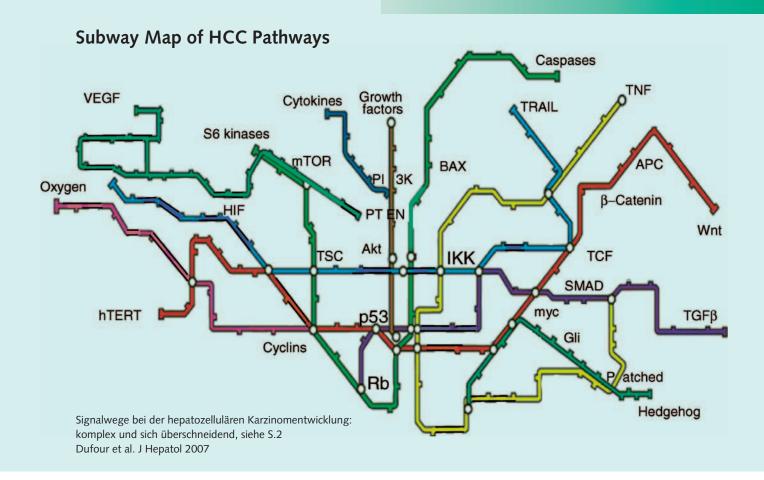


Viszerale Chirurgie und Medizin Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

- -> Hepatozelluläres Karzinom (HCC): die Behandlungsoptionen
- → HCC: Prävention, Diagnose, Pathogenese und Forschung



Editorial

Es freut mich, Ihnen unseren Newsletter, der schwergewichtig dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) gewidmet ist, vorstellen zu dürfen. Das HCC ist am Zunehmen, und seine Prognose hängt wesentlich davon ab, ob aus der Vielzahl der Behandlungsmöglichkeiten vom ersten Verdacht an jene Optionen in der korrekten Zeitfolge gewählt werden, welche der optimalen Strategie entsprechen. Somit ist beim HCC ein Vorgehen gemäss dem Bonmot «if you have a hammer everything looks like a nail» bestimmt kein Erfolgsrezept. Die erfolgreiche Behandlung des HCC setzt von Anfang an eine intensive «strategische» Diskussion im interdisziplinären Rahmen voraus, gefolgt von einer lückenlosen Zusammenarbeit erfahrener Spezialisten

bei der Umsetzung der einzelnen Schritte. Hepatologen, Gastroenterologen, diagnostische und interventionelle Radiologen, Onkologen, Infektiologen, Pathologen und hepatobiliäre Chirurgen mit Transplantationspraxis sind während der entscheidenden Behandlungsphasen die Pfeiler dieses Teams. Mit anderen Worten: Patienten mit dieser Erkrankung profitieren davon, wenn sie von Beginn an von einem Team betreut werden, welches über das volle Spektrum der Behandlungsoptionen verfügt.

Ich lade Sie somit zur Lektüre ein: Wissenszuwachs pro investierte Zeiteinheit ist garantiert!

Daniel Candinas, April 2010

Inhalt

Viszerale Chirurgie und Medizin (VCM)

- Diagnostik des Hepatozellulären Karzinoms (HCC), Bettina Saar
- 4 Epidemiologie und Pathogenese des HCC Felix Stickel
- 6 Chirurgie beim HCC: Zwischen Resektion und Transplantation, Daniel Candinas
- 8 Sprechstunde Hepatozelluläres Karzinom Christian Bernhart
- 9 Erich Schaub eine Patientenmeinung
- Nicht-chirurgische Behandlungsoptionen
 Andrea De Gottardi, Joachim Kettenbach
- Prävention des Hepatozellulären Karzinoms
 Jürg Reichen

Forschung

Translationelle Forschung
Jean François Dufour

Portrait

14 Stefan Schmid
Ruhender Pol an der Nordfront

Kunst aus der Klinik

15 Vielschichtig übermaltes Leben – Ruth Burri

Veranstaltungskalender 2010

Veranstaltungen der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

Impressum:

Herausgeber: Prof. Dr. med. Jürg Reichen (Hepatologie)
Prof. Dr. med. Andrew J. Macpherson (Gastroenterologie)
Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Viszeralchirurgie)
Redaktion: Dr. med. Antje Lechleiter, antje.lechleiter@insel.ch
Christian Bernhart (chr), chrbernhart@bluewin.ch
Verena Allenbach, verena.allenbach@insel.ch
Auflage: 5600 Exemplare, erscheint 2 bis 4 mal jährlich
Grafik: Hannes Saxer, 3074 Muri
Druck: Haller + Jenzer AG, 3401 Burgdorf
Korrespondenz / Leserbriefe: Prof. Dr. med. Daniel Candinas
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern
daniel.candinas@insel.ch
Sekretariat: Frau Liselotte Balmer, liselotte.balmer@insel.ch
Tel: +41 (0) 31 632 24 04, Fax: +41 (0) 31 382 47 72

News aus der Klinik

PD Dr. med. Felix Stickel wurde per 1.2.2010 zum Leitenden Arzt der Hepatologie befördert. Am 1.3.2010 wurde er von der Universität Bern zum Assoziierten Professor für Hepatologie ernannt.

PD Dr. med. Guido Beldi und **Dr. med. Philipp Nett** wurden zum Oberarzt I sowie **Dr. med. Roman Inglin** zum Oberarzt II der Viszeralchirurgie befördert.

Publikationen

Auch 2010 sind zahlreiche wissenschaftliche Publikationen der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin erschienen. Hier eine Auswahl der Publikationen der letzten 4 Monate:

Patsenker E, Wilkens L, Banz V, Osterreicher CH, Weimann R, Eisele S, Keogh A, Stroka D, Zimmermann A, Stickel F: The alphavbeta6 integrin is a highly specific immunohistochemical marker for cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2010 Mar.

Hooper LV, Macpherson AJ: Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nat Rev Immunol. 2010 Mar.

Angst E, Dawson DW, Nguyen A, Park J, Go VL, Reber HA, Hines OJ, Eibl G: Epigenetic Regulation Affects N-myc Downstream-Regulated Gene 1 Expression Indirectly in Pancreatic Cancer Cells. Pancreas. 2010 Feb.

Overbeck K, Dufour JF, Müllhaupt B, Helbling B, Borovicka J, Malinverni R, Heim M, Moradpur D, Cerny A, Rickenbach M, Negro F: Impact of international consensus guidelines on antiviral therapy of chronic hepatitis C patients in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2010 Feb.

Dufour JF, Johnson P.: Liver cancer: from molecular pathogenesis to new therapies: summary of the EASL single topic conference. J Hepatol. 2010 Feb.

Sgier C, Müllhaupt B, Gerlach T, Moradpour D, Negro F, Malé PJ, Heim MH, Malinverni R, Cerny A, Dufour JF: Effect of antiviral therapy on circulating cytokeratin-18 fragments in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2010 Jan.

Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F: Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol. 2010 Jan.

Stecher B, Chaffron S, Käppeli R, Hapfelmeier S, Freedrich S, Weber TC, Kirundi J, Suar M, McCoy KD, von Mering C, Macpherson AJ, Hardt WD: Like will to like: abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. PLoS Pathog. 2010 Jan.

Guller U, Rosella L, Karanicolas PJ, Adamina M, Hahnloser D: Population-based trend analysis of 2813 patients undergoing laparoscopic sigmoid resection. Br J Surg. 2010 Jan.

Beldi G, Banz Y, Kroemer A, Sun X, Wu Y, Graubardt N, Rellstab A, Nowak M, Enjyoji K, Li X, Junger WG, Candinas D, Robson SC: Deletion of CD39 on natural killer cells attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. Hepatology. 2009 Dec.

Kurmann A, Beldi G, Vorburger SA, Seiler CA, Candinas D: Laparoscopic incisional hernia repair is feasible and safe after liver transplantation. Surg Endosc. 2009 Dec.

Piguet AC, Stroka D, Zimmermann A, Dufour JF: Hypoxia aggravates non-alcoholic steato-hepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. Clin Sci (Lond). 2009 Dec.

Legende zum Titelbild: Die molekularbiologischen Vorgänge beim Hepatozellulären Karzinom (HCC) sind komplex. Wie modellhaft anhand der Metrokarte von Barcelona dargestellt, sind bei der Tumorentwicklung viele verschiedene Signalwege involviert. Auf diese Weise gibt es eine gewisse Redundanz: Wird ein Signalweg blockiert, kann alternativ eine andere Wegstrecke für das gleiche Endziel genutzt werden. Durch Kombination von Therapien ist es möglich, mehrere Wegstrecken zu blockieren, so dass eine Umgehung der Blockade deutlich schwieriger wird. Deshalb spielen gerade beim HCC Kombinationstherapien eine entscheidende Rolle und sind im Fokus aktueller Forschungen und klinischer Studien.



