

Update: Hepatozelluläres Karzinom

EPIDEMIOLOGIE

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit gesehen der fünfthäufigste Krebs und die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist das HCC mittlerweile die häufigste Todesursache. In der Schweiz liegt das HCC auf Platz 11. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Fast alle Patienten mit einem HCC haben eine chronische Leberkrankheit, bei über 80% liegt eine Leberzirrhose vor. Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC sind Infektionen mit Hepatitis-B- und -C-Viren, die alkoholische und die nicht alkoholische Fettleberkrankheit sowie die Hämochromatose. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung von Leberkrankheiten ist die beste und einzige HCC-Prävention. Patienten mit HCC sollten an ein Zentrum mit interdisziplinärem Tumorboard überwiesen werden.

FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK

Nur eine Diagnose im Frühstadium ermöglicht eine kurative Therapie. Deshalb wird empfohlen, Patienten mit einem hohen Risiko in ein Surveillance-Programm aufzunehmen, und alle 6 Monate mit einer Sonografie der Leber zu untersuchen. Dazu gehören alle Patienten mit einer Leberzirrhose und einige Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C. Die Definition der Gruppe mit hohem Risiko ist nicht ganz einheitlich, bei Unklarheiten empfiehlt sich Rücksprache mit einem Zentrum. Für die Diagnose des HCC muss nicht zwingend eine Tumorbiopsie gemacht werden. Moderne kontrastmittelunterstützte CT- und MRI-Untersuchungen haben eine so hohe Spezifität, dass aktuelle Richtlinien von massgebenden Fachgesellschaften die Diagnose eines HCC auch ohne histologische Sicherung empfehlen, falls eine Zirrhose vorliegt und strikte radiologische Kriterien angewendet werden. Bei Clarunis wird in der Regel eine histologische Sicherung der Diagnose angestrebt. Dabei wird eine ultraschallgesteuerte perkutane Tumor- und Leberparenchymbiopsie in Koaxialtechnik durchgeführt.

STAGING UND BEHANDLUNG

Beim Staging des HCC kommt nicht das ansonsten weitverbreitete TNM-System zu Anwendung, sondern viel häufiger das Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-(BCLC-)Staging-System. Der Vorteil des BCLC-Systems ist die Berücksichtigung der Leberfunktion bei der Stadieneinteilung und die Verknüpfung des Stadiums mit spezifischen Therapieoptionen. Dies ist



Ultraschallgesteuerte Leberbiopsie (Prof. Dr. med. Markus Heim)

wichtig, weil die Leberfunktion die Prognose und die Verträglichkeit der Therapien entscheidend mitbeeinflusst.

Im Frühstadium des HCC kommen Therapien in kurativer Intention zum Einsatz. Dazu gehören die Resektion, die Ablation und die Lebertransplantation. Im intermediären Stadium werden transarterielle Chemo- und Radiotherapien angewendet. Im fortgeschrittenen Stadium kommen systemische Therapien wie Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib zum Zug. Auf dem Gebiet der Systemtherapien ist gegenwärtig eine starke klinische Forschungstätigkeit vorhanden. Die Entwicklung von neuen Immunotherapien, Chemotherapien und Kombinationstherapien wird von Dutzenden von Pharmaunternehmen sehr aktiv vorangetrieben. Der Platz der vielversprechenden Immuntherapie beim HCC muss jedoch noch durch weitere klinische Studien geklärt werden.

Autorin:

