

Viszerale Medizin

2/10

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin

→ Kolonkarzinom: Screening, Staging und Chirurgie

→ Langzeitüberleben bei kolorektalen Metastasen



Editorial

Am Kolonkarzinom können wir beispielhaft darlegen, wie der Fortschritt in allen beteiligten Disziplinen dazu führte, dass wir die Vorsorge und Behandlung dieser potenziell unheilbaren Krankheit enorm verbessern konnten. Mittlerweile wissen wir nicht nur, dass es beim Kolon eine Entwicklungssequenz vom Polypen zum malignen Tumor gibt, sondern kennen auch den genauen genetischen Mechanismus immer besser. Zudem lernten wir in den letzten 5 Jahren, dass einige der Polypen, die früher zu den als harmlos eingestuftem hyperplastischen Polypen gezählt wurden, malignes Potential haben – diese können wir nun mit Hilfe histologischer und molekularbiologischer Techniken unterscheiden.

Der lineare Behandlungsalgorithmus mit dem chirurgischen Eingriff nach der radiologischen oder gastroenterologischen Diagnose, gefolgt von Chemo- und Radiotherapie, war lange medizinischer Standard. Die Artikel dieser Ausgabe zeigen nun, dass wir die Situation heute differenzierter einstufen. Als Leserin und Leser erhalten Sie Einblick in die spannenden interdisziplinären Diskussionen unseres wöchentlichen Tumorboards, wo für jeden Patienten die bestmögliche Abklärungs- und Behandlungsoption festgelegt wird. Wir als Ärzte sind froh darüber, dass die medizinische Forschung und Technologie in diesem Bereich wirklichen Fortschritt bringt.
Andrew Macpherson, November 2010

Inhalt

Viszerale Chirurgie und Medizin (VCM)

- 3** Screening auf kolorektales Karzinom
Maria-Anna Ortner
- 4** Staging beim Kolon- und Rektumkarzinom
Beat Gloor
- 5** Hereditäre gastrointestinale Tumoren
Stephan Vorburger
- 8** Chirurgie des kolorektalen Karzinoms
Ueli Güller
- 11** Konzepte medikamentöser Therapie beim kolorektalen Karzinom, Martin Fey
- 14** Radioonkologie beim Rektumkarzinom
Axel Madlung
- 16** Vorgehen bei kolorektalen Metastasen
Daniel Candinas/Guido Beldi

Forschung

- 9** Letter from Zürich – Schliessmuskel- und Darmregeneration mittels Tissue-Engineering,
Lukas Brügger/Roman Inglin

Portrait

- 18** Ueli Güller
Aufs Patientenwohl geschärfter Tunnelblick

Kunst aus der Klinik

- 19** Körbe voll warmen Lichts – Emmanuelle
Monney

Veranstaltungskalender 2010/2011

- 20** Veranstaltungen der Universitätsklinik für
Viszerale Chirurgie und Medizin

Impressum:

Herausgeber: Prof. Dr. med. Jürg Reichen (Hepatology)
Prof. Dr. med. Andrew J. Macpherson (Gastroenterologie)
Prof. Dr. med. Daniel Candinas (Viszeralchirurgie)
Redaktion: Dr. med. Antje Lechleiter, antje.lechleiter@insel.ch
Prof. Dr. med. Ulrich Güller, ulrich.gueller@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 / Leserbrief: 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

Personelles und Auszeichnungen

Herr **Dr. Beat Schnüriger** (Oberarzt Stv) kehrte am 1.6.2010 nach einem 2-jährigen Forschungsaufenthalt an der Trauma Unit des Los Angeles County Medical Center an unsere Klinik zurück.

Herr **Dr. Yves Borbély** (Oberarzt Stv) ist seit dem 1.8.2010 nach einer Rotation am Basler Claraspital wieder an unserer Klinik tätig.

Ebenfalls zurück seit Oktober 2010 ist Oberärztin Frau **Dr. Vanessa Banz**. Sie war zwischenzeitlich als SNF-Stipendiatin am Institute of Biomedical Research an der University of Birmingham (UK) und als Fellow an der Liver Unit am Queen Elizabeth Hospital engagiert.

Herr **PD Dr. Stephan Vorburger** wurde per 1.8.2010 zum Chefarzt in Burgdorf und Leiter des Chirurgischen Departementes des Regionalspitals Emmental AG gewählt. Wir gratulieren herzlich und freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit. Herr Vorburger wird weiterhin für Tumorgenetik konsiliarisch bei uns tätig sein.

Herr **Prof. Dr. Ueli Güller** wurde im Juni 2010 zum assoziierten Professor ernannt. Wir gratulieren herzlich zu dieser akademischen Beförderung. Frau **Dr. Adrienne Zumstein Schmid** (Spezialärztin Innere Medizin und Pneumologie) wurde per 1.10.2010 zur Spitalfachärztin und Leiterin unserer Intermediate Care ernannt.

Herrn **Dr. sc. ETH Markus Geuking** (Oberassistent im Labor von Prof. Dr. Andrew Macpherson) wurde vom Schweizerischen Nationalfonds eine 3-jährige Förderung für seine Forschungstätigkeit im Rahmen des «Ambizione»-Programms zugesprochen. Wir gratulieren herzlich zu diesem Erfolg.

Unsere Klinik war erfolgreich am diesjährigen Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie vertreten, und mehrere unserer Mitarbeiter wurden mit Auszeichnungen geehrt:

- Frau **Dr. Eliane Angst** erhielt den Forschungspreis der Association for Research in Surgery.
- Frau **Dr. Anita Kurmann** gewann den «Felix Largiadèr»-Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Viszeralchirurgie.
- Die Herren **Dres. Markus Trochsler, René Fahrner** und **PD Guido Beldi** gewannen den Poster-Preis.

Publikationen

Renzulli P, Gross T, Schnüriger B, Schoepfer AM, Inderbitzin D, Exadaktylos AK, Hoppe H, Candinas D. Management of blunt injuries to the spleen. Br J Surg. 2010 Nov
Peterhans M, Vom Berg A, Dagon B, Inderbitzin D, Baur C, Candinas D, Weber S. A navigation system for open liver surgery: design, workflow and first clinical applications. Int J Med Robot. 2010 Okt
Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, Kickuth R, Borner M, Candinas D, Saar B. Continuous Administration of Sorafenib in Combination with Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of a Phase I Study. Oncologist. 2010 Okt
Businger A, Stefenelli U, Guller U. Prevalence of burnout among surgical residents and surgeons in Switzerland. Arch Surg. 2010 Okt
Horisberger K, Beldi G, Candinas D. Loop Ileostomy Closure: Comparison of Cost Effectiveness between Suture and Stapler. World J Surg. 2010 Sep
Brügger LE, Beldi G, Beck M, Porta F, Bracht H, Candinas D, Takala J, Jakob SM. Splanchnic vasoregulation after major abdominal surgery in pigs. World J Surg. 2010 Sep

(Fortsetzung auf Seite 15)



Screening auf kolorektales Karzinom

Koloskopie ist Goldstandard trotz Krankenkassenvergütungshandikap

Die Koloskopie ist Goldstandard, da sie als einzige Methode Frühstadien des Kolonkarzinoms verlässlich zu entdecken und so die Karzinominzidenz zu senken vermag. Weil in der Schweiz die obligatorische Krankenkasse die primäre Koloskopie nicht vergütet, gilt eine jährliche nicht-invasive Testung gefolgt von einer Koloskopie bei positivem Testergebnis als zweitbeste Lösung.

Jeder zweite an Kolonkarzinom erkrankte Patient verstirbt an seiner Erkrankung. Invasive und nicht-invasive Screeningmethoden sollen die Mortalität durch Entdeckung und Therapie von Frühstadien senken.

Nicht-invasive Tests nicht verlässlich ...

Mit nicht-invasiven Tests sollen die Kolonkarzinominzidenz und die Mortalität gesenkt, die Compliance der Patienten verbessert sowie Kosten und Arztzeit reduziert werden. Falls frühe Läsionen in hohem Prozentsatz entdeckt würden, wären invasive Tests nur bei Karzinomverdacht notwendig.

Stuhl-Tests: Für den chemischen **Guaiac-basierten fäkal okkulten Bluttest (gFOBT)** ist eine bescheidene Senkung der Mortalität nachgewiesen. Der Test wird durch gewisse Nahrungsmittel verfälscht (z.B. falsch positiv durch Fleisch, falsch negativ durch Vitamin C). Ein weiterer Nachteil ist eine unzureichende Sensitivität (s. Tabelle), insbesondere bei der Suche von Frühstadien. Daher muss der gFOBT jährlich wiederholt werden (je 3 Stuhlproben). Die Akzeptanz in der Bevölkerung ist gering.

Neue **fäkale immunochemische Bluttests (FIT)** beruhen auf dem Nachweis von humanem Hämoglobin, Albumin oder anderen Blutkomponenten mittels spezifischer Antikörper. Sie werden daher von der Diät nicht verfälscht. Bei der Suche nach kolorektalen Karzinomen sind sie spezifischer als der

gFOBT, nicht aber bei deren Vorstufen (s. Tabelle). Es ist nicht bekannt, ob die neuen Tests die Mortalität senken. Die Sensitivität mancher der im Handel angebotenen Tests ist gering.

... oder teuer

Vielversprechend, aber noch nicht genügend untersucht ist der Nachweis von **Tumor-DNA** im Stuhl (s. Tabelle). Nachteilig sind die vergleichsweise hohen Kosten.

Serum-Tests: Abnormale, in die Körperflüssigkeiten sezernierte methylierte Gene, wie z.B. Septin-9, werden als Biomarker verwendet. Schlüssige Studien fehlen zurzeit.

Invasive Tests machen Früherkennung möglich

Sigmoidoskopie: Die Gesamtsterblichkeit wird durch Sigmoidoskopie mit oder ohne gFOBT nicht gesenkt, denn mehr als 30% der fortgeschrittenen Karzinome sind proximal des einsehbaren Sigmas lokalisiert.

Koloskopie: Die Koloskopie erfüllt als einzige Methode die Aufgabe, Frühstadien in ausreichendem Masse zu entdecken sowie Karzinominzidenz und Sterblichkeit zu senken (s. Tabelle). Da zur Erkennung von Läsionen im rechtsseitigen Kolon eine grosse Erfahrung nötig ist, muss für die Qualitätssicherung gesorgt werden. Die primäre Screeningkoloskopie sollte in der Normalbevölkerung alle 10 Jahre, beginnend im Alter von 50 Jahren durchgeführt werden.

| Screening Test | Senkung der Mortalität | Sensitivität bezüglich Kolonkarzinom | Sensitivität bezüglich Adenomen |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Nicht invasiv | | | |
| <i>Stuhl</i> | | | |
| gFOBT | Gering | Genügend | Ungenügend |
| FIT | Nicht untersucht | Genügend | Ungenügend |
| Stuhl-DNA | Nicht untersucht | Gut | Ungenügend |
| <i>Serum</i> | | | |
| Septin-9 | Nicht untersucht | Genügend | Ungenügend |
| Invasiv | | | |
| Sigmoidoskopie | Senkung nur bei Tumoren im Sigma | Sehr gut, aber nur im Sigma | Gut, aber nur im Sigma |
| Koloskopie | Ja | Sehr gut | Sehr gut |

Tabelle: Kolonkarzinom – Screening und Effizienz in klinischen Studien



Staging beim Kolon- und Rektumkarzinom

Endoskopie und Kontrast-CT zur Festlegung des Behandlungsplans

Für Staging-Untersuchungen beim Kolon- und Rektumkarzinom eignet sich die Endoskopie mit Biopsie, ergänzt durch Endosonografie beim Rektumkarzinom und gefolgt von einer abdomino-pelvinen Kontrast-CT für beide Karzinome. Letztere Untersuchung ist insbesondere zur genauen Beurteilung der anatomischen Lage von Lebermetastasen wichtig. Mit diesen Untersuchungen kann in den meisten Fällen ein Behandlungsplan festgelegt werden. Ebenso erhält man so genügend Informationen für die sichere, zielgerichtete Resektion.