Universitätsklinik für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie Inselspital Bern bettina.saar@insel.ch

Diagnostik des Hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Kontrastverstärkte Bildgebung für exakte Ortung und Einteilung

Hepatozelluläre Karzinome (HCCs) in zirrhotisch umgebauten Lebern zu erkennen, stellt eine besondere Herausforderung dar. Zur exakten Diagnose tragen heute verschiedene, oft kontrastverstärkte Schnittbildverfahren bei. Techniken ohne ionisierende Strahlen wie die Sonographie und Magnetresonanztomographie haben an Bedeutung gewonnen.

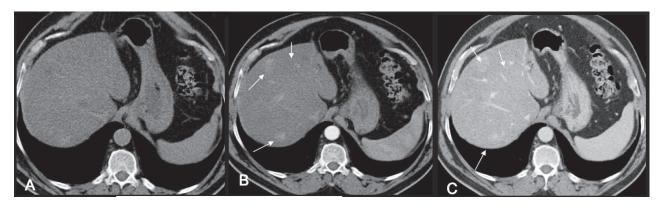
In der Diagnostik des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) spielt die Bildgebung eine zentrale Rolle. Mindestens 80% der HCCs entstehen in zirrhotisch umgebauten Lebern und stellen aufgrund der multinodulären Umbauvorgänge sowie der Kanzerogenese des HCC in der bildgebenden Diagnostik eine Herausforderung dar. Das typische HCC ist arteriell hypervaskularisiert und zeigt aufgrund seiner Blutversorgung in späteren Kontrastmittelphasen einen Auswascheffekt.

Zur Diagnostik stehen Schnittbildverfahren wie die konventionelle **Sonographie** inklusive Duplex-Sonographie zur Verfügung. Bei der Differenzierung hypoechogener intrahepatischer Herdbefunde hat die kontrastverstärkte Sonographie in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Die Kontrastierung erfolgt hier in Form von Gasbläschen. Im Falle eines positiven Befundes oder unklaren Herdes wird eine **kontrastverstärkte dynamische Computertomographie** (CT) oder **Magnetresonanztomographie** (MRT) ergänzt. Hiermit lassen sich neben dem intrahepatischen Befund auch extrahepatische Tumormanifestationen und die vaskuläre Situation darstellen.

Für den Therapieentscheid ist ein onkologisch adäquates Staging erforderlich. Die multiphasische CT-Diagnostik an Multidetectorscannern ist in der HCC-Diagnostik etabliert (siehe Abb. 1). Die nicht-kontrastverstärkte Darstellung detektiert Verkalkungen, welche jedoch nur in 30–35% der Fälle nachweisbar sind. Eine zentrale Bedeutung haben die arterielle und die portalvenöse Kontrastmittelphase, die das dynamische Kontrastverhalten, Auswascheffekte oder auch wenig differenzierte HCCs darstellen und Informationen zur vaskulären Situation (Pfortaderthrombose/-infiltration) liefern. Je nach Institution werden noch früharterielle und/oder Parenchymphasen ergänzt, jedoch sollte die höhere Strahlenexposition mit dem diagnostischen Nutzen abgewogen werden.

Abb. 1: Multiphasische CT

A: native Darstellung, B: arterielle Phase, C: portalvenöse Phase 63-jähriger männlicher Patient mit multiplen hypervaskularisierten fokalen Leberläsionen (Durchmesser 0,5–1,5 cm; Pfeile). Bei anamnestischer Leberzirrhose sind diese Herde verdächtig auf Dysplasieknoten, können jedoch auch frühen, multifokalen HCC-Manifestationen entsprechen. Die histologische Aufarbeitung zeigte in diesem Fall Dysplasieherde.





Prof. Dr. med. Felix Stickel

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Fachbereich Hepatologie, Inselspital Bern felix.stickel@ikp.unibe.ch

Epidemiologie und Pathogenese des HCC

Dritthäufigste Tumormortalitätsursache

Die Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) steigt in Europa und Nordamerika und wird voraussichtlich bis mindestens 2030 weiter zunehmen. Hauptursächlich ist die Zunahme der Zirrhoseinzidenz durch chronische Hepatitis C, Alkoholabusus und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). In unseren Breiten entstehen die meisten HCCs auf dem Boden einer Leberzirrhose, die als wichtigste präkanzeröse Läsion angesehen werden muss. HCCs in nicht-zirrhotischen Lebern sind jedoch durchaus möglich.

Während in sogenannten «Hoch-Inzidenz»-Regionen wie Südostasien und Afrika ein leichter Rückgang der HCC-Inzidenz verzeichnet wird, steigt sie in Regionen mit üblicherweise niedriger Inzidenz wie Europa und Nordamerika. Pro Jahr kommt es weltweit zu mehr als 600.000 Neuerkrankungen, was etwa 5,6% aller bösartigen Tumoren ausmacht. Das HCC ist mittlerweile die am raschesten zunehmende Ursache einer Krebsmortalität, der 5.-häufigste Tumor und die 3.-häufigste Tumormortalitätsursache. Mit einem weiteren Inzidenzanstieg ist zu rechnen, wobei die betroffenen Patienten nicht nur zahlreicher, sondern auch älter sein werden, was die Therapiemöglichkeiten einschränkt (siehe Abbildung).

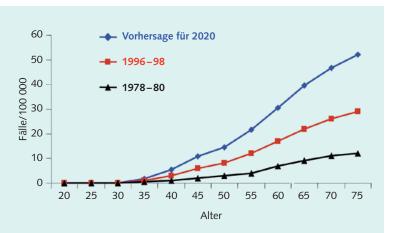


Abb.: Inzidenz und Altersverteilung beim HCC
Die Extrapolation der derzeitigen Inzidenz auf die kommenden Jahre lässt einen deutlichen Anstieg der HCC-Häufigkeit erwarten.

Zirrhose plus Kofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für das HCC in Europa und Nordamerika ist die Leberzirrhose infolge einer chronisch-fibrosierenden Lebererkrankung, wobei nicht alle Leberkrankheiten, die zur Zirrhose führen, gleich stark zum HCC prädisponieren. Besonders hoch ist das Risiko für ein HCC, wenn die Leberzirrhose durch chronische Hepatitis C und B sowie durch eine Hämochromatose bedingt ist, etwas niedriger, wenn Alkohol oder NAFLD zur Zirrhose geführt haben. Sehr niedrig ist das Risiko bei Leberzirrhosen durch autoimmune Hepatitis und primär-biliäre Cholangiopathie (PBC). Aber es existieren Kasuistiken und Fallserien, die klar zeigen, dass die Leberzirrhose zwar eine hinreichende, aber nicht notwendige Präkanzerose ist. In Asien und Afrika spielen chronische Hepatitis B und nutritive Belastung durch Aflatoxin B1 eine grosse Rolle. Eine zunehmende kofaktorielle Rolle bei der Entstehung des HCC spielen Manifestationen des metabolischen Syndroms wie Adipositas und Diabetes mellitus, während Ernährungsfaktoren als Modulatoren des HCC-Risikos in westlichen Ländern eher untergeordnet sind. Allerdings zeigen mehrere Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien eine dosisabhängige Reduktion des HCC-Risikos durch Kaffeegenuss mit dem höchsten Reduktionseffekt um 75% ab 5 Tassen täglich.

Zahlreiche Untersuchungen haben – meist mittels Fallkontrollstudien – eine mögliche Assoziation zwischen dem HCC und bestimmten Genvarianten (Polymorphismen) gesucht. Kandidatengene dieser hypothesengetriebenen Studien waren solche, deren Genprodukte beim Alkoholmetabolismus, bei der antioxidativen Abwehr, Inflammation, Zellproliferation, DNA-Reparatur oder Karzinogendegradation wichtig sind. Die durchgeführten Studien weisen überwiegend kleine Fallzahlen, retrospektives Design, inkomplette Phänotypisierungen und unzureichende multivariate Analysen auf, sodass bisher kein genetischer Marker als gesichert gilt.

Molekulare Mechanismen der HCC-Pathogenese

In der Hepatokarzinogenese sind zahlreiche molekulare Mechanismen verändert, die Hepatomzellen einen Wachstums- und Proliferationsvorteil verschaffen (siehe auch Titelbild). Bei einigen entsteht dabei durch DNA-Sequenzänderung (Mutationen) eine vermehrte Resistenz gegenüber Apoptose, wodurch Tumorzellen vermehrt proliferieren und weniger leicht absterben. Dies ist klassischerweise bei Änderungen des p53-Tumorsuppressorgens der Fall, was bei 20–50% der HCCs zu beobachten ist. In mehr als 60% der Fälle findet man einen Heterozygotie-Verlust im Gen, welches den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (IGFR2) kodiert. Dadurch geht der proliferationshem-

mende Effekt dieses Rezeptors verloren und Hepatomzellen zeigen bei gleichzeitiger Überexpression von IGF2 eine Hyperproliferation. Andere die Zellproliferation hemmende Regulatoren sind der Retinoblastom-(Rb)-Signalweg, welcher in 80% aller HCCs aberrant ist, und eine Überexpression von Gankyrin, welches Rb und p53 inhibiert. Letzteres ist in nahezu allen humanen HCCs nachweisbar. Weitere wichtige molekulare Veränderungen schliessen aberrante Seneszenz (Telomerverkürzung), mutierte Onkogen-(MYC, PI3K/Akt, Pten) und Entwicklungs-Signalwege (Wnt/β-Catenin, Hedgehog, MET) ein. Microarray-Analysen zeigen allerdings, dass die molekularen Veränderungen je nach zugrunde liegender Lebererkrankung unterschiedlich sein können.