Dr. med. Dr. phil. Tuyana Boldanova,

Oberärztin Gastroenterologie und Hepatologie

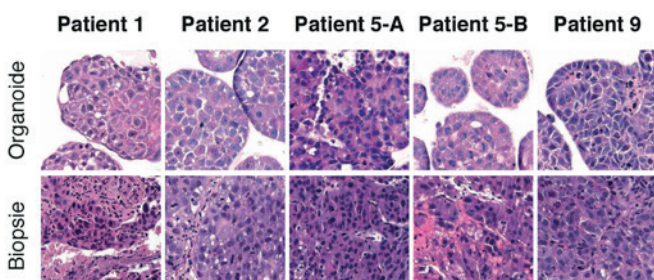


Forschungsschwerpunkt: Hepatozelluläres Karzinom

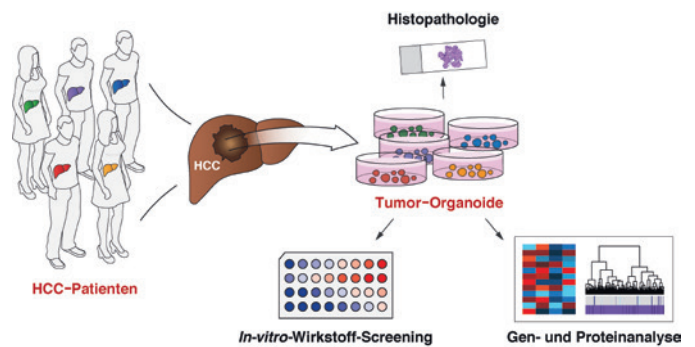
Die Hepatologie-Forschungsgruppe am Departement Biomedizin der Universität Basel befasst sich intensiv mit der Erforschung der Entstehung von Leberkrebs und dessen Behandlung. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf wichtigen Aspekten der «personalized health»: Was sind die Gründe für die hochgradig heterogenen Verläufe beim hepatozellulären Karzinom? Können wir Biomarker identifizieren für die rationale Allokation der verschiedenen Therapien an die Patienten? Was sind die molekularen Mechanismen, die zur Resistenzentwicklung von Tumorzellen führen?

MERIC-KONSORTIUM

Das MERIC-Konsortium nutzt das spezifische Know-how von vier Forschungsgruppen in Basel in einer interdisziplinären Zusammenarbeit. MERIC steht für «Mechanisms of Evasive Resistance in Cancer». Das Projekt wird seit 2014 durch den European Research Council im Rahmen eines «Synergy Grant» grosszügig gefördert. Die Hepatologie-Forschungsgruppe von Prof. Markus Heim ist für die klinischen und translationalen Projekte des Programms zuständig. Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom werden in eine klinische Studie eingeschlossen. Es handelt sich um eine integrative Beobachtungsstudie, in der neben der Erfassung von klinischen, laborchemischen und radiologischen Daten auch Gewebe aus Tumor und Leber entnommen und mit modernsten molekularbiologischen Methoden untersucht werden. Diese Untersuchungen werden in allen vier Forschungsgruppen des MERIC-Konsortiums durchgeführt. Die Gruppen von Prof. Michael Hall am Biozentrum und Prof. Gerhard Christofori am Departement Biomedizin sind weltweit führend in der Erforschung von intrazellulären krebsverursachenden Signalwegen. Die Gruppe von Prof. Niko Beerenwinkel am Department of Biosystems Science and Engineering der ETH Zürich in Basel entwickelt Methoden zur Analyse der enormen Datenmengen, die bei der Sequenzierung des Genoms (DNA) und des Transkriptoms (RNA) und bei der Quantifizierung der Proteine anfallen.



Beispiele von Tumorbiopsien und den von diesen Tumoren abgeleiteten Tumor-Organoiden



Generierung und Anwendungsbeispiele von Leberkrebs-Organoiden

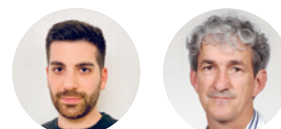
TUMOR-ORGANOIDE

Ein wichtiger Fortschritt gelang in den letzten Jahren mit der Generierung von HCC-Organoiden aus Tumorbiopsien. Diese neuartige Technologie erlaubt es, Miniaturtumoren im Labor zu züchten, die den Ursprungstumoren morphologisch-histologisch, bezüglich der klonalen Tumorzusammensetzung, der onkogenen Mutation, der RNA und der Proteinexpression erstaunlich ähnlich sind. An diesen Tumormodellen kann die Wirksamkeit von Medikamenten getestet werden. Ziel ist es, den Zusammenhang zwischen molekularen Charakteristika der Tumoren, also deren Genmutationen und dysregulierten Gen- und Protein-Expressionsmustern, und dem Ansprechen auf spezifische Medikamente zu verstehen. Damit sollen künftig diejenigen Therapien bei den einzelnen Patienten angewendet werden, die eine hohe Erfolgsaussicht haben.