Dem präzisen Erfassen des initialen Tumorstadiums, dem Staging, kommt eine grosse Bedeutung zu, da das Kolonkarzinom heute auch beim Vorliegen von Metastasen kurativ behandelt werden kann und die Resektion des Primärtumors nicht mehr zwingend an erster Stelle des Behandlungskonzeptes steht (s. auch Artikel Seite 16/17). Zur Beurteilung der lokalen und systemischen Ausdehnung (TNM-Stadium) stehen mit Sonografie, CT, MR, Endosonografie, PET-CT und diagnostischer Laparoskopie mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, die je nach Situation gezielt einzusetzen sind (s. Tabelle).

Bei etwa 20–25% aller Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom liegen bei Diagnosestellung (synchrone) Metastasen vor. Im Verlaufe der Erkrankung entstehen bei 30–60% der Patienten (metachrone) Leber- und bei rund 15% Lungenmetastasen. Ob für den Nachweis von Lebermetastasen primär eine Sonografie oder eine CT zum Einsatz kommen soll, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Auch für die Suche nach Lungenmetastasen gibt es keinen Konsens bezüglich Einsatz von konventionellem Thoraxbild und CT.

Ginge es nur darum, die Frage «Metastasen ja oder nein» zu beantworten, würden eine Leber-sonografie und ein Thoraxbild in 2 Ebenen durchaus genügen, um bei deren Fehlen die Resektion des Primärtumors ohne weiteren Verzug anzugehen. Allerdings fehlen dann Informationen darüber, ob der Primärtumor benachbarte Organe infiltriert hat oder ob peritoneale Knoten vorliegen, also Informationen, die das Behandlungskonzept im Allgemeinen und die chirurgische Taktik im Speziellen wesentlich beeinflussen können. Auch muss bei allen Patienten mit fraglichem oder positivem Sonografiebefund zur genaueren Beurteilung der anatomischen Lage der Lebermetastasen eine Kontrast-CT nachgeschaltet werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Sensitivität zur Entdeckung von Lebermetastasen bei der Sonografie nur bei ca. 60% liegt. Aus diesen Gründen wird in vielen Zentren – auch an der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin – die Sonografie (Kosten rund CHF 220) übersprungen und gleich eine abdomino-pelvine Kontrast-CT durchgeführt (Kosten rund CHF 980). Analog wird für die Suche nach Lungenmetastasen zunehmend primär die CT eingesetzt. Damit erhält man entscheidend mehr Informationen, die wesentlich sind, um das interdiszi-

| Fragestellung | Geeignete Untersuchung | Alternative Untersuchung |
|--|--|---------------------------|
| Endoluminale Ausdehnung | Endoskopie | Virtuelle Koloskopie (CT) |
| T-Stadium beim Rektumkarzinom (Sphinkterinfiltration, zirkumferentielle Ausdehnung im distalen Rektum) | Endosonografie | MR |
| N-Stadium beim Kolonkarzinom | Hat beim Kolonkarzinom keinen direkten Einfluss auf den Behandlungsplan und muss nicht speziell gesucht werden; die Information ist aus dem CT erhältlich. | |
| N-Stadium beim Rektumkarzinom | Endosonografie | MR |
| M-Stadium: | | |
| Lebermetastasen | CT | 1. MR 2. Sonografie |
| Lungenmetastasen | CT | Thoraxbild in 2 Ebenen |
| Peritoneale Aussaat, Infiltration in benachbarte Strukturen | CT | Laparoskopie, PET-CT |

Tabelle: Staging-geeignete Untersuchungstechniken in Abhängigkeit der Fragestellung beim Kolon- und Rektumkarzinom



Hereditäre gastrointestinale Tumoren

Familienanamnese relevant zur Erkennung erblicher Karzinome

Die familiäre Prädisposition bei kolorektalen Karzinomen liegt zwischen 20 und 30%. Autosomal dominant erbliche kolorektale Karzinome kommen in 5–10% vor, dazu zählen das HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) und die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP). Da nicht bei allen die genetische Veränderung klinisch manifest wird, ist eine exakte Familienanamnese essentiell.

Für Ärzte, die Patienten mit kolorektalem Karzinom betreuen, ist v.a. das Erkennen einer möglichen hereditären Komponente anhand einer exakten Familienanamnese relevant. Während sich die genetischen Veränderungen, die eine Polyposis verursachen, quasi von selbst «verraten», muss bei den abgeschwächten Formen aktiv daran gedacht und gesucht werden. Dieses aktive Suchen ist ganz besonders bei der z.Zt. häufigsten Form hereditärer Kolonkarzinome, dem HNPCC, von immantener Wichtigkeit. In der Folge werden vier häufiger auftretende Kolonkarzinome mit genetisch bekannter Mutation vorgestellt.

Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP)

Die FAP umfasst etwa 1% aller kolorektalen Karzinomkrankungen mit einer Häufigkeit von ca. 1:10 000 in unserer Bevölkerung. Bei etwa 75% der betroffenen Familien lässt sich eine positive Familienanamnese erheben; die übrigen Erkrankungsfälle werden durch neu aufgetretene genetische Veränderungen verursacht. Personen mit einer

genetischen Prädisposition für eine FAP zeigen ein praktisch 100%iges Erkrankungsrisiko. Klinisch imponiert die Erkrankung durch das Auftreten multipler (>100) kolorektaler Adenome, insbesondere im distalen Dickdarmbereich. Häufig treten zusätzliche Neoplasien mit erhöhtem Karzinomrisiko auf, v.a. im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes (Adenome im Magen, im Duodenum, an der Papilla Vateri). Zudem werden oft Anomalien gefunden wie z.B. Zahn-/Kieferanomalien, Osteome, Epidermoidzysten und Desmoide. Etwa 80% der FAP-Patienten weisen eine charakteristische Pigmentanomalie der Retina auf. Molekulargenetisch lässt sich eine Mutation des APC-Gens auf Chromosom 5 feststellen.

Neben der klassischen FAP gibt es Varianten dieses Krankheitsbildes (Gardner-Syndrom, Turcot-Syndrom, attenuierte FAP), die sich von der klassischen FAP in der Anzahl und

(Fortsetzung auf Seite 6 und 7)

(Fortsetzung von Seite 4)

plinäre Behandlungskonzept und die Details des chirurgischen Eingriffes festlegen zu können.

Bei zu hohem Risiko einer Kontrast-CT wegen eingeschränkter Nierenfunktion ist die MR-Untersuchung bei der Suche nach Lebermetastasen eine gute Alternative trotz der möglichen Nephrotoxizität, die auch diese Untersuchung mit sich bringt.

Liegt ein Ileus vor, muss dieser rasch entlastet werden, wozu je nach Zustand des Patienten und Lage des Tumors folgende Möglichkeiten zur Auswahl stehen:

- Doppelläufige Stomaanlage und Belassen des Primärtumors in situ

- Onkologische Resektion des Tumor-tragenden Darmabschnittes mit oder ohne direkte Wiederherstellung der Darmkontinuität
- Temporäres Wiederherstellen der Passage mittels endoluminaler Stenteinlage

Bei diesen Patienten beschränkt sich das Staging in der Regel auf die Durchführung einer präoperativen CT.

Als Staging-Untersuchungen der Wahl beim Kolon- und Rektumkarzinom dürfen zusammenfassend die Endoskopie mit Biopsie gefolgt von einer abdomino-pelvinen Kontrast-CT angesehen werden. Damit kann in der Mehrzahl der Fälle ein Behandlungsplan festgelegt werden, und es stehen genügend Informationen für die sichere, zielgerichtete Durchführung einer Resektion zur Verfügung.

Lokalisation der Adenome sowie den extrakolonischen Manifestationen unterscheiden.

Familiäre Juvenile Polyposis

Bei Darm-Polypen des Kindesalters handelt es sich zu über 90% um sog. solitäre juvenile Polypen, die zu den hamartomatösen Polypen gehören. Bei einem kleinen Teil der Patienten entwickeln sich die Polypen jedoch als Symptom eines autosomal dominant erblichen Syndroms, bekannt als Familiäre Juvenile Polyposis. Dieses Krankheitsbild tritt nur in 20–50% in familiärer Form auf, was einerseits durch eine vermutlich hohe Rate an Neumutationen und andererseits durch die starke Variabilität des Krankheitsbildes erklärt wird. Die Polypen finden sich überwiegend im Kolorektum, sind an der Oberfläche oft entzündlich erodiert und weniger klar strukturiert als die Polypen des Peutz-Jeghers-Syndroms. Die klinische Diagnose dieser Erkrankung ist wahrscheinlich, wenn entweder mind. fünf juvenile Polypen bei einem Patienten vorliegen oder wenn bei Vorliegen von nur einem Polypen noch weitere Familienmitglieder mit juveniler Polyposis bekannt sind. Klinisch stehen bei den Patienten eine chronische gastrointestinale Blutung mit Anämie und Hypoproteinämie sowie eine damit verbundene Entwicklungsverzögerung im Vordergrund. Ursache der juvenilen Polyposis können Mutationen im SMAD4- oder im BMPR1A-Gen sein. Patienten mit Familiärer Juveniler Polyposis haben ohne Behandlung ein Risiko von 20–60%, bis zu ihrem 60. Lebensjahr an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für Magen- und Duodenalkarzinome.

Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)

Patienten mit diesem seltenen Polyposis-Syndrom fallen häufig bereits in den ersten Lebensjahren durch typische Pigmentflecken auf den Lippen, der Mundschleimhaut und perioral auf. Leitsymptom des PJS sind hamartomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt: 70–90% der Patienten entwickeln Polypen im Dünndarm, wo sie durch Invagination des polypentragenden Darmabschnittes zu kolikartigen Schmerzanfällen bis hin zu einem Ileus und damit zu den Symptomen eines akuten Abdomens führen können. Polypen treten auch häufig im Dickdarm und Magen auf. Durch ihre Größe werden die Polypen meist in der ersten oder zweiten Lebensdekade symptomatisch. Die Diagnose kann als gesichert gelten, wenn typische Pigmentierungen und Hamartome gemeinsam auftreten oder wenn Hamartome und/oder typische Pigmentierungen bei positiver Familienanamnese auftreten. Ein weiterer charakteristischer Befund ist das Auftreten von Keimleistentumoren, die hormonell aktiv sein können. Das PJS wird autosomal dominant vererbt. Bei etwa 60% der Patienten mit PJS wurde

eine Keimbahnmutation in dem auf Chromosom 19p lokalisierten STK11-Gen nachgewiesen. PJS-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa 15-fach erhöhtes allgemeines Krebsrisiko; bis zum 65. Lebensjahr entwickeln etwa 90% der Patienten einen bösartigen Tumor. Sie haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für bösartige Tumoren von Mamma, Pankreas, Dünndarm, Lunge, Uterus und Ovarien. Präventive Untersuchungen werden für nachgewiesene Mutationsträger einer STK11-Mutation, Risikopersonen aus PJS-Familien (mit unbekanntem Mutationsstatus) sowie PJS-Patienten (unabhängig vom Mutationsstatus) empfohlen und sollten insbesondere auch extraintestinale Tumorerkrankungen berücksichtigen. Wie bei allen FAP-verwandten Krankheiten muss ein polypenfreier Gastrointestinaltrakt angestrebt werden, d.h. dass bei Nachweis von Polypen eine prophylaktische Entfernung, ggf. operativ, erfolgen sollte.

Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

Das HNPCC (Lynch-Syndrom) stellt mit 5–7% der Kolon- und Rektumkarzinome die häufigste Entität der autosomal dominant vererbten Dickdarmkrebskrankungen dar. Hier kann die Diagnose nicht schon aufgrund klinischer Befunde gestellt werden; erst der Verdacht aus dem Vorliegen mehrerer Karzinome in der Familie und dem jungen Erkrankungsalter (mittleres Alter bei Diagnose 45 Jahre) veranlasst zu weiterführender Diagnostik. Die Tumorlokalisierung ist bevorzugt im rechten Hemikolon; es handelt sich häufig um muzinöse/siegelringzellige Adenokarzinome mit entzündlicher Infiltration. Vielfach treten synchrone/metachrone Zweitkarzinome kolorektal auf. Zudem finden sich gehäuft extrakolonische Tumormanifestationen (Endometrium, Dünndarm, ableitende Harnwege, Magen, hepatobiliäres System, Ovar, Hirn, Haut). Finden sich diese Kriterien, muss der Verdacht auf HNPCC mit speziellen molekulargenetischen Untersuchungen überprüft werden. Es handelt sich um Keimbahnmutationen von sog. Mismatch Repair (MMR-)Genen; bisher wurden 5 Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2) identifiziert. Nachgewiesen wird die fehlerhafte DNA-Reparatur in der Tumorzelle, die sich in einer Instabilität der DNA widerspiegelt (Mikrosatelliteninstabilität). Heute ebenso beliebt und billiger ist die immunhistochemische Suche nach einem Ausfall des Reparatur-Proteins, für das die MMR-Gene codieren. Für die Praxis ist es ausgesprochen wichtig zu realisieren, dass bei HNPCC nicht nur das Kolon betroffen ist. Fast gleich häufig treten Endometrium-Karzinome auf, weshalb bei jungen Frauen mit diesem Tumor unbedingt an das HNPCC gedacht werden muss. Das Risiko, an Ma-

gen- und Ovarial-Karzinomen zu erkranken, ist 2–3fach erhöht (5–10%), während Ureter-/Nierenbecken-Karzinome, Dünndarm- und ZNS-Tumore im Bereich von 1–4% auftreten. Sowohl die Indexperson als auch Verwandte, bei denen die MMR-Gen-Mutation nachgewiesen wurde, sollten in ein spezielles Krebsfrüherkennungsprogramm integriert werden. Auch wenn dadurch die Entstehung eines Karzinoms nicht immer verhindert werden kann, so werden diese doch in Frühstadien entdeckt und können oft kurativ angegangen werden.

Zu beachten bei hereditären Tumoren

Der humangenetischen Beratung und der prädiktiven Diagnostik von Anlageträgern kommt eine besondere Bedeutung zu. Die umfassende Betreuung der Patienten und der gesunden Risikopersonen erfordert eine enge Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete Gastroenterologie, Chirurgie, Humangenetik, Pathologie und dem betreuenden Hausarzt. Die Vorsorgeuntersuchungen sollten idealerweise von immer den gleichen Spezialisten durchgeführt werden. Dies verhindert, dass die (vorwiegend gastroenterologischen) Untersuchungen unregelmässig gemacht oder gar vergessen werden. Dabei wäre eine entsprechende Kompetenz der Vorsorger auf dem Gebiet der hereditären Tumoren wünschenswert. Die klinische und humangenetische Beratung und die sich daraus ergebenden Vor- und Nachsorgemaßnahmen sind etablierte ärztliche Leistungen, die den Krankenkassen in Rechnung gestellt werden können. Die Kosten für die immunhistochemische Abklä-

rung der Resektions-Präparate werden im Rahmen der pathologischen Weiterverarbeitung abgerechnet.

In der Region Bern haben sich Spezialisten auf dem Gebiet der hereditären Gastrointestinalen Tumoren zu einer interdisziplinären Gruppe (hGIT-Gruppe) zusammengeschlossen, um die Beratung, Erfassung und Vorsorgeuntersuchungen zu verbessern. Hier können auch weitergehende Informationen angefragt und Beratung zu einzelnen Fällen erhalten werden.

hGIT-Gruppe

PD Dr. med. Stephan Vorburger

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital Bern
resp. Regionalspital Emmental
Chirurgie Burgdorf
Tel: 034 421 2202, stephan.vorburger@rs-e.ch

Genetische Beratung

Genetisch-onkologische Sprechstunde

Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital Bern, CH-3010 Bern
Tel: 031 632 43 70 oder 031 632 16 60,
Fax: 031 832 41 19, manuela.rabaglio@insel.ch
Zentrum für Labormedizin
Abteilung für Molekularbiologie
Kantonsspital Aarau, CH-5000 Aarau
Tel: 062 838 57 25, benno.roethlisberger@ksa.ch

| Erkrankung | Erbgang | Charakteristika | Genetik |
|---|--|--|---|
| Klinisch erkennbare Stigmata | | | |
| Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) | autosomal dominant | (>100) Adenome kolorektal; häufig zusätzliche Neoplasien mit erhöhtem Karzinomrisiko (Adenome im Magen, im Duodenum, an der Papilla Vateri); gehäuft Anomalien; charakteristisch: Pigmentanomalie der Retina | Mutation des APC-Gens (Chromosom 5) |
| Familiäre Juvenile Polyposis | autosomal dominant, viele Neumutationen, starke Variabilität | Darm-Polypen im Kindesalter, überwiegend im Kolorektum, an der Oberfläche oft entzündlich erodiert; mögliche Entwicklungsverzögerung aufgrund Anämie/Hypoproteinämie | Mutation des SMAD4- oder BMPR1A-Gens |
| Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) | autosomal dominant | hamartomatöse Polypen im Gastrointestinaltrakt; häufig Invaginationen; oft zusätzlich Keimleistentumore; typisch: Pigmentflecken Lippen, Mundschleimhaut und perioral | Keimbahnmutation des STK11-Gens (Chromosom 19p) |
| Klinisch nicht manifest | | | |
| Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch-Syndrom) | autosomal dominant | zur Diagnosestellung: Bethesda-/Amsterdam-Kriterien; vielfach synchrone/metachrone Zweitkarzinome kolorektal; gehäuft extrakolonische Tumormanifestationen (Endometrium-Karzinom!) | Keimbahnmutationen von sog. Mismatch Repair (MMR-) Genen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2) |

Tabelle: Kolorektale Karzinome mit familiärer Prädisposition



Chirurgie des kolorektalen Karzinoms

Möglichkeiten und Grenzen der laparoskopischen Chirurgie

Die laparoskopische Chirurgie bringt beim kolorektalen Karzinom gegenüber dem offenen Eingriff relevante Vorteile wie weniger postoperative Schmerzen, kürzeren Spitalaufenthalt, schnelleres Einsetzen der Darmtätigkeit sowie geringeres Risiko für Narbenhernien und Adhäsionen. Die wichtigsten Gütekriterien sowohl für Patienten mit kolorektalem Karzinom als auch für den Chirurgen sind jedoch das rezidivfreie sowie das Gesamt-Überleben.

Seit der ersten erfolgreichen laparoskopischen Kolonresektion 1991 durch Dres. Fowler und White hat die laparoskopische kolorektale Chirurgie einen enormen und raschen Aufschwung erlebt. Die minimalinvasive Technik hat diverse nachgewiesene Vorteile: weniger Schmerzen, schnelleres Ingangkommen der Darmtätigkeit, kürzerer Krankenhausaufenthalt, geringeres Risiko einer Narbenhernie und weniger intraabdominale Adhäsionsbildung.

Laparoskopie versus offene Chirurgie beim Kolonkarzinom

In den Pionierjahren der Laparoskopie wurde die minimalinvasive Technik oft als zu risikoreich für Patienten beurteilt. Viele Chirurgen waren überzeugt, dass die laparoskopische Resektion von kolorektalen Karzinomen mit schlechterem rezidivfreien und Gesamt-Überleben assoziiert sei. Diese Ängste wurden gespeist durch einige wenige Fallbeschreibungen über das Auftreten von Metastasen an den Trokareinstichstellen. In den vergangenen Jahren haben jedoch verschiedene grosse, teils multizentrische randomisierte Studien aus den USA, Asien und Europa die laparoskopische mit der offenen Methode beim Kolonkarzinom mit Langzeitbeobachtung verglichen. Diese Studien – mittlerweile auch in methodisch sauberen Meta-Analysen zusammengefasst – haben höchste wissenschaftliche Evidenz (Level 1) erbracht, dass die laparoskopische der offenen Kolonchirurgie ebenbürtig ist bezüglich rezidivfreiem und Gesamt-Überleben. Auch die Befürchtung von Trokarmetastasen erwies sich retrospektiv als unberechtigt. Zusätzlich zu gleichwertigen onkologischen Ergebnissen war die laparoskopische Chirurgie in den meisten Studien jedoch mit verschiedenen Vorteilen assoziiert: zum Beispiel mit weniger postoperativen Schmerzen, einem kürzeren Spitalaufenthalt, einem schnelleren Ingangkommen der Darmtätigkeit und einem geringeren Risiko für Narbenhernien und Adhäsionen.

Laparoskopie versus offene Chirurgie beim Rektumkarzinom

Die Frage, ob ein Rektumkarzinom offen oder laparoskopisch operiert werden soll, ist schwieriger zu beantworten als beim Kolonkarzinom. Hier ist die Evidenzlage weniger klar. Zudem sind bei der Wahl der chirurgischen Methode einige Faktoren zu beachten: die Distanz des Karzinoms von der Anokutanlinie (dabei sind die tiefsitzenden Karzinome im Allgemeinen schwieriger laparoskopisch zu resektieren als solche im oberen Rektumdrittel), die Ausdehnung des Karzinoms, der Habitus des Patienten und nicht zuletzt die chirurgische Expertise des Operateurs.

Bei einem sehr tief sitzenden Rektumkarzinom ist es häufig schwierig, das Rektum unterhalb des Tumors mit genügendem Sicherheitsabstand mit dem Klammernahtgerät (Stapler) zu durchtrennen. Insbesondere bei männlichen Patienten mit engem Becken kann dies eine spezielle Herausforderung darstellen. Dabei ist selbst der erfahrene minimalinvasive Chirurg limitiert durch die aktuell auf dem Markt existierenden, noch nicht optimalen Endo-Stapler, welche sich oft nicht ideal in das kleine Becken einführen lassen. Falls das Rektumkarzinom in umgebende Organe (z.B. Blase oder Prostata) einwächst, sollte von einer laparoskopischen Resektion abgesehen werden. Oberste Priorität in der chirurgischen Onkologie hat die komplette (RO) Resektion des Karzinoms, was nachgewiesenermassen in einem besseren Gesamt- und rezidivfreien Überleben resultiert. Weiter muss eine adäquate Lymphadenektomie durchgeführt werden: Für ein korrektes Staging benötigt der Pathologe mindestens 12 Lymphknoten. Diesbezüglich dürfen keine Kompromisse gemacht werden.