(Fortsetzung von Seite 3)

Leberspezifische KM in der MRT

Die MRT bietet im Vergleich zur CT einen deutlich höheren intrinsischen Weichteilkontrast. Neben den klassischen Darstellungen (T1w, T2w) stehen aufgrund technischer Fortschritte heute auch atemangehaltene Sequenzen zur Verfügung, die ebenfalls dynamische Darstellungen ermöglichen. Da hier keine ionisierende Strahlung anfällt, werden neben den nicht-kontrastverstärkten Sequenzen noch die arterielle, portalvenöse und zusätzlich verschiedene Parenchymphasen nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt (siehe Abbildung 2). Diese tragen zur Charakterisierung intrahepatischer Läsionen bei.

Die Frage, ob eine CT und/oder MRT durchgeführt wird, hängt von den individuellen technischen Möglichkeiten und Erfahrungen der jeweiligen Institution ab. In der MRT-Diagnostik gibt es neben den klassischen Gadolinium-Chelaten (GD) auch hepatospezifische Kontrastmittel (KM) wie Ferrumoxide (SPIO, USPIO) und Mangan-Chelate. Diese Substanzen werden per Kurzinfusion verabreicht und verstoffwechselt. In einer anschliessenden MRT-Untersuchung kommt nicht lebereigenes Gewebe bei Verwendung von SPIO/USPIO hyperintens und bei der Verwendung von Mangan hypointens zur Darstellung. In jüngerer Zeit gibt es auch GD-basierte leberspezifische Kontrastmittel (GD-BOPTA, GD-EOB-DTPA), die als Bolus injiziert sowohl die KM-Dynamik wie auch in Spätphasen (10–40 Minuten) die leberspezifische Darstellung ermöglichen.

Schwierig zu differenzieren bleiben diffuse HCCs, die akzentuierte konfluierende Fibroseareale vortäuschen

können. Ebenso schwierig abzugrenzen sind hoch differenzierte HCCs, die auch in der histopathologischen Aufarbeitung normale Leberzellen imitieren können. In jedem Fall erfordert die Komplexität der Grunderkrankung und Erscheinungsform in der Bildgebung eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit am Zentrum, um mit den modernen bildgebenden und therapeutischen Möglichkeiten wissenschaftlich und patientenorientiert handeln zu können.

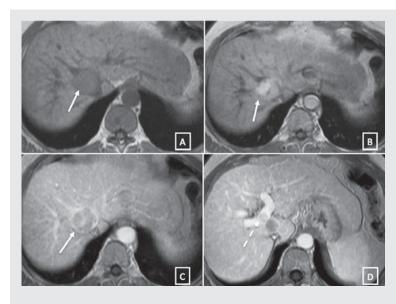


Abb. 2: Dynamische Darstellung eines HCC in der MRT A: nicht kontrastverstärkte Darstellung; B: arterielle Phase mit hypervaskularisierten Tumoranteilen; C: Auswascheffekt (Pfeile); D: Pfortaderteilthrombose durch Tumorinvasion (unterbrochener Pfeil)



Prof. Dr. med. Daniel Candinas

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Fachbereich Chirurgie, Inselspital Bern daniel.candinas@insel.ch

Chirurgie beim HCC: Zwischen Resektion und Transplantation

Grenzen setzen Vorschädigung und systemische HCC-Ausbreitung

Die zum Hepatozellulären Karzinom (HCC) führende Vorschädigung macht die Leber eingeschränkt regenerationsfähig, deshalb ist eine anatomische Resektion meist nicht möglich. Zudem ist die lokale Resektion oft nur ein Zwischenschritt vor der Transplantation. Diese ist langfristig erfolgversprechend, falls das HCC noch keine systemische Ausbreitung erreicht hat.

Wie bei anderen soliden Tumoren des Gastrointestinaltrakts besteht beim HCC mit wenigen Ausnahmen nur nach kompletter Resektion die Aussicht auf langfristige Heilung. Es gibt aber einige biologische Eigenschaften beim HCC, welche die Entscheidung, ob und wie ein Tumor entfernt werden kann, entscheidend beeinflussen.

Verminderte Regenerationsfähigkeit

Ein HCC tritt überwiegend in einer vorgeschädigten Leber auf. Selbst wenn das Lebergewebe auf den ersten Blick normal scheint (radiologisch oder labortechnisch), ergibt eine sorgfältige histologische Aufarbeitung des sog. «gesunden» Lebergewebes in über 90% der Fälle Hinweise auf eine zugrunde liegende Lebererkrankung. Abnormes Leberparenchym, sei es im Kontext einer viralen Infektion, einer toxischen Schädigung oder einer metabolischen Erkrankung, zeigt eine gestörte Leberarchitektur. Damit ist das funktionelle Restgewebe nach einer Resektion in seiner Regenerationsfähigkeit beeinträchtigt. Diese ist aber eine unabdingbare Voraussetzung für die resektive Leberchirurgie. Die Störung der Leberarchitektur ist auch mit einer veränderten Durchblutung vergesellschaftet, was zu einem erhöhten Widerstand und einer portalen Hypertonie führt. Letztere verschlechtert sich nach jeder Resektion, wobei die Kompensationsmöglichkeiten bei einer vorgeschädigten Leber limitiert sind. Die hepatische Durchblutungsstörung beeinträchtigt die Regenerationsfähigkeit der Leber nach Resektion zusätzlich. Aszites, Synthesestörung und bakterielle Translokation aus dem GI-Trakt gefolgt von Immunversagen sind mögliche Folgen.

Multifokalität

Eine tumorbiologische Eigenheit des HCC besteht darin, dass es sich oftmals um ein polyklonales Geschehen handelt: Mehrere Herde innerhalb der vorgeschädigten Leber haben das Potenzial für eine maligne Transformation. Multifokalität ist somit ein inhärentes Problem, welches man regelmässig beim HCC beobachtet. Daraus folgt das Risiko weiterer Karzinomherde in der momentan «gesund» erscheinenden Leber. Diese beiden biologischen Eigenschaften – limitierte Regenerationsfähigkeit bei vorbestehender Grunderkrankung und Polyklonalität – sind bei der Indikationsstellung für chirurgische Verfahren besonders zu beachten.

Lokale Resektion

Wegen der limitierten Regenerationsfähigkeit ist die anatomische Resektion ganzer Leberlappen oft nicht möglich, obwohl dies aus onkologischer Sicht angezeigt wäre. Ein Kompromiss besteht in der atypischen Resektion. Dabei werden gewebeschonend und ohne Beachtung der segmentalen Leberanatomie einzelne Tumorherde mit geringem Sicherheitsabstand lokal entfernt. In Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium ist aber die Morbidität und Mortalität selbst nach lokalen (atypischen) Resektionen stark erhöht. Die resektiven Verfahren (von atypischen Resektionen bis zu anatomischen (Multi-)Segmentresektionen) können somit beim HCC nur limitiert eingesetzt werden. Sie bleiben im Wesentlichen für Fälle reserviert, bei denen nur eine minime Schädigung des Restparenchyms vorliegt oder eine besondere anatomische Lage in einem peripheren Lebersegment eine sichere Resektion zulässt. Ein weiteres Problem liegt darin, dass sich im zurückbelassenen Lebergewebe früher oder später weitere maligne Transformationen ergeben, woraus neue HCC-Herde entstehen. Deshalb ist die erfolgreiche Resektion eines HCC oft nur ein Zwischenschritt auf dem Weg zur langfristigen Heilung.

Transplantation

Die Extremvariante der Leberresektion stellt die Lebertransplantation dar. Bei dieser Operation wird die gesamte erkrankte Leber en bloc entfernt und durch eine Spenderleber ersetzt. Die Transplantation ist bei korrekter Indikationsstellung und zeitgerechter Durchführung das Verfahren, welches eine langfristige Heilungsrate von über 80% erreicht.