Die Modelle können aber auch für die Entdeckung von neuen Medikamenten nützlich sein. Dabei werden «compound libraries», bestehend aus tausenden Substanzen, untersucht. Ein solches «drug screening» führen wir in Zusammenarbeit mit «NEXUS Personalized Health Technologies» der ETH Zürich durch. NEXUS ist eine automatisierte Screening-Plattform mit hocheffizienten Zellkultur und Pipettier-Robotern. Wir erwarten, dass von den über 10 000 zu testenden Substanzen einige Dutzend das Wachstum von Leberkrebszellen hochgradig hemmen, und wollen diese dann weiter untersuchen, um zukünftige Medikamente zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zu entwickeln.

Autoren:

Dr. phil. Sandro Nuciforo, Forschungsgruppe Hepatologie
Prof. Dr. med. Markus Heim, Chefarzt Gastroenterologie / Hepatologie



Lebertumore – Lebermetastasen: Was tun bei einem Leberrundherd?

Eine Sonografie des Abdomens wird bei unterschiedlichsten Beschwerden routinemässig durchgeführt. Relativ häufig wird dabei zufällig ein Leberrundherd entdeckt. Dieser benigne oder maligne Tumor bedarf der weiteren Abklärung. Kann in der Sonografie nicht bereits eine klare Einschätzung vorgenommen werden, sollte als erstes ein MRT mit Gadolinium-Kontrastmittel veranlasst werden, falls nicht möglich ein 3-Phasen-KM-CT der Leber.

Bei den meisten Befunden handelt es sich um gutartige Zysten. Wenn diese keine Beschwerden verursachen, bedürfen sie keiner Therapie. Die häufigsten malignen Lebertumore sind jedoch Lebermetastasen, so dass die Anamnese bezüglich eigener und familiärer Vorerkrankungen, die körperliche und rektale Untersuchung durchgeführt sowie gezielte Labor Diagnostik veranlasst werden sollte. Nicht selten findet sich so bereits bei der eingehenden Untersuchung ein zuvor nicht entdecktes Melanom, Mamma-, Prostata- oder Rektumkarzinom.

Die Leber ist ein sehr häufiges Zielorgan von Fernmetastasen. Ihre spezielle Anatomie sorgt für ein Einnisten der Tumorzellen oder das Auslösen von Apoptose oder Nekroseprozessen. Ob, wann, wie und warum aus «schlafenden Tumorzellen» später Lebermetastasen entstehen und warum die Blutversorgung der Metastasen insbesondere arterieller Struktur ist, ist bis heute nicht ausreichend geklärt und Ziel aktueller Forschung, auch bei Clarunis.

SPEZIALISIERTE BETREUUNG UND INTERDISZIPLINÄRE TUMORKONFERENZ

Patienten mit malignen Lebertumoren wie einem HCC, CCC, Gallenblasenkarzinom oder Gallengangskarzinom sowie Lebermetastasen sollten einem spezialisierten Zentrum für Leberchirurgie zugeführt werden, um ihnen die bestmögliche Behandlungsmethode von einer chirurgischen Leberresektion über interventionelle lokal ablativ Verfahren (RFA, LITT, Mikrowelle, Kryotherapie) und embolisierende Verfahren wie TACE oder SIRT bis hin zu speziellen Verfahren wie der isolierten Leberperfusion (z. B. beim uvealen Melanom) anzubieten. Entscheidend ist immer die frühzeitige Vorstellung der Patienten in einem Tumor- oder Leberboard, da bei fortgeschrittenen Tumorstadien und bei synchron in die Leber metastasierten Tumoren und/oder Beteiligung von mehreren Organen eine ausgedehnte Operation primär aus onkologischer Sicht für die betroffenen Patienten keinen Vorteil bringt. In diesen Fällen müssen individuelle onkologisch-viszeralchirurgische Konzepte erstellt werden, die je nach Verlauf der Erkrankung einen potenziell kurativen, einen den

Tumor kontrollierenden oder ggf. auch einen nur palliativen Ansatz verfolgen.