(Fortsetzung auf Seite 9)



Letter from Zürich

Schliessmuskel- und Darmregeneration mittels Tissue Engineering

Erste ermutigende Resultate zur Schliessmuskel- und Darmregeneration mittels Tissue Engineering und Stammzellentherapie zeigen sich in Vorversuchen und werden nun in Tierversuchen weiter erprobt. Einzelne Schritte auf diesem Weg sind die Anwendung von Vorläuferzellen, die auf einer Biomatrix zu parallel ausgerichteten Muskelzellen heranwachsen, und die Evaluation spezieller Materialien, die die Sauerstoffversorgung und damit potenziell das Wachstum des Zuchtgewebes verbessern können.

Etwa 10–15% der erwachsenen Bevölkerung leiden an einer Stuhlinkontinenz oder einem obstruktiven Defäkationssyndrom, meist als Folge von Geburtstraumata, von degenerativen Veränderungen im Alter oder von chirurgischen Eingriffen. Insbesondere onkologische Operationen führen aufgrund (neo)adjuvanter Therapiekonzepte und sphinktererhaltender Techniken zu erhöhten Stuhlinkontinenzraten. In Europa und den USA ist zudem pro Jahr bei etwa 30 000 Rektumkarzinom-Patienten eine totale Resektion mit definitiver Stomaanlage nötig.

Die Züchtung von künstlichem Gewebe (Tissue Engineering) und die Stammzellentherapie eröffnen neue Optionen für die Behandlung funktioneller Beckenbodenstörungen bzw. die Wiederherstellung einer kontinenten, perinealen Darmkontinuität nach Rektumamputation. Basierend auf diesen Technologien möchten wir unserer Vision eines gezüchteten, funktionellen, integrierbaren Kontinenzorgans in verschiedenen Teilprojekten näher kommen.

(Fortsetzung auf Seite 10)

(Fortsetzung von Seite 8)

Adipositas keine Kontraindikation für die Laparoskopie

Oft werde ich gefragt, ob denn die minimalinvasive Technik auch bei übergewichtigen Patienten mit kolorektalem Karzinom angewendet werden soll. Meines Erachtens ist die Adipositas keine Kontraindikation für die Laparoskopie, im Gegenteil: Adipöse Patienten profitieren oft am meisten von einer laparoskopischen Resektion, da damit die mit einer grossen medianen Laparotomie assoziierten Komplikationen (z.B. postoperative Wundinfekte, Narbenhernien, Platzbauch) vermieden werden können.

In diesem Kontext muss festgehalten werden, dass ein guter laparoskopischer Chirurg jener ist, welcher die laparoskopische respektive die offen konventionelle Methode selektiv bei den «richtigen» Patienten anwendet. Ein Chirurg, der jede Tumorsektion laparoskopisch durchführen will, handelt häufig nicht patientengerecht. Zudem ist ein Umstieg von der laparoskopisch begonnenen auf eine offene Methode keinesfalls als Niederlage oder Komplikation zu werten. Sollten gewisse Umstände, z.B. ausgedehnte Adhäsionen oder eine auf der präoperativen Bildgebung nicht erkannte Infiltration des Karzinoms in ein anderes Organ,

eine Konversion zur Laparotomie notwendig machen, gilt es jedoch, diese Entscheidung möglichst frühzeitig und präemptiv zu treffen, um die Gesamtdauer des Eingriffs für den Patienten so kurz wie möglich zu halten. Dies ist für den Patienten und das Operationsteam vorteilhafter, als einen Strategiewechsel erst nach mehreren Stunden erschwerter laparoskopischer Präparation oder aber reaktiv zum Beispiel wegen einer nicht kontrollierbaren Blutung oder einer Darmverletzung vorzunehmen.

Zusammengefasst weist die laparoskopische Chirurgie beim kolorektalen Karzinom relevante Vorteile gegenüber der offenen Methode auf. Diese sind: weniger postoperative Schmerzen, rascheres Ingangkommen der Darmtätigkeit, kürzerer Spitalaufenthalt und geringeres Risiko für Narbenhernien und Adhäsionen. Die wichtigsten Qualitätsmerkmale der kolorektalen Karzinomchirurgie sind jedoch die komplette Entfernung des Tumors (RO Resektion) sowie die adäquate Lymphadenektomie. Falls diese Ziele bei einem Patienten besser mit einer konventionellen Laparotomie als laparoskopisch erreicht werden können, sollte ein offener Zugang gewählt werden.

Künstlicher Analsphinkter

Am Kleintiermodell studieren wir die Regeneration geschädigter Schliessmuskeln mittels in den Analsphinkter injizierter, vorgängig aus Eigengewebe kultivierter Muskelvorläuferzellen (MPCs), auch Satellitenzellen genannt. Neben der histologischen und immunhistochemischen Charakterisierung der gezüchteten Muskelzellen wird deren Funktion in vivo beurteilt. In einer zweiten tierexperimentellen Studie untersuchen wir Histologie und Funktionalität eines vollständigen, vor der Implantation künstlich gezüchteten Muskelrings, bestehend aus einer Biomaterial-Matrix aus Polyglykolsäure (PLGA), beimpft mit MPCs. Wir konnten im Vorversuch zeigen, dass die Muskelzellen entlang ausgerichteter Matrix-Fasern wachsen, was die Grundvoraussetzung für eine koordinierte Muskelkontraktion ist (s. Abbildung 1).

Künstlicher Dickdarm und Sauerstoffproduzierendes Nahtmaterial

Sogenannte «Composite Biomaterials», die aus einer dezellularisierten Basalmembran und einer darauf aufgetragenen Schicht aus PLGA-Fasern bestehen, kommen für die Züchtung einer künstlichen Darmwand in Frage. Die Literatur zeigt, dass der Einbau von Fremdmaterial in die Darmwand – vermutlich wegen der Darmflora – mit Komplikationen wie Leckage, Peritonitis und Strikturen vergesellschaftet sein kann. Wir implantieren deshalb das Composite Biomaterial in den Darm von axenen (völlig keimfreien) Mäusen und beobachten dessen Einheilung. Durch Besiedelung des Biomaterials mit glatten Muskelzellen bzw. Kolon-Epithelzellen vor der Implantation ins Versuchstier soll in einem weiteren Schritt die Einheilung des Kunstgewebes und die Differenzierung zum ursprünglichen Organ begünstigt werden.

Die Sauerstoffversorgung des Zuchtgewebes ist im Anfangsstadium des Wachstums mangels Vaskularisation auf die Diffusion beschränkt (Distanz: 200 µm). Im Bestreben, diese Limitierung zu überbrücken, wurde ein Material entwickelt, das bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit Sauerstoff produziert. Den Einfluss des mit diesem Material beschichteten Fadens auf die Heilung von Dickdarmanastomosen untersuchen wir in einem weiteren Teilprojekt am Tiermodell. Entsprechende Daten aus in vitro Versuchen sind erfolgreich (s. Abbildung 2).

Beide Verfasser sind Oberärzte unserer Klinik. Sie führen ihre Studien aktuell in Zusammenarbeit mit dem Labor für Tissue Engineering und Stammzellen der Abteilung Urologie, Universität Zürich, durch.

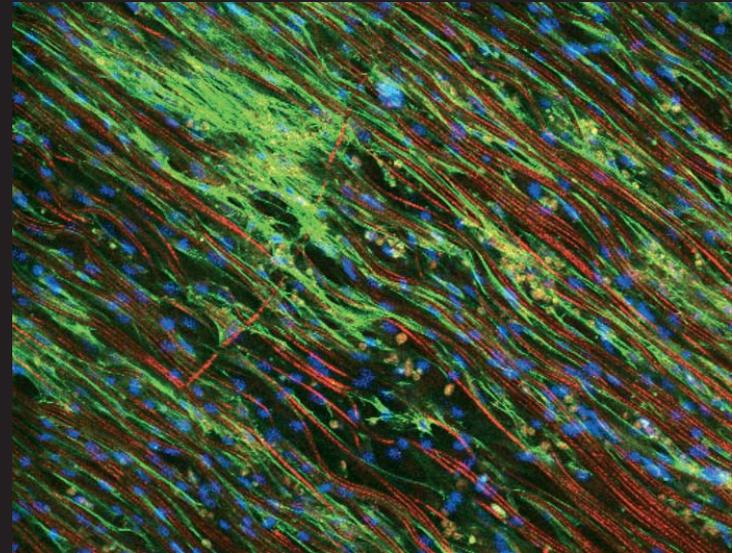


Abbildung 1: Entlang ausgerichteter PLGA-Fasern (rot) wachsende Muskelzellen (Muskel Fasern grün, Zellkerne blau), die sich aus vorgängig aus Eigengewebe kultivierten Muskelvorläuferzellen (MPCs) entwickelt haben.

Cell Viability of CPO coated sutures

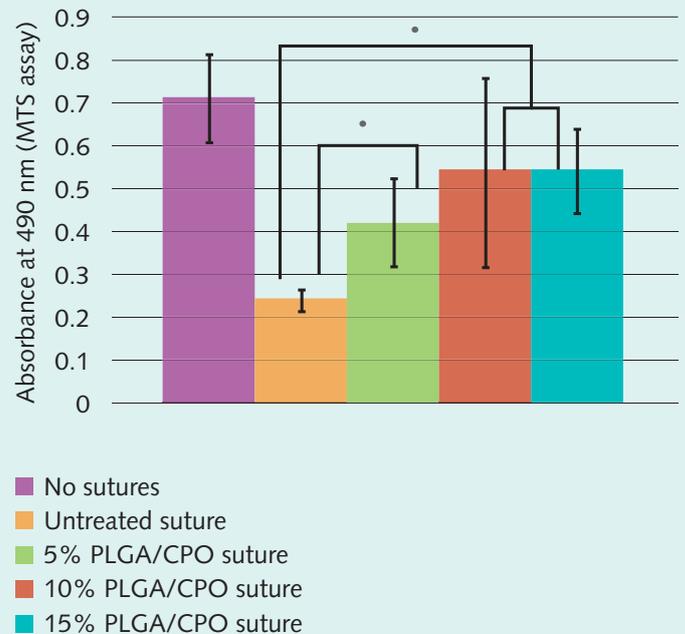


Abbildung 2: Beim sogenannten MTS-Test wird der Farbstoff (MTS) nur von lebenden Zellen (hier: Fibroblasten) in die Mitochondrien aufgenommen und reagiert dann mit dem Reagens mit einem Farbumschlag. Zur Quantifizierung des Zellüberlebens wird die Lichtabsorption des Farbstoffes im Spektrometer gemessen. Es zeigt sich ein signifikant besseres Überleben der mit Sauerstoffproduzierenden Fäden (PLGA/CPO suture) inkubierten Zellen in vitro.



Konzepte medikamentöser Therapie beim kolorektalen Karzinom

FOLFOX-Schema Goldstandard, Antikörpertherapie diskussionswürdig

Während die adjuvante postoperativ-medikamentöse Therapie gemäss dem FOLFOX-Schema nach wie vor als Standard bei nodal-positivem Befund gilt, ist die zusätzliche Antikörpertherapie mit Bevacizumab oder Cetuximab nur bedingt eine Option – weil das Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht ausdiskutiert ist und weil es bei Letzterem vorab genau abzuklären gilt, ob eine Mutation im Ras-Onkogen die Wirksamkeit ausschliesst.