Limitierend ist die Tatsache, dass eine Transplantation nur dann erfolgversprechend ist, wenn das HCC keine systemische Ausbreitung erreicht hat. Unter Immunsuppression (nach Transplantation essentiell) zeigen systemisch verteilte HCCs ein explosives Wachstum. Der Übergang von der lokalen Tumorerkrankung zur Systemerkrankung wird durch die vaskuläre Tumorinfiltration markiert. In einzelnen Fällen ist eine Gefässinfiltration bereits in den bildgebenden Verfahren zu sehen (z.B. Tumorverschluss eines Pfortaderastes). Häufig ist jedoch nur am Explantat ein mikroskopischer Gefässeinbruch nachweisbar. Deshalb mussten Surrogatparameter gefunden werden: Tumorgrösse, Anzahl der Tumorknoten und weniger ausgeprägt das Grading deuten mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Gefässinfiltration hin. Am bekanntesten sind die Milano-Kriterien, welche anhand der radiologisch bestimmten Tumorgrösse und Anzahl der Herde mit rund 80% Sicherheit eine Gefässinfiltration und damit eine schlechte Prognose nach Transplantation vorherzusagen vermögen. Auch wenn die Milano-Kriterien heute z.T. relativiert und erweitert worden sind, stellen sie ein robustes Mittel zur Entscheidungsfindung dar. Selbstverständlich reduziert sich die Entscheidung, ob eine Transplantation angezeigt ist, nicht auf das lokale Tumorstadium. Der Allgemeinzustand, Komorbiditäten und die Compliance hinsichtlich einer langfristigen Immunsuppression sind ebenso zu berücksichtigen.

Neben den erwähnten biologischen Limiten spielt in der Realität die knappe Verfügbarkeit von Spenderorganen eine zentrale Rolle. In der Schweiz ist bekanntlich der Mangel an Spenderorganen im Vergleich zu anderen westlichen Ländern besonders ausgeprägt, und die Zuteilungspraxis, die mit dem neuen Transplantationsgesetz vor 3 Jahren eingeführt wurde, erachten wir als mangelhaft, weil der medizinische Nutzen zu wenig gewichtet wird. An unserem Zentrum haben die aktuellen Allokationsregeln zu einer Vervielfachung der Mortalität auf der Warteliste und einer massiven Erhöhung der Kosten für eine Lebertransplantation geführt.

Problematik Biopsie

Das HCC ist eine radiologische Diagnose. Eine Biopsie ist meist unnötig und zudem problematisch. In der Regel interessiert nicht das tumorbefallene, sondern das umgebende Lebergewebe. Durch Tumor-Seeding bei der perkutanen Biopsie kann eine potenziell kurative Situation in eine palliative Konstellation gewandelt werden. Sollte dennoch eine Histologie nötig sein, hat sich die diagnostische Laparoskopie mit laparoskopischer Sonographie durchgesetzt. Dabei können unter Video-Kontrolle Tumor und nicht tumorbefallenes Gewebe biopsiert werden, und die Biopsiestelle wird mit dem Argon-Beamer verödet. Die Exploration der Bauchhöhle gibt zudem Auskunft über eine allfällige peritoneale Tumorbeteiligung. Wir entnehmen bei solchen Eingriffen bis zu einem Dutzend Biopsien diverser Leberteile und können damit «sampling errors» weitgehend ausschliessen. Kurz: wenn Biopsieren, dann richtig und ausgiebig.

Verfahrenswahl

Bei der Wahl des chirurgischen Verfahrens sind eine gute radiologische Evaluation und die Klärung der zugrunde liegenden Lebererkrankung mit Einschätzung der Reservekapazität von entscheidender Bedeutung. Schliesslich muss interdisziplinär festgelegt werden, ob ein kuratives oder ein palliatives Therapiekonzept umgesetzt werden kann. Der abgebildete Entscheidungsbaum zeigt vereinfacht, was die Diskussion beeinflusst. Ist eine Kuration möglich, liegt die Entscheidung zwischen Resektion und Transplantation. Eine Kombination verschiedener Massnahmen inklusive Chemoembolisation und Ablation einzelner Herde, evtl. gefolgt von Resektionen, sind Varianten, die diskutiert werden sollten. Häufig überschneiden sich auch die Einsatzbereiche von Resektion und Lebertransplantation, sodass die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden sorgfältig abzuwägen sind. So bleibt es eine grosse Herausforderung, für jeden Patienten ein optimales und auf seine Umstände zugeschnittenes Therapiekonzept zu entwickeln.

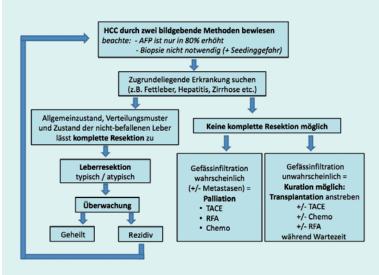


Abb.: Algorithmus zum Therapieentscheid beim HCC

Sprechstunde Hepatozelluläres Karzinom

Vollumfängliche Abklärung zur bestmöglichen Therapie

In der HCC-Sprechstunde der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin erhalten die Patienten eine umfassende Abklärung unter Einbezug von Hepatologen, Chirurgen, diagnostischen und interventionellen Radiologen, Onkologen sowie Radioonkologen. Darauf abgestützt wird ein auf den jeweiligen Patienten abgestimmter Behandlungsvorschlag abgegeben, wobei 6 verschiedene Therapieoptionen allein oder in Kombination zur Auswahl stehen.

In der HCC-Sprechstunde erfahren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom folgende weitreichende Vorteile:

- Die Abklärung für die bestmögliche Therapie erfolgt interdisziplinär durch Hepatologen, Chirurgen, Onkologen, Radiologen sowie Radioonkologen, denn je nach Stadium der Erkrankung sind chirurgische Eingriffe, radiologische Interventionen oder systemische Therapien vordringlich oder kombiniert anzugehen.
- Die Patienten sind nicht nur an Krebs erkrankt, sondern leiden an einer Grunderkrankung wie z.B. Zirrhose, Virushepatitis oder nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH). Mit Vorteil nehmen deshalb die dafür jeweils zuständigen Spezialisten an diesen Patienten die Untersuchungen vor.
- Für die Patienten ist es angenehm, wenn sie die vollumfängliche Abklärung an einem einzigen Termin erhalten.
 Das zeitaufreibende Aufbieten zu verschiedenen Untersuchungen gefolgt von der aufwändigen Koordination unter den behandelnden Ärzten entfällt damit.
- Die bestmögliche Therapie nach vollumfänglicher Abklärung kann im Tumorboard interdisziplinär diskutiert werden.
- Die vorgeschlagene Therapie erfolgt nach dem Prinzip von Best Practice, ermöglicht den Patienten aber ebenso, an Studien mit vielversprechenden neuen Medikamenten teilzunehmen (vgl. Patientenmeinung von Erich Schaub gegenüberliegende Seite).

Hausärzte und Patienten

Die HCC-Sprechstunde hat die Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin speziell eingerichtet für

 Hausärzte: Nach dem Entdecken von Anomalien durch sonographische oder andere radiologische Untersuchungen können Ärzte ihre Patienten genauer auf ein HCC hin abklären bzw. ihre gestellte Diagnose bestätigen lassen oder einen differenzierten Status einholen. Patienten: Nach unklarer Diagnose oder zum Einholen einer Zweitmeinung können sie sich direkt zur HCC-Sprechstunde anmelden.

Der Therapierahmen für HCC-Patienten wird grundsätzlich nach folgenden drei Parametern ausgerichtet: 1. nach dem Volumen und der Lage des Tumors, 2. nach dem Zustand der Leber, z.B. danach, ob bereits eine portale Hypertonie vorhanden ist, und 3. nach dem Allgemeinzustand des Patienten, d.h. nach eventuellen Komorbiditäten.

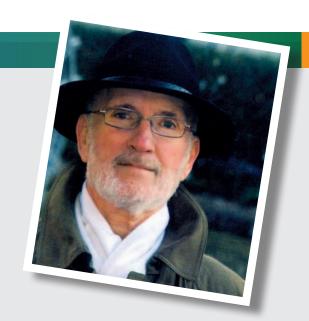
Prinzipiell kommen folgende Therapieoptionen infrage (siehe auch Artikel S. 6/7 und 10/11):

- Resektion für eine fitte Patientin resp. einen fitten Patienten mit einem kleinen Tumor ohne wesentliche portale Hypertonie (kurativ)
- Transplantation für Patienten mit wenigen Komorbiditäten, aber einer stark erkrankten Leber (kurativ)
- Radiofrequenzablation (RFA) bei Patienten mit für eine Resektion ungünstigen Tumoren bis 5 cm Durchmesser und / oder Komorbiditäten
- Perkutane Ethanolinjektion (PEI) bei kleinen HCCs und fehlender chirurgischer Option
- Chemoembolisation (TACE) bei mittlerer Tumorgrösse und perfundierter Pfortader in palliativer Intention oder zur Überbrückung der Wartezeit bei geplanter Transplantation
- Systemische Therapie mit Medikamenten in palliativer oder adjuvanter Absicht.

