzinom, die miteinander vermischt sind.	Macht etwa 1% aller Lebertumoren aus, Alters- und Geschlechtsverteilung wie beim HCC
Kaposi-Sarkom (9140/3)	Tumor mit schlitzartigen Gefäßhöhlräumen, Spindelzellen, mononukleären Entzündungszellen mit Beimengung von hämosiderinhaltigen Makrophagen	Kommt bei 12–25% der AIDS-Patienten vor

■ Tab. I.3.3. Fortsetzung.

Tumortyp/ICD-O-Codenummer	Definition	Hinweise zur Klinik
Karzinom, hepatozelluläres (8170/3)	Tumor aufgebaut aus Zellen, die Hepatozyten ähneln und ein sehr variables Erscheinungsbild haben können: Gallebildung, Verfettung, pseudoglanduläre Strukturen etc.; typischerweise makro- oder mikro-trabekuläre Anordnung der Zellen, selten faserreiches Stroma; Wachstumsmuster des HCC: trabekulär, pseudoglandulär-azinär, kompakt, szirrhös (etwa 4–5%); Zytologische Varianten: pleomorphzellig, klarzellig (»fatty«), sarkomatös	Häufigster maligner Tumor (in westlichen Ländern 80–90%), Männer häufiger betroffen als Frauen
Karzinom, hepatozelluläres fibrolamelläres (8171/3)	Tumor in der Regel abgekapselt und bestehend aus soliden Zellbalken mit z. T. polymorphen Zellen mit bindegewebiger Septierung	Meist bei jüngeren Patienten in nicht-zirrhotischer Leber, Fraglich bessere Prognose
Karzinom, undifferenziertes (8020/3)	Undifferenzierter maligner Tumor, der außer dem epithelialen Phänotyp (z. B. Zytokeratinexpression) keine spezielle Differenzierung zeigt, die eine Zuordnung zu einem bestimmten Tumortyp erlaubt, Differenzialdiagnose gegen schlecht differenzierte endokrine Karzinome, maligne Lymphome, undifferenzierte mesenchymale Tumoren durch Immunhistologie	
Karzinosarkom (8980/3)	Tumor mit einer Mischung aus epithelialen (entweder HCC-ähnlichen oder Cholangiokarzinom-ähnlichen) und mesenchymalen Elementen	
Rhabdoidtumor, maligner (8963/3)	Tumor mit großen polygonalen oder runden Zellen mit großem eosinophilem Zytoplasma; häufig PAS-positive Zytoplasmainschlüsse	Sehr selten in der Leber
Rhabdomyosarkom, embryonal (8900/3)	Tumor aus runden, spindelförmigen oder quergestreiften Zellen mit hyperchromatischen Kernen	
Sarkom, embryonales (8991/3)	Tumor aus undifferenzierten mesenchymalen Zellen	Meistens im Bereich der Gallengänge
Leukämien und Lymphome	siehe WHO-Klassifikation (Jaffe et al. 2001)	

¹ Varianten des Cholangiokarzinoms (z. B. muzinöses Adenokarzinom, Siegelringzellkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder mukoepidermoides Karzinom) sollen als Cholangiokarzinom klassifiziert werden.