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich wird etwa 1 Mio. neuer Fälle diagnostiziert, und pro Jahr sterben etwa 500 000 Patienten weltweit an dieser Erkrankung. Der wichtigste Pfeiler der Behandlung von kolorektalen Karzinomen ist und bleibt die Chirurgie. Die medikamentöse Behandlung hat sich über die letzten Jahrzehnte jedoch erheblich verbessert, sodass Chemo- und Antikörperbehandlungen erst zu nehmende Partner der Chirurgie geworden sind.

Ohne die Hand des erfahrenen Chirurgen haben Patienten mit kolorektalen Karzinomen keine wirklich kurative Chance. Systemtherapien, die in kurativer Absicht verabreicht werden, dienen deshalb zur Verbesserung der chirurgischen Therapie. In dieses wichtige Gebiet gehört die adjuvante postoperativ-medikamentöse Nachbehandlung von Patienten mit radikal operiertem kolorektalem Karzinom. Gemäss den Kriterien in der abgebildeten Tabelle stellt sich zunächst die Frage, ob bei radikal operierten kolorektalen Karzinomen ein klinisch relevantes Rezidiv-Risiko besteht. Dies ist zweifellos gegeben, vor allem bei nodal-positivem Tumorstadium. In nodal-negativen Stadien ist das Rezidivrisiko geringer und der Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie weniger ausgeprägt.

Kombination FOLFOX als Standard

Die erste Studie, die den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit dem Basismedikament 5-Fluorouracil (5-FU) als «proof of principle» belegte, war die amerikanische Studie von Moertel et al. (NEJM 1990). Sie zeigte, dass die Kombination von 5-FU mit einem Wurmmittel aus der Veterinärmedizin, Levamisol, die Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom bescheiden, aber signifikant zu verbessern vermochte. Ich kann mich gut erinnern an die Erstpräsentation dieser Studie durch Charles («Chuck») Moertel an der Plenarsitzung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vor ca. 20 Jahren. Moertel wies

darauf hin, dass Levamisol, einem Schaf als Wurmmittel verabreicht, spottbillig sei, jedoch wesentlich teurer, sofern es einem Patienten zur Therapie eines Kolonkarzinoms gegeben wurde. Die damalige Preisgestaltung von Levamisol lautete eine unerfreuliche Entwicklung in der Pharmaindustrie ein, die im humanen «Markt» exorbitante Medikamentenpreise (im Steigen begriffen) durchdrückt. Levamisol und 5-FU wurden später in der sogenannten MOSAIC-Studie abgelöst durch das Schema FOLFOX, eine Kombination mit Leucovorin, 5-FU und Oxaliplatin, das heute noch als Standard gilt.

Die Literatur der adjuvanten Therapie des kolorektalen Karzinoms belegt, dass adjuvante Therapien in Studien sorgfältig geprüft werden müssen, bevor sie breit eingesetzt werden. Der Einsatz von Irinotecan in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms zeigte negative Resultate, obwohl dieses Medikament beim metastasierten Kolonkarzinom durchaus einen therapeutischen Platz verdient. In diesem Sinne kann aus der Wirkung palliativer Chemotherapien bei einem Tumorleiden nicht ohne Weiteres abgeleitet werden, dass sie auch in der adjuvanten Einsatzphase die Prognose der Patienten verbessern.

Tabelle: Bedingungen und Charakteristika adjuvanter medikamentöser Therapien in der Onkologie

- Kurative Zielsetzung und Chance
- Therapie minimaler residueller Tumorkrankheit nach Chirurgie (diagnostisch meist nicht erfassbar)
- Klinisch relevantes Rezidivrisiko (ein wichtiger, gelegentlich vernachlässigter Punkt)
- Wirkungsnachweis durch prospektive randomisierte Phase III Studien dokumentiert (mit Überlebensdaten als Endpunkt)
- Idealerweise ist belegt, dass die gewählte Systemtherapie beim selben Tumortyp im Metastasenstadium wirksam ist

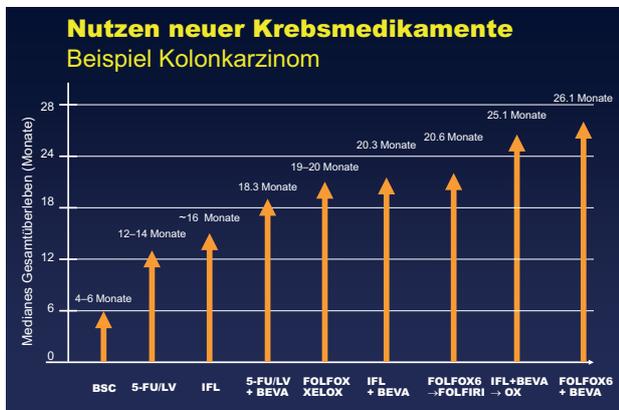


Abb. 1: Grafische Darstellung der Verbesserung der Prognose für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom dank der Entwicklung neuer Medikamente. BSC = best supportive care; LV = Leucovorin; IFL = Irinotecan-haltige Kombination; FOLFOX/XELOX = Oxaliplatin-haltige Kombination; BEVA = Bevacizumab.

Vorbehalte bei Antikörpertherapie

Ein weiterer interessanter Aspekt wird durch den Fall des monoklonalen Antiköpers Bevacizumab (Avastin der Firma Roche) beleuchtet. Dieser gegen «vascular endothelial growth factor» (VEGF) gerichtete Antikörper scheint die Prognose von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom in Kombination mit palliativer Chemotherapie etwas zu verbessern. Eine gross angelegte Studie zum adjuvanten Einsatz von Bevacizumab bei Patienten mit radikal operiertem Kolonkarzinom war jedoch negativ (Bericht an der Plenarsitzung der ASCO-Konferenz 2009). Diese Daten gelangten noch vor dem ASCO-Meeting an die Presse, und sie führten zu einem passageren Einbruch der Roche Aktienkurse an der Börse. Dieses Beispiel beleuchtet verschiedene, meines Erachtens problematische Aspekte im heutigen Pharmamarkt: Zunächst wäre es am Platz, dass die «scientific community», d.h. die Onkologen, derartige Resultate vor der Presse erfahren dürfen. Ferner illustriert die Börsenreaktion einiges an kommerzieller Problematik bei der Entwicklung neuer Medikamente im kompetitiven Markt der Pharmafirmen.

Zusammenfassend sehen wir heutzutage eine klare Indikation für eine adjuvante Therapie von Patienten mit nodal-positivem kolorektalem Karzinom mit der Kombination FOLFOX, über 6 Monate ambulant verabreicht. Bei Patienten mit nodal-negativem Kolonkarzinom muss die Indikation zur adjuvanten Systemtherapie sehr kritisch und streng gestellt werden; sie kommt am ehesten bei Patienten mit nodal-negativem Hochrisikostadium infrage.

Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit ursprünglich radikal behandeltem kolorektalem Karzinom zeigt (je nach initialem Stadium) im Verlauf leider Rezidive. Ein Teil davon,

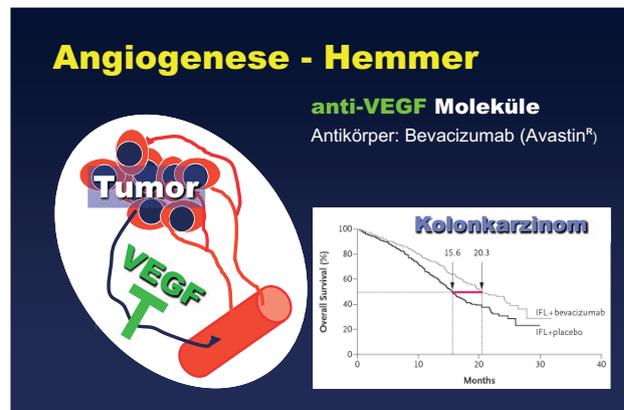


Abb. 2: Angiogenesehemmung als therapeutisches Prinzip. Tumorzellen produzieren «vascular endothelial growth factor» (VEGF), der nahe gelegene Blutgefässe zur Angiogenese mit Aussprossung neuer Gefässe in den Tumorbereich anregt. Der Antikörper Bevacizumab blockiert die Bindung von VEGF an seine Rezeptoren auf Endothelzellen. Die therapeutische Wirksamkeit von Bevacizumab als Zusatz einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie (IFL) ist in der Kaplan-Meier Kurve rechts dokumentiert; die Kombination Antikörper/Chemotherapie erzielt eine mediane Verlängerung des Überlebens um fast 6 Monate verglichen mit reiner Chemotherapie.

bspw. solitäre Lebermetastasen, mögen erneut chirurgisch behandelt werden. Ein beträchtlicher Anteil dieser Patienten zeigt jedoch das Bild der hämatogenen Metastasierung mit multiplen Metastasen in Leber, Lunge und anderswo. Diesen Patienten stehen «nur» palliative Behandlungsoptionen offen, von allerdings zunehmendem Wert.

Wie bei adjuvanten medikamentösen Therapien basiert die Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms seit Jahrzehnten und auch heute noch auf dem Medikament 5-FU. Durch Zusätze konnte die initial äusserst bescheidene Wirksamkeit dieses Medikaments laufend ausgebaut werden. Die Substanzen Irinotecan (Campto) und Oxaliplatin (Eloxatin) führten in Kombination mit 5-FU zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse (Abb. 1). Letztlich scheint es unerheblich, ob die Systemtherapie bei metastasiertem Kolonkarzinom mit einer Irinotecan-haltigen Kombination (FOLFIRI) oder Oxaliplatin-Kombination (FOLFOX) begonnen wird. Viele Patienten erhalten ohnehin sequenziell beide Medikamente, entweder in der Erst- oder in der Zweitlinientherapie. Die Toxizitätsprofile beider Medikamente sind unterschiedlich, was im Individualfall in der Diskussion mit dem Patienten berücksichtigt werden muss.

Wirkung erst bei richtiger Kombination

Noch neuere Zytostatika sind momentan nicht Routine. Hingegen hat sich die Kombination von traditionellen Zytostatika mit «modernen» Antikörpertherapien als interessant

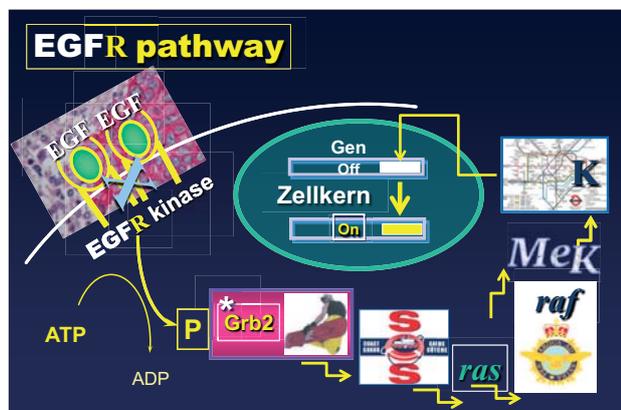
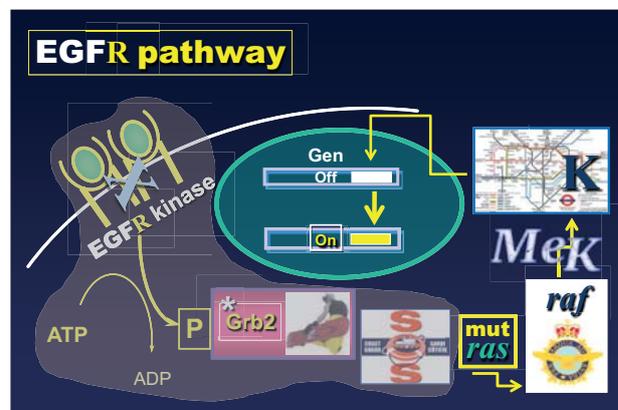