Die HCC-Sprechstunde will insbesondere auch einen Beitrag zur Früherkennung leisten, damit die Option der Resektion für eine kurative Behandlung möglichst oft zum Zuge kommt. /chr

Erich Schaub - eine Patientenmeinung

«Wesentlicher Beitrag für verträgliche Medikamente»



«Im Juni 2008 wurde mir im Universitätsspital Basel eröffnet, dass ich einen Leberkrebstumor mit einem Durchmesser von 6,5 cm habe, der zudem ungünstig in der Nähe der Pfortader liegt. Deshalb kam eine operative Entfernung nicht infrage. Ohne entsprechende medikamentöse Behandlung hätte ich höchstens noch ein Jahr Überlebenschance, meinte Hepatologe Markus Heim. Als er mir eröffnete, ich könnte bei Jean-François Dufour in Bern im Inselspital an einer Studie mit Sorafenib teilnehmen, sah ich keine Alternative und sagte sofort zu. Die Wirkungen und auch Nebenwirkungen von Medikamenten sind mir bekannt, hatte ich doch beruflich in der Entwicklung von Neuropsychopharmaka gearbeitet. Ich fühle mich in Bern sehr gut behandelt und habe grosses Vertrauen zu Professor Dufour gewonnen. Seit der ersten Konsultation werde ich nun in Bern regelmässig untersucht. Ich hatte in Basel noch zweimal eine Chemoembolisation, und bis jetzt ist der Tumor konstant geblieben. Bevor ich letzten November für eine dreiwöchige Kreuzfahrt nach Brasilien und Argentinien aufbrach, ging ich nach Bern in die Sprechstunde und liess mir für alle Fälle nötige Unterlagen und Rezepte ausstellen. Nur einmal erlitt ich auf der Reise eine Kolik. Womit wir bei den Nebenwirkungen wären. Starke kolikartige Bauchschmerzen suchen mich etwa alle drei Wochen heim, Durchfall habe ich jeden Tag, zwar nicht immer gleich stark, oft aber verbunden mit Schmerzen,

die mich auch nachts aufwachen lassen. Das sind aber Zustände, an die ich mich gewöhnt habe. Ich bin eben voller Optimismus. Das Medikament scheint zu wirken. Dazu habe ich den nötigen Glauben, weil ich aus meiner beruflichen Tätigkeit überzeugt bin, dass klinische Tests an Tier und Menschen wesentlich beitragen, um neue verträgliche Medikamente zu entwickeln. Aufgrund meiner positiven Einstellung bin ich schon in der Öffentlichkeit aufgetreten. Dies brachte mich in Kontakt mit einer Person mit der gleichen Diagnose, die dann aber wegen zu starker Nebenwirkungen das Medikament absetzte und innert drei Wochen verstarb. Ich sehe hier nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang, aber die Bestätigung, dass ich nicht aufhöre mit der Therapie.

Die Diagnose, die ich mit 68 Jahren erhielt, war ein Schock, den ich jedoch mit Galgenhumor überspielt habe. Ich erhalte auch Unterstützung von meiner Lebenspartnerin und guten Kollegen, mit denen ich viel unternehme und die sich immer wieder freuen über meine Kurzgeschichten, die ich schreibe. Es ist paradox, wenn ich nachts wegen Schmerzen nicht schlafen kann, verfasse ich eine lustige Geschichte mit witzigen Dialogen, bringe auch Zynismus hinein und spiele den Satiriker. So und mit meiner positiven Grundeinstellung kann ich die Krankheit irgendwie verarbeiten.»/Aufzeichnung chr

Anmeldung zur HCC-Sprechstunde Mittwoch Nachmittag 13:00–16:00 Uhr

HCC-Sprechstunde Ambulatorium Murtenstrasse 21 3010 Bern

Fax-Nr.: 031 632 88 57 www.viszeral.ch/14772.html Anmeldung schriftlich per Post oder per Fax. Ärzte melden bitte ihre Patienten mit deren Koordinaten inklusive deren Tel./Handy-Nr. an und mit Beilage der klinischen Diagnose sowie radiologischen Bilddokumente; letztere können auch den Patienten mitgegeben werden. Patienten melden sich selbst bitte ebenfalls per Post oder Fax an. Die Antwort mit Aufgebot erfolgt schriftlich (sofern nur Adresse vorhanden) bzw. falls erwünscht telefonisch oder per E-Mail.



Dr. med. Andrea De Gottardi

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Fachbereich Hepatologie, Inselspital Bern andrea.degottardi@ikp.unibe.ch

Nicht-chirurgische Behandlungsoptionen des HCC

Die Therapie der Zukunft ist interdisziplinär und multimodal

Perkutane oder endovaskuläre interventionelle Verfahren sowie medikamentöse Therapien zählen zu den nicht-chirurgischen Behandlungsoptionen beim Hepatozellulären Karzinom (HCC). Sie sind dann indiziert, wenn eine kurative Leberresektion nicht durchgeführt werden kann. Nicht nur die Tumorausdehnung, sondern auch die Leberfunktion und der Performance-Status des Patienten bestimmen, welche Behandlung am besten geeignet ist.

Nicht-chirurgische Therapien werden zur Behandlung von isolierten Lebertumoren wie auch des multifokalen fortgeschrittenen HCC eingesetzt. Sie sind indiziert bei Patienten, bei denen eine kurative Leberresektion nicht möglich ist. Diese Patienten weisen meist eine fortgeschrittene Zirrhose (Stadium Child-Pugh B) und eine ausgeprägte portale Hypertonie (Druckgradient Lebervenen ≥10 mmHg) auf. Auf die Verfahrenswahl haben neben der lokalen Ausdehnung des Tumors auch die Leberfunktion und der Performance-Status des Patienten Einfluss (siehe Tabelle).

Lokal-ablative Interventionen

Eine Tumorablation mittels **perkutaner Ethanolinjektion** (PEI) oder **Radiofrequenzablation** (RFA) eignet sich für Patienten mit einem HCC im Frühstadium, bei denen eine chirurgische Option nicht berücksichtigt werden kann. Beide Verfahren sind perkutan anwendbar und lokal bis zu einer Tumorgrösse von von 3 cm wirksam. Sie verbessern die Lebensqualität der Patienten oft erheblich und können bei Tumorrezidiv wiederholt angewendet werden. Peri- oder postinterventionelle Komplikationen sind selten (<3%).

Bei der RFA wird eine spezielle Ablationssonde mittels Ultraschall, CT oder MRT gezielt in den Tumor eingebracht und das umliegende Gewebe durch einen hochfrequenten Wechselstrom auf 100 °C erhitzt. Dadurch entsteht in einer Zone um bis 6 cm um die Sonde eine Koagulationsnekrose (siehe Abb.1). Durch mehrfache, teilweise überlappende Ablationen ist es in einer einzigen Sitzung möglich, Tumore bis zu 5 cm Durchmesser einschliesslich eines Sicherheitssaumes von 5 mm zu behandeln. Voraussetzung für die Anwendung ist jedoch, dass keine der Leber anliegenden Strukturen gefährdet werden, wie z.B. Magen, Dünndarm oder Kolonflexur, Gallenblase, zentrale Gefässe oder grosse Gallenwege. Um lokale Rezidive oder neu auftretende

Tumoren nicht zu übersehen, sind regelmässige Nachkontrollen mittels CT oder MRT angezeigt. Auch wenn in einzelnen Studien kurative Heilungserfolge beschrieben werden, erreichen die Langzeitergebnisse hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben nicht jene Erfolge der Resektion. Die RFA sollte deshalb speziellen Indikationen vorbehalten bleiben.

Bei der PEI werden kleine Mengen Ethanol, die etwa dem Tumorvolumen entsprechen, mit einer dünnen Injektionsnadel in den Tumor injiziert. Das hochprozentige Ethanol diffundiert innerhalb des Tumors und erzeugt durch Dehydrierung eine umschriebene Koagulationsnekrose. Zusätzlich werden die Tumorzellen durch Thrombose kleiner tumorversorgender Gefässe mit nachfolgender Ischämie geschädigt.

Transarterielle Verfahren

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist ein radiologisch-interventionelles Verfahren zur palliativen Behandlung des HCC bei Patienten, die wegen der Tumorverteilung bzw. -ausdehnung für andere Behandlungsoptio-

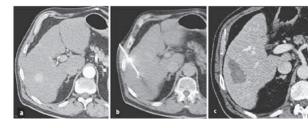


Abb. 1: 70-jähriger Patient, erhöhtes kardiales Risiko, bekannte COPD; (a) etwa 2 cm großes HCC im rechten Leberlappen; (b) CT-gezielte Platzierung einer Schirmelektrode innerhalb des Tumorareals; (c) in der Verlaufkontrolle nach RFA vollständige Ablation des Tumors.



Universitätsklinik für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie Inselspital Bern joachim.kettenbach@insel.ch

nen (Resektion, Ablation) nicht qualifizieren (siehe Abb. 2). Auch Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, können mit einer TACE behandelt werden und so die Wartezeit bis zur Transplantation überbrücken. Die Blutversorgung des HCC erfolgt fast ausschliesslich über Äste der Leberarterie(n). Nach Sondierung der A. hepatica mit einem Katheter, der über die Leistenarterie bis zum Tumor vorgeschoben wird, wird der Tumor radiologisch dargestellt. Anschliessend wird z.B. eine Lösung von Doxorubicinbeladenen Mikrosphären in die Tumorgefässe injiziert und so einerseits die Blutversorgung zum Tumor unterbrochen, andererseits die Tumorzellen durch die lokale Wirkung des Chemotherapeutikums direkt zerstört. Die maximale Doxorubicin-Dosis ist sowohl von der Leberfunktion (Bilirubin< 3-fach über der Norm) als auch von der Auswurfleistung des Herzens (EF>45) abhängig. Für einen optimalen therapeutischen Effekt sind in der Regel mehrere Anwendungen im Abstand von 4–6 Wochen erforderlich. Der Eingriff dauert 30-60 Minuten und erfolgt in Lokalanästhesie. Ein stationärer Aufenthalt von 1-2 Tagen ist empfehlenswert, da so leichte Nebenwirkungen wie lokales Druckgefühl, Übelkeit, erhöhte Temperatur sowie ein passagerer Anstieg der Transaminasen und Entzündungsparameter gut überwacht werden können. Systemische Nebenwirkungen wie z.B. Haarausfall sind nicht zu erwarten.

Systemisch-medikamentöse Therapie

Die Behandlung eines HCC mit extrahepatischen Metastasen oder Thrombose der Pfortader hat seit der Einführung von Sorafenib einen signifikanten Fortschritt erlebt. Dieser orale Multikinasenhemmer blockiert die Proliferation der Tumorzellen und die Bildung neuer Tumorgefässe (siehe auch Artikel S. 12). Multizentrische Studien konnten eine positive Wirkung von Sorafenib auf die Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorbefall nachweisen. Sorafenib wird peroral verabreicht (2 x 400 mg täglich) und verursacht gelegentlich Nebenwirkungen wie Durchfall (gut mit Loperamid behandelbar), seltener Hand-Fuss-Hautreaktionen, Hautausschlag und Haarausdünnung.

Kombinationstherapien

Interdisziplinäre, multimodale, auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Konzepte bestimmen zunehmend die therapeutische Strategie beim HCC. Verschiedene Kombinationstherapien werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien evaluiert:

- Sorafenib als adjuvante Therapie zur HCC-Rezidiv-Prophylaxe (STORM-Studie)
- Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit Doxorubicin in Kombination mit systemischer Applikation von Sorafenib (SASL 25)
- Kombination von Everolimus und TACE mit Doxorubicin bei Patienten mit HCC, welche für eine TACE qualifizieren (SASL 30, SAKK 77/09)
- Sorafenib alleine oder in Kombination mit Everolimus bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC (SASL 29, SAKK 77/08)
- Externe Strahlentherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC (SASL 26, SAKK 77/07)

Die Kombination chirurgischer Verfahren (Resektion, Transplantation) mit lokal-ablativen Techniken (RFA, PEI) sowie die Anwendung neuer Medikamente, die sich gezielt auf den molekularen Mechanismus der HCC-Pathogenese richten, sind vielversprechend, aber auch eine grosse Herausforderung für die nächsten Jahre. Durch Kombination dieser Modalitäten erwarten wir eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate bei der Therapie des HCC.

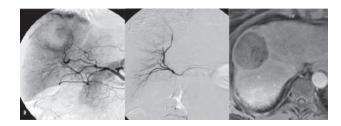


Abb. 2: 65-jähriger Patient mit solitärem Leberzellkarzinom im Segment VIII des rechten Leberlappens. Die selektive Angiographie der Leber vor Chemoembolisation demonstriert einen vor allem im Randbereich stark durchbluteten Tumor (linkes Bild). Nach selektiver Chemoembolisation mit Doxorubicin ist der Tumor vollständig von der Blutversorgung durch die Leberarterien abgeschnitten (mittleres Bild). In einer MR-Verlaufskontrolle stellt sich der 7 cm grosse Tumor vollständig nekrotisch dar (rechtes Bild).

Therapie-Option	Indikationen	Kontraindikationen	Resultate
Radiofrequenzablation (RFA)	1–3 HCC bis 3 cm \emptyset ; >3 cm \emptyset nur in Kombination mit TACE	Kapselnah oder periportal gelegene Tumore, Child C	Verlängerung der Überlebensrate
Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	1–3 HCC bis 2,5 cm Ø	Child C	Verlängerung der Überlebensrate Bis zu 50% Rezidive
Transarterielle Chemo- embolisation (TACE)	Wenn PEI oder RFA nicht möglich	Child C Thrombose der Pfortader	Verlängerung der Überlebensrate
Systemische Therapie	Metastasen Thrombose der Pfortader	Child B-C Performance-Status 3-4	Verlängerung der Überlebensrate



Prof. Dr. med. Jean-François Dufour

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Fachbereich Hepatologie, Inselspital Bern jf.dufour@ikp.unibe.ch

Translationelle Forschung

Neue Kombinationstherapien

Das zurzeit als Wirkstoff gegen das Hepatozelluläre Karzionom (HCC) eingesetzte Sorafenib könnte in Kombination mit Everolimus dank seines antiangiogenen Effekts die Tumorzellen noch stärker im Wachstum hemmen. Nach positiven Ergebnissen im experimentellen Modell an unserer Klinik ist nun eine multizentrische klinische Studie gestartet worden. Dies ist eines von vielen Beispielen für den Nutzen der translationellen Forschung.

«Translationell» ist das neue Schlagwort in der Forschungswelt. Ziel ist es, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung gezielt auszutauschen und im jeweils anderen Forschungsgebiet umzusetzen. Beim HCC geht es insbesondere darum, auf den molekularen Mechanismus der HCC-Pathogenese gerichtete, multimodale Therapien zu entwickeln. Versuche an Tiermodellen können hier die Voraussetzung für neue klinische Studien schaffen. Einer der in der Therapie des HCC verwendeten Wirkstoffe ist Sorafenib. Er hemmt die Raf-Kinase sowie die Kinasen von spezifischen Rezeptoren wie dem VEGF-Rezeptor. Auf diese Weise verhindert er u.a. die Bildung neuer Tumorgefässe. Sorafenib verlängert das Überleben von Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, jedoch dauert der Vorteil durchschnittlich nur einige Monate. Einen anderen Wirkmechanismus zeigt das Rapamycin-Derivat Everolimus: es hemmt mTOR (mammalian Target of Rapamycin) durch

Bildung eines Komplexes. Der mTOR-Signaltransduktionsweg kontrolliert das Wachstum der Zelle in Abhängigkeit von Nährstoffangebot, Wachstumsfaktoren und Energiezustand. Etwa 40 bis 50% der HCCs zeigen eine Aktivierung der mTOR-Signalkaskade und können somit in besonderem Mass durch Everolimus beeinflusst werden.

Klinische Studie mit Sorafenib – Everolimus

Dr. Anne-Christine Piguet, eine Postdoktorandin in unserer Klinik, hat die Kombination Sorafenib – Everolimus in einem experimentellen HCC-Modell getestet. Sie hat dabei herausgefunden, dass mit dieser Kombinationstherapie Tumore deutlich langsamer wachsen und dass das Überleben der Tiere verlängert wurde (siehe Abbildung). Die Wirkungsmechanismen sind ein starker antiangiogener sowie ein antiproliferativer Effekt gegen Tumorzellen und Endothelzellen. In der Schweiz wurde nun eine multizentrische klinische Studie gestartet, welche die Gabe dieser Kombination bei Patienten mit HCC untersucht (SAKK 77/08, SASL 29).

Sorafenib und Leberregeneration

Im Rahmen der STORM-Studie wird Sorafenib nach einer Leberresektion als adjuvante Therapie zur HCC-Rezidiv-Prophylaxe verabreicht. Dementsprechend ist es wichtig, die Wirkung von Sorafenib auf die Leberegeneration zu erforschen. Caroline Hora, eine PhD Studentin, hat Ratten vor oder nach partieller Hepatektomie Sorafenib verabreicht. Die Leberregeneration war interessanterweise kaum reduziert, was ein Hinweis dafür ist, dass dieser Regenerationsprozess redundant ist. Im Unterschied dazu waren die Bauchwandnarben deutlich weniger verheilt. Dies belegt, dass Sorafenib erst nach Narbenverheilung verabreicht werden soll. In Zusammenarbeit mit Prof. Kettenbach testet sie nun die Kombination von Sorafenib mit Radiofrequenzablation in Ratten mit HCC. Die Resultate dieses speziellen Forschungsprojektes sind von Bedeutung, um klinische Studien mit dieser Kombination richtig planen zu können.