Abb. 3: EGFR pathway. A: Der transmembrane Rezeptor EGFR ist eine Kinase, die durch Interaktion mit seinem Liganden «epidermal growth factor» (EGF) aktiviert wird. Der Transport aktiver Phosphatgruppen auf eine Serie von intrazellulären Molekülen (grb 2, sos, ras, raf, mek, map kinase) aktiviert schliesslich ein Zielgen im Zellkern, das eine gezielte und von der Zelle gewünschte biologische Wirkung initiiert. Die EGFR Kinase kann durch einen Antikörper (blaues x) therapeutisch blockiert werden.

erwiesen. Zu den beiden Antikörpern, die heutzutage oft (vielleicht zu oft) therapeutisch eingesetzt werden, gehören Bevacizumab (Avastin) und Cetuximab (Erbitux). Bevacizumab blockiert spezifisch das Eiweiss «vascular endothelial growth factor», das Tumorzellen produzieren, um ihre eigene Gefässversorgung zu verbessern. Klinische Studien belegen, dass der Zusatz von Bevacizumab zu einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie (IFL) das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant um etwa ein halbes Jahr verlängern kann (Abb. 2). Daraus darf nicht geschlossen werden, Bevacizumab könne mit jeder Chemotherapiekombination einen derart markanten Zusatznutzen erreichen. Der Zusatz von Bevacizumab zu einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie erreicht bei Weitem nicht dieses eindrückliche Resultat (Saltz et al., JCO 2008). Patienten, die mit FOLFOX oder XELOX ohne Antikörper behandelt werden, leben median 19,9 Monate und Patienten, die zusätzlich Bevacizumab erhalten, leben 21,3 Monate; die Differenz beträgt somit knapp 6 Wochen zu einem erheblichen Aufpreis.

Differenzen dieser Art, mögen sie statistisch noch so signifikant sein, werfen die Frage auf, ob sie quantitativ genügen, um die Routineanwendung eines teuren Zusatzmedikaments zu rechtfertigen. In diesem Sinne empfiehlt es sich, den Einsatz von Bevacizumab mit etwas anderen Techniken zu überprüfen als mit klassischen Überlebensdaten aus Phase III Studien. Die Kosten-Nutzen-Position von Bevacizumab bei der Systemtherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms wurde in einigen Arbeiten untersucht (Ta-



B: Bei Kolonkarzinomen, in denen das Onkogen Ras durch eine Mutation konstitutionell aktiviert wird, ist der oberhalb von Ras gelegene Teil des «EGFR pathway» für die Funktion unerheblich, weswegen eine Blockade des Rezeptors biologisch wenig ausrichtet.

penden et al., EJC 2007). Der Zusatz von Bevacizumab zu der Chemotherapiekombination IFL kostet etwa £ 63 000 pro «quality adjusted life year saved». Ob diese Summe in unserem Gesundheitswesen «zu hoch» oder «adäquat» sei, ist eine politische und gesellschaftliche Diskussion, für die es keine simple Antwort gibt. Bedauerlicherweise ist diese Art der Diskussion trotz Kritik an den steigenden Preisen von Krebsmedikamenten überhaupt nicht angelaufen. So wäre es denn an der Zeit, nicht nur in Fachkreisen ernsthaft zu diskutieren, wie viel zusätzliche Auslagen uns adäquat scheinen, um zwar statistisch signifikante, aber quantitativ bescheidene Zusatzeffekte in der Behandlung von metastasierten Krebsleiden sinnvoll zu finanzieren.

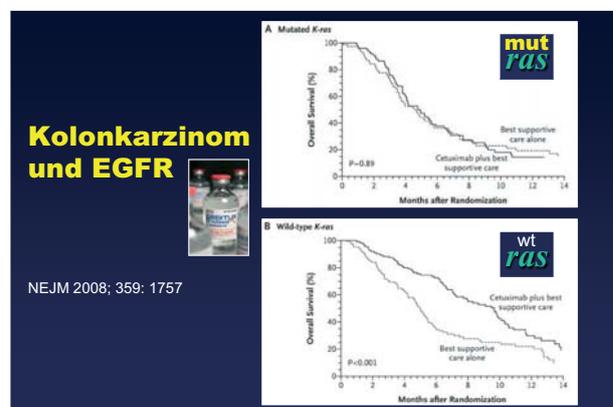


Abb. 4: Therapeutische Wirksamkeit eines Antikörpers (Cetuximab) gegen EGFR in Abhängigkeit vom Ras-Status. Wt-Ras: Nicht mutiertes Onkogen, EGFR-abhängige Signaltransduktion in den Kern (siehe Abb. 3); Mut-Ras: Konstitutionell aktiviertes Ras-Onkogen, das die Wirksamkeit des Anti-EGFR-Antikörpers überspielt.

(Fortsetzung auf Seite 14)



Radioonkologie beim Rektumkarzinom

Weniger Lokalrezidive dank neoadjuvanter Strahlenchemotherapie

Bei einem Rektumkarzinom Stadium II und III ist die neoadjuvante Strahlenchemotherapie mit nachfolgender Operation heute Goldstandard aufgrund der Resultate der CAO-94-Studie von Sauer et al. 2004. Gegenüber dem adjuvanten Ansatz treten bei diesem Vorgehen weniger Lokalrezidive auf, zudem ist das Nebenwirkungsprofil günstiger.

Die kombinierte Strahlenchemotherapie hat ihren festen Platz bei der Behandlung von Patienten mit einem Rektumkarzinom. Dies gilt auch in der Ära einer qualitätskontrollierten totalen mesorektalen Resektion, die für sich genommen einen entscheidenden Beitrag zur besseren Heilungsaussicht der Patienten leistet. Allerdings ist die Definition, was aus onkologischer Sicht ein Rektumkarzinom ist, nicht einheitlich. Nach den aktuellen UICC/TNM-Kriterien liegt ein Rektumkarzinom vor, wenn der aborale Rand weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist (Höhenlokalisierung mittels starrem Rektoskop). In den USA hingegen wird die Grenze bei 12 cm gesetzt. Ein Adenokarzinom des Analkanals sollte ebenfalls wie ein Rektumkarzinom behandelt werden.

Im deutschsprachigen Raum und mehrheitlich im Rest der Welt wird die kombinierte Strahlenchemotherapie nur bei Tumoren im Stadium II und III durchgeführt. Seit der Publikation der Ergebnisse der randomisierten CAO-94-Studie (Sauer et al. 2004) hat sich weltweit das neoadjuvante (präoperative) Vorgehen gegenüber dem adjuvanten (postoperativen) Therapieansatz durchgesetzt. Die genannte Studie hat beide Vorgehensweisen direkt miteinander verglichen und kommt zu folgenden Ergebnissen: Das Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt onkologischer Studien ist nicht unterschiedlich. Nach 5 Jahren leben noch ca. 75% der Patienten. Signifikant besser ist die neoadjuvante Therapie hinsichtlich lokaler Kontrolle (94% vs. 87% nach 5 Jahren). Die meist präsakral gelegenen Lokalrezidive,

(Fortsetzung von Seite 13)

Ras-Onkogenstatus entscheidend

Der Einsatz des Antikörpers Bevacizumab wird zwar als «targeted therapy» angepriesen, aber in der Routine ist kein prädiktiver Marker bekannt, der es uns erlaubt, Patienten auszulesen, die eine hohe Chance auf einen Nutzen hätten. Ein anderer Antikörper illustriert, welche Stossrichtung zu verfolgen wäre. Cetuximab (Erbitux) richtet sich gegen ein transmembran-positioniertes Eiweiss auf Tumorzellen (und normalen Zellen), den «epidermal growth factor receptor (EGFR)». Durch Blockierung dieses Rezeptors wird ein molekularer Pfad (neudeutsch «pathway») lahmgelegt, der für Krebszellen wichtig sein kann (Abb. 3A). Wenn der gesamte EGFR-Pfad in seiner Regulation vom Rezeptor abhängt, so kann der Zusatz von Cetuximab (Erbitux) zu einer Chemotherapie klinisch interessante Zusatzresultate zeitigen. Es gibt jedoch kolorektale Karzinome, die eine Mutation des Ras-Onkogens aufweisen (Abb. 3B). In diesen Fällen läuft die Aktivierung der EGFR-Zielgene unabhängig vom Rezeptor. Eine Blockade desselben durch Erbitux wäre demnach wirkungslos, da die Zellen von ihrer Ras-Aktivität und nicht von ihrer EGFR-Aktivität abhän-

gen. Eine klinische Studie zeigt elegant, dass dieses Konzept nicht nur im experimentellen Labor, sondern auch in der Klinik seine Bedeutung hat (Abb. 4). So lassen wir denn Biopsien unserer Patienten mit kolorektalem Karzinom auf den Ras-Onkogenstatus hin untersuchen. Ist Ras unmutiert («wild type»), darf ein intakter EGFR-Pfad angenommen werden – in diesen Fällen ist Cetuximab wirksam. Ist Ras mutiert, so lohnt sich der Einsatz des Antikörpers nicht. Ein eindrückliches Beispiel eines prädiktiven Markers, der im Sinne der gezielten Therapie («targeted therapy») einen kosteneffektiven Einsatz dieses Antikörpers gestattet.

Die Literatur der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist aktuell etwas ins Stocken geraten. Grundsätzlich neue Substanzen sind momentan wenige am Horizont. Wie das Beispiel der kolorektalen Karzinome jedoch zeigt, stellt sich der medizinische Fortschritt oftmals in Schüben ein, und es besteht kein Zweifel, dass experimentelle und klinische Forschung weiterhin, vor allem wenn sie koordiniert läuft, Resultate zeitigt, die die Prognose unserer Patienten laufend verbessern.

die eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität nach sich ziehen, sind somit beim neoadjuvanten Therapieansatz seltener. Ausserdem zeigt die Studie ein signifikant günstigeres Nebenwirkungsprofil: Bezüglich der Akuttoxizität kommt es bei der neoadjuvanten Strahlenchemotherapie seltener zu einer Grad 3 Diarrhö (12% vs.18%, $p=0,04$) und bezüglich Spätfolgen seltener zu Strikturen im Anas-tomosenbereich (4% vs.12%, $p=0,003$). Bei Verwendung der modernen intensitätsmodulierten Technik (IMRT) ist sogar eine noch geringere Nebenwirkungsrate als in der CAO-94-Studie zu erwarten.

In der Strahlentherapieabteilung muss der Patient zunächst ein spezielles CT zur Planung bekommen. Eine Woche später kann die ambulante Therapie beginnen. In der Regel erfolgt die Bestrahlung mit 3D-konformaler Bestrahlungstechnik oder mit der IMRT. Es wird nicht nur die Tumoregion, sondern das gesamte Lymphabflussgebiet des Beckens bestrahlt. Üblicherweise werden pro Tag 1,8 Gray bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gray appliziert, insgesamt muss der Patient also 28 Werk-tage in die Strahlentherapieabteilung kommen. Eine Sitzung mit allen Vorbereitungen dauert 10 bis 15 Minuten. Die parallel zur Strahlentherapie laufende Chemotherapie wird von den Kollegen der medizinischen Onkologie durchgeführt und überwacht. Hier existieren mehrere gleichwertige Applikationsformen. Meistens wird 5-FU intravenös über einen Port und eine mobile Pumpe kontinuierlich gegeben. Die Mehrzahl der Patienten kommt jeden Tag allein und ohne Hilfe mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder ihrem Auto zur Strahlentherapie und ist im Alltag wenig eingeschränkt. Die Operation sollte ca. 6 Wochen nach Therapieabschluss erfolgen.