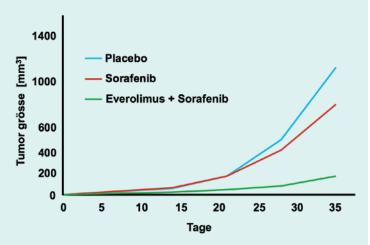


Abb.: Effekt von Sorafenib alleine sowie in Kombination mit Everolimus auf die Tumorgrösse bei Ratten mit HCC Die Tumorgrösse wurde jeweils an verschiedenen Tagen mittels MRT gemessen. Das langsamste Tumorwachstum fand sich bei den Tieren mit Kombinationstherapie.



Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin Fachbereich Hepatologie, Inselspital Bern juerg.reichen@ikp.unibe.ch

Prävention des Hepatozellulären Karzinoms

Impfung als primäre, Screening als sekundäre Prävention

Als primäre Prävention gegen das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) hat sich die Impfung gegen Hepatitis B als wirksam erwiesen; gegen Hepatitis C stehen hingegen Hygienemassnahmen im Vordergrund. Änderungen im Lebensstil zur Vermeidung der Fettleber gehören ebenfalls zu Primärprävention. Screening als sekundäre Prävention ist sinnvoll, weil HCC – früh erkannt – heilbar ist.

Mit der Impfung gegen Hepatitis B steht eine einfache und wirksame Präventionsmöglichkeit des HCC zur Verfügung; in Taiwan hat die Häufigkeit des HCC bei Knaben (aber nicht bei Mädchen) nach Einführung der generalisierten Impfung gegen Hepatitis B deutlich abgenommen. Die Daten bei Erwachsenen sind weniger überzeugend, aber hier ist wahrscheinlich die Beobachtungszeit noch zu kurz. Eine Impfung gegen Hepatitis C wird in den nächsten Jahren nicht eingeführt werden; hier beschränkt sich die Primärprävention auf Hygienemassnahmen. Ein Spitalbesuch als Patient ist in Spanien beispielsweise der grösste Risikofaktor für eine akute Hepatitis C! Genauso wichtig ist die Aufklärung der jungen Leute über die Gefahren des Spritzentausches und die Abgabe von sauberem Einwegmaterial für diejenigen, die das Spritzen nicht lassen können.

Eine weitere Welle von HCCs wird wegen der NASH (nichtalkoholischen Steatohepatitis) Epidemie auf uns zukommen (siehe Artikel S. 4/5). Typischerweise präsentieren sich Patienten mit einem HCC auf der Grundlage einer NASH erst später als Patienten mit Hepatitis B und/oder C und zeigen deshalb eher fortgeschrittene, oft einer Behandlung nicht mehr zugängliche Tumoren. Änderungen im Lebensstil, die zur Verminderung von Übergewicht und der Entwicklung einer Insulinresistenz führen, dürfen folglich als Primärprävention des NASH-assoziierten HCC gelten.

HCC-Screening macht Sinn

Zur sekundären und tertiären Prävention gehören:

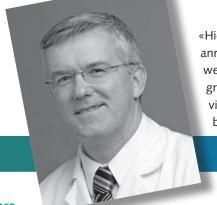
- die Erkennung behandelbarer Leberkrankheiten, die zu einer Zirrhose führen können, und deren Behandlung in einem präzirrhotischen Stadium
- die Erkennung von Patienten mit Zirrhose diese brauchen ein HCC-Screening (in der Regel Ultraschall und Bestimmung von α-Fötoprotein alle 6 Monate)

 allenfalls die Behandlung der Grundkrankheit, die zum HCC geführt hat, beim zirrhotischen Patienten.

Zur Erkennung behandelbarer Erkrankungen gehört die Suche nach Hepatitis B (Bestimmung von HBs-Antigen und anti-HBc) und Hepatitis C (Bestimmung von anti-HCV) bei Risikogruppen. Ein einfaches Mittel zur Unterscheidung zwischen der sehr häufigen und harmlosen Fettleber und NASH existiert (noch) nicht.

Die Erkennung einer Leberzirrhose ist einfach, wenn der Patient eine bekannte Leberkrankheit hat. Nicht-invasive Fibrosemarker wie das Serumhyaluronat, ein Fibroscan und auch die einfache und billige Palpation von Leber und Milz helfen hier weiter. Schwieriger ist es, in der Praxis bei Patienten eine Zirrhose zu erkennen, da die Krankheit oft ausgebrannt ist und die Leberenzyme normal sein können. Die Bestimmung der Serumgallensäuren oder nicht-invasiver Fibrosemarker könnte hier hilfreich sein. Sämtliche nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen ein HCC-Screening wie oben ausgeführt, obschon die Datenlage eher schwach ist. Das HCC ist heilbar, wenn es früh erkannt wird. Deshalb macht das Screening Sinn, v.a. wenn ein kurativer Ansatz (OLT oder Resektion) für den Patienten zur Diskussion steht (siehe Artikel S. 6/7).

Die Behandlung einer Hepatitis B oder C nach Auftreten eines HCC oder beim Vorliegen einer Zirrhose ist zu diskutieren. In verschiedenen Fallserien wurde gezeigt, dass HCCs bei Patienten mit einer Zirrhose noch Jahre nach erfolgreicher Viruselimination auftreten können. Das Screening muss deshalb weitergeführt werden. Bei Patienten mit einer frühen Form einer Zirrhose kann diese histologisch verschwinden (ja – die Zirrhose ist reversibel!), das Risiko eines HCC persistiert jedoch.



«Hier erlebe ich die anregende berufliche Abwechslung, die eben ein grosses Zentrum mit den vielfältigen Krankheitsbildern bietet.»

Dr. med. Stefan Schmid, Leiter Intermediate Care

Ruhender Pol an der Nordfront

Die Sicht aus der verglasten Nordfront des Bettenhochhauses, seinem administrativen Arbeitsplatz der Intermediate-Care-Station, mit Blick auf die Operationssäle des INO und zum Insel-Helikopterlandeplatz kann sinnbildlich für ihn gedeutet werden: Stefan Schmid hält als versierter Chirurg auch bei komplexen Fällen den Überblick und ist an Wochenenden oft für allfällige Transplantationen auf Pikett.

Der Mann ist die Ruhe selbst, fährt es einem bei der ersten Begegnung durch den Kopf. Die grau melierten Haare, der unaufgeregte Blick aus blauen Augen, die zeitlose Brillenfassung aus feinem Metallrahmen, der kräftige Händedruck und die leicht untersetzte Erscheinung im weissen Kittel: So strahlt Spitalfacharzt Stefan Schmid die Ära kompetenter Zuverlässigkeit aus. Und mit dem Berner Seeland-Dialekt unterstreicht er ungespielte Bodenständigkeit. Im Zeitalter extravertierter Medienstars spielt der heute 49-jährige Schmid deren ruhenden Gegenpol, zumal er jede Frage zunächst abwägt, bevor er zur Antwort ansetzt.

Um den komplexen Beruf des Viszeralchirurgen auszuüben, hat er sich im Elternhaus in Lyss von Kindesbeinen an den nötigen Hintergrund angeeignet: die dreidimensionale visuelle Vorstellung sowie das handwerkliche Geschick. Und zwar bei seinem Vater, einem Architekten, der es nicht mit Planen und Zeichnen bewenden liess, sondern auf der Baustelle selbst Hand anlegte, wann immer er konnte. Und der junge Stefan Schmid war dann mit dabei - um samstags und während der Ferien etwas dazu zu verdienen, wie er erklärt.

Der handwerklich Versierte zog jedoch die Medizin, im Besonderen die Chirurgie, der Architektur als die bessere Option vor. Vom Kleinspital Huttwil, wo er sich als junger Arzt die ersten Sporen in Chirurgie, Innere Medizin und Gynäkologie verdiente, wechselte er 1989 ans Inselspital, zunächst in die Neuro-, dann in die Kinderchirurgie und 1993 endgültig zur Viszeralchirurgie. «Seit dieser Zeit habe ich die enormen Fortschritte alle miterlebt», sagt Schmid. Er war dabei, als Lebertransplantationen noch bis zu 14 Stunden in Anspruch nahmen. «Heute können wir bei viel geringerem Blutverlust die Transplantation in nur vier Stunden durchführen, dank neuer Operationstechnik mit der direkten Anbindung der transplantierten Leber an die erhaltene Hohlvene.» Schmid kommt ebenso auf die Laparoskopie und die minimal invasiven Eingriffe zu sprechen, weitere Fortschritte der chirurgischen Technik, die er alle begleitend erlernt und mit eingeführt hat.