In Einzelfällen ist ein adjuvantes Therapiekonzept sinnvoll. Dies gilt beispielsweise bei Patienten mit symptomatischem

Tumor (Stenose, Ileus, Blutung, Fistel usw.) oder bei Patienten mit Lebermetastasen, die in kurativer Absicht therapiert werden. Hier ist die lange neoadjuvante Vorbehandlung nicht zu rechtfertigen und die etwas bessere lokale Kontrolle tritt gegenüber dem hohen systemischen Risiko in den Hintergrund.

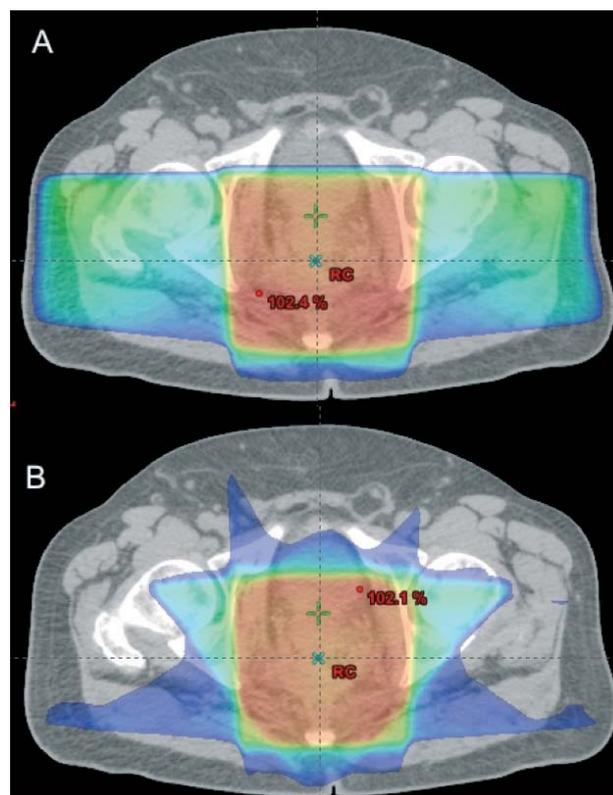


Abbildung: Vergleich der 3D-konformalen RT-Technik (A) mit einer modernen IMRT-Technik (B).

Alle farbigen Bezirke bekommen mindestens 50% der Dosis von 50,4 Gray. Man erkennt die besser auf das Tumorgewebe ausgerichtete Bestrahlung bei der IMRT-Technik.

(Fortsetzung von Seite 2)

Publikationen

Angst E, Hiatt JR, Gloor B, Reber HA, Hines OJ. Laparoscopic surgery for cancer: a systematic review and a way forward. *J Am Coll Surg*. 2010 Sep
 Dufour JF. Vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: ready for prime time? *Hepatology*. 2010 Aug
 Balmer ML, Joneli J, Schoepfer A, Stickel F, Thormann W, Dufour JF. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Aug
 Beldi G, Wagner M, Bruegger LE, Kurmann A, Candinas D. Mesh shrinkage and pain in laparoscopic ventral hernia repair: a randomized clinical trial comparing suture versus tack mesh fixation. *Surg Endosc*. 2010 Jul
 Banz VM, Sperisen O, de Moya M, Zimmermann H, Candinas D, Mouggiakou SG, Exadaktylos AK. A 5-year follow-up of patients discharged with non-specific abdominal pain: out of sight, out of mind? *Intern Med J*. 2010 Jun
 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtis

R 3rd, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun
 Businger A, Guller U, Oertli D. Effect of the 50-hour workweek limitation on training of surgical residents in Switzerland. *Arch Surg*. 2010 Jun
 Banz VM, Christen B, Paul K, Martinolli L, Candinas D, Zimmermann H, Exadaktylos AK. Gender, age and ethnic aspects of analgesia in acute abdominal pain: is analgesia even across the groups? *Intern Med J*. 2010 May
 Reubi JC, Waser B, Cescato R, Gloor B, Stettler C, Christ E. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May
 Zingg U, Rosella L, Guller U. Population-based trend analysis of laparoscopic Nissen and Toupet funduplications for gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010 May



Vorgehen bei kolorektalen Metastasen

Langzeitüberleben mittels Chirurgie und systemischer Chemotherapie

Die Kombination von Chirurgie und moderner systemischer Chemotherapie ermöglicht bei selektionierten Patienten mit Lebermetastasen infolge eines Kolonkarzinoms ein Langzeitüberleben. Voraussetzung dafür ist neben einem guten Allgemeinzustand des Patienten eine gezielte Planung mit einem Team aus medizinischen Onkologen, Radiologen und Chirurgen, wie es im interdisziplinären Tumorboard am Inselspital möglich ist.

Das Kolonkarzinom metastasiert typischerweise primär in die Leber. Bei einem Drittel der Patienten sind keine extrahepatischen Metastasen vorhanden, und das Tumoreiden beschränkt sich auf den Abdominalraum. Chirurgisch therapierbare Lebermetastasen werden bei 20–25% der Patienten bei der Erstdiagnose des Kolonkarzinoms diagnostiziert (synchrone Metastasen) und bei über 30% der Patienten in einem Intervall nach Primärbehandlung im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen (metachrone Metastasen).

Durch die kombinierte Anwendung von Chirurgie und systemischer Chemotherapie kann bei selektionierten Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden. Diese signifikante Verbesserung der Prognose wurde durch die häufigere Durchführung von operativen Metastasenresektionen in Kombination mit moderner, effektiver Chemotherapie erreicht.

Am Anfang steht die Planung

Vorbedingungen für eine erfolgreiche Resektion von Lebermetastasen sind ein guter Allgemeinzustand des Patienten und der Ausschluss von extrahepatischen, nicht resezierbaren Tumormanifestationen. Relative Kontraindikation aus chirurgischer Sicht ist die Infiltration von allen drei Leberveinen bzw. der Hauptäste von Portalvene, Leberarterie oder zentralen Gallengängen.

Die zentrale Voraussetzung für eine primäre Resektion der Metastasen ist, dass die Funktion der verbleibenden Lebermasse nach erfolgtem Eingriff ausreicht, um die metabolischen und immunologischen Vorgänge des postoperativen Verlaufes abzudecken. Hierzu regeneriert und hypertrophiert die Restleber bereits früh nach erfolgter Operation (s. Abb. 1).

Bei einigen Patienten sind diese Voraussetzungen aufgrund der hepatischen Tumorlokalisation und/oder -masse nicht primär erfüllt. Für diese Situationen bestehen heutzutage moderne Konzepte, den Tumor präoperativ zu verkleinern und die Leber für den chirurgischen Eingriff zu konditionieren:

- **Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie:** Mittels Chemotherapie wird bei Patienten mit primär nicht resezierbaren Metastasen ein signifikantes «Downstaging» erreicht. Bei bis zu 30% der Patienten kann anschliessend eine komplette (R0) Resektion erfolgen. Das 5-Jahres-Überleben mit dieser Strategie ist deutlich besser als bei alleiniger Chemotherapie und liegt über 30%. Bei Leberresektionen nach Chemotherapie kann allerdings aufgrund der Toxizität die Komplikationsrate postoperativ geringfügig erhöht sein. Zum Beispiel ist die Inzidenz einer sinusoidalen Obstruktion bei Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie oder einer Steatohepatitis bei Irinotecan-haltiger Chemotherapie erhöht. Bei dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab sind die Leberregeneration und postoperative Wundheilung potenziell eingeschränkt.
- **Zweizeitige Operation:** Bei einem ausgedehnten Befall beider Leberlappen kann in einem ersten Eingriff zuerst eine Seite von Tumorherden mittels atypischer Resektionen befreit werden. In einem zweiten Schritt erfolgt die anatomische Resektion der Gegenseite. Häufig wird bei der Erstoperation die Portalvene der Gegenseite als Vorbereitung für die zweite Operation ligiert. Dies führt zu einem signifikanten Grössenwachstum der nicht betroffenen Seite (s.u.).
- **Optimierung der Restleber durch Embolisation oder Ligatur:** Die Portalvene versorgt die Leber mit Nährstoffen und Metaboliten aus dem Darm. Der Verschluss von einem der zwei Hauptäste der Portalvene führt zur

Atrophie des betroffenen Lebergewebes und zur Hypertrophie des kontralateralen Lappens. Dieser Effekt wird therapeutisch verwendet. Ist die erwartete Restlebermasse nach einer Resektion zu gering, wird vorgängig die Portalvene der zu resezierenden Seite verschlossen (s. Abb. 2). Dies kann mittels Embolisation perkutan erfolgen (durch die Kollegen der interventionellen Radiologie) oder im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs mittels Ligatur der Vene. Innerhalb von vier bis sechs Wochen nimmt das Volumen der Gegenseite zu. Weiterhin adaptiert sich das Lebergewebe an die erhöhte Flussrate im Portalvenenast, die in ähnlicher Masse steigt, wie durch die Resektion resultieren würde. Nach präoperativer Embolisation oder Ligatur kann einerseits mehr Lebergewebe reseziert werden, andererseits sinkt die Inzidenz eines postoperativen Leberversagens signifikant.

Bei Patienten mit **synchronen Lebermetastasen** ohne extrahepatischen Befall wäre aus Sicht des Patienten die gleichzeitige Resektion von Kolonkarzinom und Lebermetastase(n) wünschenswert. Dieses Vorgehen ist bei einem ausgedehnten Leberbefall oder Befall des Rektums nicht möglich. Bezüglich Gesamtüberleben steht hier die Vermeidung einer Fernmetastasierung und somit die Behandlung der grössten Tumormasse im Vordergrund. Die Lebermetastasen stellen häufig die grössere Tumormasse dar als der Primärtumor im Kolon oder im Rektum. In modernen Therapiekonzepten kann aus diesem Grunde die Resektion der Lebermetastasen erfolgen, bevor der Primärtumor operiert wird. Da beim Kolonkarzinom die Lumenobstruktion und der mechanische Ileus drohen, kann prophylaktisch ein Stoma angelegt oder ein Stent implantiert werden.

Wieviel Leber braucht der Mensch?

Im Rahmen einer Resektion von Lebermetastasen muss stets gleichzeitig gesundes Lebergewebe entfernt werden. In gewissen Fällen entfällt ein Grossteil der funktionierenden Lebermasse. Der chirurgischen Therapie sind somit relative Grenzen gesetzt. Wird zu viel Lebergewebe entfernt, genügt die verbleibende Lebermasse einerseits nicht, um die metabolischen Funktionen postoperativ zu übernehmen, und kann andererseits auch nicht regenerieren – eine postoperative Leberinsuffizienz wäre die Folge. Präoperativ stellt sich somit die Frage, wie viel Lebermasse maximal entfernt werden kann. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die Restleber mindestens 0.8% des Körpergewichts betragen soll. Dies entspricht ca. 30% des Volumens einer normalen gesunden Leber. Ist die Leber aufgrund einer

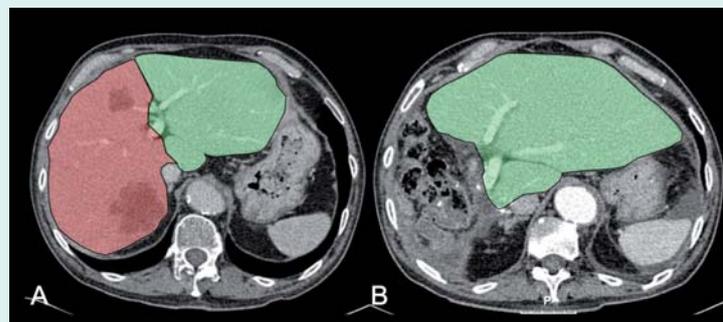


Abbildung 1: 55-jähriger Patient mit Lebermetastasen bei Kolonkarzinom, Situs präoperativ (A) und 3 Monate postoperativ (B). Rot: reseziertes Lebergewebe, grün: verbleibendes Lebergewebe vor und nach Regeneration.



Abbildung 2: Ausmass des linken Leberlappens vor (A) und nach (C) unilateralem Verschluss des rechten Portalvenenastes (B).

Vorerkrankung wie z.B. einer Leberzirrhose oder Leberverfettung oder aufgrund einer präoperativen Chemotherapie vorgeschädigt, muss die zu erwartende Restleber grösser sein. Zur Planung der Operation kann heutzutage die Anatomie und das Volumen der Restlebermasse mittels moderner Bildgebung und computergesteuerter Segmentierung exakt berechnet werden.

Die Verteilung und das Ausmass von Lebermetastasen sind typischerweise sehr heterogen. In der Regel muss die Therapie eng in einem Team von medizinischen Onkologen, Radiologen und Chirurgen abgestimmt sein, um ein optimales Resultat zu erreichen. Dies geschieht im Inselspital jeden Dienstag im interdisziplinären Tumorboard.



«Die Beziehung zu den Patienten ist etwas vom Schönsten, und das erlebe ich jeden Tag»

Prof. Dr. med. Ueli Güller, MHS

Aufs Patientenwohl geschärfter Tunnelblick

Die Laparoskopie ist sein Steckenpferd, immer unter der Prämisse, dass die Schlüssellochchirurgie wenn immer möglich dem konventionellen Eingriff vorzuziehen ist. Seine offen kommunizierte Zufriedenheit bleibt niemandem verborgen. Diese schöpft Ueli Güller als Chirurg aus der Patientenbeziehung. Folgerichtig bevorzugt er Klinikstudien, die stark auf das Wohlergehen der Patienten ausgerichtet sind.

Hätte eine Fallstudie aufzuzeigen, wie die positiv gelebte Berufstätigkeit der Väter sich vorbildlich auf die Kinder abfärbt und sie in deren Fussstapfen treten lässt, so wäre der Fall Güller exemplarisch. «Mein Vater ist immer glücklich von der Arbeit nach Hause gekommen», sagt Ueli Güller, der seit einem Jahr als Leitender Arzt am Inselspital tätig ist: Gastroenterologe war der Vater, Viszeralchirurg wurde der Sohn. Als versierter Wissenschaftler schickt er präzisierend nach: «Ich mag mich jedenfalls nicht erinnern, ihn einmal unglücklich nach Hause kommen gesehen zu haben.» Die von Glück geprägte Ausgangslage war berufsbestimmend. Wer Ueli Güller heute begegnet, realisiert innerhalb von Minuten, wie sie nun seinen Berufsalltag bestimmt. Die Ausstrahlung seiner Zufriedenheit wirkt ansteckend, wie wohl für verbockte Pessimisten möglicherweise enervierend. «Ich habe eine gute Arbeit, bin glücklich verheiratet und wir bekommen bald zwei Buben, dazu brauch ich wenig Schlaf», erklärt der 38-jährige Arzt sein Naturell mit einem kurzen Lacher und Kräuseln der Nase, als ob es des Glücks fast zu viel und dessen Offenlegung peinlich wäre.

«Die Beziehung zu den Patienten ist etwas vom Schönsten, und das erlebe ich jeden Tag», präzisiert Ueli Güller. Diese Begründung kann er untermauern mit vielen der bereits über 80 Studien, die seinen Namen tragen. In diesen klinischen Forschungsprojekten dreht es sich oft um die Frage, ob zum Wohl des Patienten der laparoskopische Schlüssellocheingriff der konventionellen Viszeralchirurgie vorzuziehen ist. «Prinzipiell bringt die laparoskopische Chirurgie Vorteile: schnellerer Heilungsprozess, weniger Schmerzen, weniger Verwachsungen im Bauch, vermindertes Risiko eines Narbenbruchs und einer Infektion.»

Praxisbezogene Fragen gekoppelt mit guten Ideen und Daten – nach diesen Leitplanken richtet Güller seine Studien aus, denn: «In der Chirurgie gibt es viele einfache Fragestel-

lungen, die noch zu beantworten sind.» So zum Beispiel: Zu welchem Zeitpunkt ist eine entzündete Gallenblase zu entfernen – sofort oder nach Bekämpfung der Entzündung durch Antibiotika? Anhand der Fragestellung, ob an Wochenenden mehr perforierte Blinddarmfortsätze zu operieren sind als unter der Woche, will Ueli Güller Hinweise erhalten, inwieweit sich die Therapie vom Wochenende zu der von Wochentagen unterscheidet und dann zu verbessern wäre.

Sollte der Anschein geweckt worden sein, Ueli Güller habe schon als Jüngling sein Leben allein und einzig auf die Bauchmedizin ausgerichtet, wofür spräche, dass er sich bereits mit 33 Jahren an der Universität Basel habilitierte, so gilt es, eine falsch angelegte Fährte zu korrigieren. Noch vor dem Medizinstudium trug er sich als 18-Jähriger ernsthaft mit dem Gedanken, die Musikerkarriere als Trompetensolist in Jazz und Klassik einzuschlagen. «Die Aufnahmeprüfung für das Militärspiel war für mich mit Abstand die schwierigste Prüfung, die ich je bestanden habe», erinnert er sich und lässt offen, ob ihn die militärische Disziplin oder der musikalische Anspruch mehr gefordert hat. Musik musste dann als Hobby hintanstellen. Die medizinischen Prüfungen inklusive treffender Ausformulierung in Französisch gingen ihm leicht von der Hand. Die familiäre Studium-Doppelbesetzung an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich hatte nämlich der Kanton Zürich der Familie Güller, im kantonalausländischen Melligen wohnend, abgeschlagen. Seine ältere Schwester war ihm mit der Immatrikulation zugekommen, und so verschlug es ihn nach Genf für die ersten zwei Studienjahre, was letztlich eine Win-win-Situation war. Quasi bilingue betreut er heute bestens französisch sprechende Patienten. Wichtigster Ausbildungsort nach der Habilitation war die Universität in Toronto, wo Ueli Güller zwei klinische Fellowships (Tumorchirurgie und Laparoskopische Chirurgie) absolvierte. Hier in Toron-

Körbe voll warmen Lichts

Warme Farben und ein Gleichgewicht zwischen Spannung und Harmonie: Die abstrakten Bilder von Emmanuelle Monney vermitteln entspannte Gelassenheit. Sie entstehen an kalten Tagen im Herbst und Winter nach ihrer beruflichen Tätigkeit im Ärztesekretariat unserer Poliklinik.

Unter «Kunst aus der Klinik» stellen wir in der Regel Bilder aus der Sammlung des Inselspitals vor. Das Bild «Die Körbe» von Emmanuelle Monney, das in ihrem Sekretariatsbüro in der Poliklinik unserer Klinik hängt, ist eine Ausnahme, die zeigt, dass Talente sich auch entfalten, wenn der Malerei nicht vollberuflich nachgelebt wird.

«Malen ist für mich kein innerlicher Kampf, vielmehr Abwechslung im Herbst und Winter, ein meditatives Wirken, wenn mich in der kalten Jahreszeit sportliches Training nicht aus dem Hause lockt», skizziert Monney ihre saisonale Leidenschaft. Dann entstehen jeweils Ölbilder in Mischtechnik, oft in monochromatischer Farbgebung. Rotgelbe Farben dominieren, dazwischen aber beeindruckende Bilder in kühlen Blautönen oder erdigen Brauntönen. Auffallend an den abstrakten Bildern ist das harmonische Gleichgewicht von Farben, dargestellt, dass sie eine gewisse innere Spannung vermitteln und so den Blick auf sich ziehen.



Der Eindruck meditativer Ruhe der Bilder steht in Kontrast zur quirligen Urheberin, die vollberuflich im Ärztesekretariat unserer Poliklinik tätig ist, ihre drei Kinder gross gezogen hat und daneben viel Sport treibt. /chr

to spielte auch die Musik in zweierlei Hinsicht eine Rolle. Zum einen als Nähe zum Wirkungsfeld des Klaviergenies Glenn Gould, der hier ein Aufnahmestudio hatte und nach dem auch eine Strasse benannt ist. Dessen Aufnahmen von J. S. Bachs Wohltemperiertem Klavier erleichtern Ueli Güller beim Anhören das Schreiben und Redigieren von wissenschaftlichen Papers und Administrativem. Von Goulds swingenden Bachinterpretationen führt der Weg zum Swing im Jazz mit bedeutenden Interpreten wie Duke Ellington, zu dessen Musik Ueli Güller gerne tanzt. Der Paartanz Lindy Hop hatte schicksalshafte Wirkung: Beim nonchalanten Schlenkern der Arme und Beine zum rhythmischen Swing lernte er in Toronto seine Frau kennen.

Doch bevor er sich viel später wieder vermehrt in die Musik vertiefen kann, hat Ueli Güller, wie er vorausschauend

meint, noch etwa 30 Jahre im Beruf vor sich. In dieser Zeit hofft er noch zu erleben, wie die Krebstherapie so weit fortschreitet, dass wirksame Impfungen im Angebot stehen. Gegenwärtig stehen bei ihm Forschungsprojekte im Zentrum, die untersuchen, wo die Schlüssellochchirurgie Vorteile für den Patienten bieten könnte. Diesem Weg, bei dem die Hände des Chirurgen über die bessere Sicht und den Tastsinn die richtigen Schnitte tun, traut Ueli Güller noch viel zu. Bei der chirurgischen Feinarbeit mit den Händen kommt ihm zugute, dass er zusätzlich noch ein passionierter Klavierspieler war. Das Klavier steht momentan ungebraucht in der Wohnung, dies aber nicht mehr lange: «Wenn die Kinder da sind, werde ich mit ihnen singen und sie am Klavier begleiten.» Doch zunächst kommt die Niederkunft, und dann wird Ueli Güller sicher auch davon profitieren, dass er nachts wenig Schlaf braucht, um sich zu erholen. /chr

Veranstungskalender 2010/2011

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.

9. Dezember 2010

9. F. de Quervain-Lesung

Wird die Versorgung von Schwerverletzten zu einem umkämpften Sektor der Spitzenmedizin?
Prof. Dr. Hans-Peter Simmen

Jahresthema 2011:

«Umgang mit knappen Ressourcen in der Viszeralen Chirurgie und Medizin»

17. Februar 2011

17. März 2011

5. Mai 2011

9. Juni 2011

1. September 2011

20. Oktober 2011

8. Dezember 2011

Gastroenterologie – Von der Forschung zur Praxis

Inselspital Bern, Kursraum I Kinderklinik, 18:00 bis 20:00 Uhr mit anschliessendem Apéro.
Mit freundlicher Unterstützung: Nycomed AG, Essex Chemie AG, Abbott, Novartis, ucb, AstraZeneca und Eisai

25. November 2010

22. Berner Chirurgie Symposium

Inselspital Bern, Auditorium Ettore Rossi, Erdgeschoss Kinderklinik

4. November 2011