Schmids langjährige Treue zum Inselspital mag heute als atypisch gelten, zumindest für die jüngere Generation der Chirurgen, die zur Weiterbildung mehrmals zu den weltweiten Spitzenzentren aufbrechen und mit gezielten Forschungsaufenthalten ihre Laufbahn planen. In der Ferne geforscht hat aber auch Schmid. An der Yale University in New Haven prüfte er 1996/97 während 20 Monaten am Tiermodell die Wirksamkeit neuer Medikamente beim Magenkarzinoid. Eine gute Forschung, sagt Schmid, die er gerne nach der Rückkehr weiterverfolgt hätte. Es kam anders. In den USA kam das fünfte Kind zur Welt. Kaum zuhause hatte er die Alleinerziehung seiner Kinder neben der vollen beruflichen Tätigkeit zu verantworten. Grundlagenforschung neben chirurgischer Tätigkeit lag nicht mehr drin, Hobbys mussten jahrelang hintenanstehen. «Aber ich wollte schon immer viele Kinder», meint Schmid gelassen, und man ahnt, dass er als ruhiger Pol agiert, wenn ihn nach der Hektik im Spital zuhause die drei Söhne und zwei Töchter herausfordern.

Auf die eigene Praxis als Viszeralchirurg hat er verzichtet, denn: «Hier erlebe ich die anregende berufliche Abwechslung, die eben ein grosses Zentrum mit den vielfältigen Krankheitsbildern bietet.» Hier arbeitet er an vorderster Front, wenn sich chirurgische Techniken weiterentwickeln und neue Therapieansätze bei Tumoren eingeführt werden. In klinischen Studien hilft Schmid, neue, schonende Standards bei Operationen zu definieren. So deuten die ersten Resultate einer laufenden Studie darauf hin, dass bei Nierentransplantationen ein kleiner Schnitt von maximal 9 Zentimetern gegenüber dem bisherigen grossen Schnitt die postoperative Erholung verkürzt und zu geringeren Wundschmerzen führt. Langzeitresultate stünden zwar noch aus, doch es zeige sich, dass auch bei kleinerem Zugang die Transplantation sicher ausgeführt werden kann.

Anregend, aufregend – und für viele vielleicht gar störend – im Beruf ist allein schon Schmids administrativer Arbeitsplatz. Das ohrenbetäubende Geknatter eines landenden He-

Vielschichtig übermaltes Leben

Im brasilianischen São Paulo legte die Berner Künstlerin Ruth Burri während eines zehnjährigen Aufenthalts das Fundament für ihre Werke. Ihre Motive wie beispielsweise die Gestalten des Bildes, das zurzeit auf unserer Abteilung im Geschoss H zu sehen ist, bergen ein geheimnisvolles Leben aus übermalten Schichten.

Wegweisend für die heute in Seftigen wohnende Ruth Burri war ihr Wegzug nach São Paulo, wo sie von 1958 bis 1968 lebte und an der Fundação Armando Alvarez Penteado in den freien Ateliers zu arbeiten begann. Als Autodidaktin erprobte sie sich in verschiedenen Techniken, fertigte Holzschnitte, Radierungen, aber auch Skulpturen aus Holz und Beton. Prägend war für sie die Begegnung mit der Künstlerin Sandra Abdalla. Nach ihrer Rückkehr in die Schweiz im Jahre 1968 konnte sie in vielen Ausstellungen im In- und Ausland ihre Werke mit Erfolg ausstellen. Kennzeichnend ist ihre Mischtechnik mit der Verwendung verschiedener Materialien; und auffallend ist ebenso, wie sie aufgetragene Elemente nicht korrigierend aus dem Bild verschwinden lässt, sondern diese Schicht um Schicht in neue Elemente integriert. Ihre Bilder mag sie nicht betiteln. Die überarbeiteten Schichten stellen für sie guasi frühere Leben dar, die sie lieb gewonnen hat und nicht vertuschen will. Und sie fordert die Betrachter auf, in ihre Bilder mit der eigenen Fantasiewelt und Träumen einzutauchen.

Arnalda Paggi, Kunstbeauftrage Inselspital

likopters der Rettungsflugwacht Rega unterbricht zweimal unser Gespräch. Schmid gibt sich gelassen, An- und Abflüge fänden bei guter Wetterlage an schönen Wochenenden bis zu zehn Mal pro Tag statt, meint er achselzuckend. Auch der hohe Konsum von Cola-Zero und Kaffee bringt ihn nicht aus der Ruhe. Und hat er mal frei, so ist Bewegung angesagt: Ausflüge auf dem Motorrad mit Kollege Christian Seiler in die Vogesen zum Beispiel oder Training im Ruderraum fünfmal pro Woche, wenn möglich. Damit während der monotonen Armbewegungen Spannung aufkommt, führt sich Schmid rassige amerikanische TV-Serien wie Dr. House oder 24 - Twenty Four über DVD zu Gemüte.

Seit die Fachbereiche Chirurgie, Hepatologie und Gastroenterologie in der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin als Einheit wirken, hat Schmid als Leiter der



Ruth Burri:

«Meine Malereien haben manchmal sieben Schichten, weil ich – spontanen Eingebungen folgend – ohne weiteres morgen übermalen kann, was mir heute noch richtig erscheint. Dass die überarbeiteten 'früheren Leben' alle noch da sind, macht mir ein Bild lieb.»

Intermediate Care (IMC) internistische Oberärzte zur Seite, um die Patienten ganzheitlich behandeln zu können (vgl. Viszerale Medizin 1/09). Rund um die Uhr werden die aktuellen Blutdruckwerte, die Sauerstoffsättigung des Bluts, die Herztätigkeit sowie die Atmung der Patienten über den Monitor kontrolliert. Die Krankheitsbilder hätten sich verändert, meint Schmid, und die IMC sei die notwendige Einrichtung für eine umfassende Behandlung und den erhöhten Pflegebedarf vor allem betagter Patienten, die nach Eingriffen häufig verwirrt sind: «Unsere älteren Patienten sind heute in der Regel polymorbid und brauchen oft eine längere Erholungszeit nach der Operation.» Aber nicht immer. Sein Gesicht hellt sich auf, als er den Fall einer 90-jährigen Frau anführt, die für die Entfernung einer atembehindernden Schilddrüse gekommen ist, sonst aber geistig vif und körperlich gesund und bisher ohne Medikament ausgekommen sei. /chr

Veranstaltungskalender 2010

Interdisziplinäre Viszerale Chirurgie und Medizin am Inselspital 2010

Inselspital Bern, Hörsaal F Chirurgie, 18:15 bis 20:00 Uhr mit anschliessendem Apéro. Diese Fortbildungsreihe wird durch die Firma Nycomed AG unterstützt.

«Red flags» in Viszeraler Chirurgie und Medizin

6. Mai 2010 Der Grosse Bauch!

Wasser, Luft und anderes im Abdomen: Welche Abklärungen und Behandlungen sind angezeigt und erfolgreich?

- 1. Plötzliches Auftreten von Aszites: Diagnose Dr. med. A. De Gottardi, Oberarzt Hepatologie
- Aszites Diuretika wirken: Behandlung Prof. Dr. med. F. Stickel, Leitender Arzt Hepatologie
 Gas im Darm: Differentialdiagnose und Therapie
- 3. Gas im Darm: Differentialdiagnose und Therapie Dr. med. O. Carstens, Oberarzt Gastroenterologie
- 4. Gas im Bauch: Immer eine Indikation für eine Operation? PD Dr. med. U. Güller, Leitender Arzt Viszeralchirurgie
- Der grosse Tumor: Operation oder eben nicht?
 PD Dr. med. D. Inderbitzin, Leitender Arzt Viszeralchirurgie

10. Juni 2010 Der «stabile» Patient!

Woran erkennen wir dies?

2. September 2010 Gefährliche Ärzte!

Ein heikles, «gefährliches» und doch wichtiges Thema

28. Oktober 2010 **Zurück aus dem Spital!**

Was ist in der Zwischenzeit vorgefallen - wie weiter?

Dezember 2010 9. De Quervain Lesung

Gastroenterologie – Von der Forschung zur Praxis

20. Mai 2010 Inselspital Bern, Kursraum I Kinderklinik, 18:00 bis 20:00 Uhr mit anschliessendem Apéro.

Mit freundlicher Unterstützung: Nycomed AG, Essex Chemie AG, Abbott, Novartis,

24. Juni 2010 UCB und AstraZeneca.

16. September 2010

14. Oktober 2010

25. November 2010

21. Berner Chirurgie Symposium

Inselspital Bern, Auditorium Ettore Rossi, Erdgeschoss Kinderklinik

5. November 2010 **Evidenz und Standards im viszeralchirurgischen Alltag**