MODERNSTE PLANUNGSTECHNIK, HOCHSPEZIALISIERTE OPERATIVE VERFAHREN

Neben den modernen offenen Operations- und Resektionstechniken im Bereich der Leber werden auch laparoskopische und roboterassistierte (da-Vinci-Xi-System) Operationsverfahren angeboten. Letztere können u. a. bei der Therapie von Leberzysten sowie Leberteileresektionen unproblematisch durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Planungssicherheit insbesondere bei mehrfach an der Leber voroperierten Patienten haben sich radiologische Verfahren zur Volumenbestimmung der Leberlappen wie auch die dreidimensionale Darstellung des Organs und seiner zu- und abführenden Gefässe etabliert. Diese modernste Technik der Operationsplanung ermöglicht es, möglichst gewebesparende Resektionen durchzuführen. In Fällen, bei denen nach einer Entfernung zu wenig funktionelles Lebergewebe verbleiben würde, kommen hochspezialisierte operative (Pfortaderligatur, Splitt-Leberverfahren, ALPPS) und interventionelle Verfahren (Pfortaderembolisation) zur Anwendung. Die durch eine Pfortaderembolisation induzierte Leberregeneration und Vergrösserung des tumorfreien Leberanteils ermöglicht ausgedehntere Resektionen durch den Erhalt einer ausreichenden funktionellen Reserve, so dass zunächst nicht operable Lebertumore schliesslich doch erfolgreich reseziert werden können. Diese Verfahren haben es in den letzten Jahren ermöglicht, die Belastung der Patienten und die postoperative Komplikationsrate deutlich zu senken.

Die hochspezialisierte hepatobiliäre Chirurgie umfasst alle chirurgischen und interventionellen Eingriffe an der Leber, den Gallengängen und der Gallenblase. Aufgrund der exzellenten Ergebnisse 2019 wurde für 2020 die Zertifizierung als Leberzentrum für Lebertumoren bei der DKG beantragt.

Autor:

Prof. Dr. Otto Kollmar, Leitender Arzt,
Leiter Hepatobiliäre Chirurgie Clarunis –
Universitäres Bauchzentrum Basel.



Kontakte

Clarunis+41 61 777 75 75
zuweisung@clarunis.ch

Viszeralchirurgie
viszeralchirurgie@clarunis.ch

Standort Universitätsspital+41 61 777 73 00
Standort St. Claraspital+41 61 777 75 00

Gastroenterologie / Hepatologie
gastroenterologie@clarunis.ch
hepatologie@clarunis.ch

Standort Universitätsspital+41 61 777 74 00
Standort St. Claraspital+41 61 777 76 00

VISZERALCHIRURGIE

Prof. Markus von Flüe..... Chefarzt+41 61 777 73 03
+41 61 777 75 05

Standort Universitätsspital

Prof. Christoph Kettelhack Chefarzt Stv.+41 61 777 73 01
PD Dr. Tarik Delko..... Leitender Arzt+41 61 777 73 06
Prof. Otto Kollmar..... Leitender Arzt+41 61 777 73 06
Dr. Fiorenzo Angehrn..... Oberarzt+41 61 777 73 05
Dr. Jennifer Klasen Oberärztin+41 61 777 73 02
PD Dr. Savas Soysal Oberarzt+41 61 777 73 01
PD Dr. Ralph Fabian Stärkle Oberarzt+41 61 777 73 04
PD Dr. Marco von Strauss..... Oberarzt+41 61 777 73 09
Dr. Karla Scamardi..... Stationsärztin+41 61 777 73 27

Stoma- und Wundtherapie+41 61 777 73 35

Standort St. Claraspital

PD Dr. Martin Bolli..... Chefarzt Stv.+41 61 777 75 08
Prof. Ralph Peterli..... Chefarzt Stv. Forsch.+41 61 777 75 01
Dr. Beatrice Kern..... Leitende Ärztin+41 61 777 75 06
PD Dr. Daniel Steinemann..... Leitender Arzt+41 61 777 75 09
PD Dr. Christoph Ackermann Konsiliararzt+41 61 777 75 02
PD Dr. Raoul André Drosler Oberarzt+41 61 777 75 03
Dr. Ida Füglistaler..... Oberärztin+41 61 777 75 09
Dr. Marc Oliver Guenin..... Oberarzt+41 61 777 75 04
Dr. Lea Stoll..... Oberärztin+41 61 777 75 08
Dr. Bernard Descoedres..... Stationsoberarzt+41 61 777 75 00
Dr. Belma Dursunoglu..... Stationsoberärztin+41 61 777 75 00
Dr. Sonja Feichter Stationsoberärztin+41 61 777 75 00
Dr. Béatrice Haas Stationsoberärztin+41 61 777 75 00
Dr. Christina Manke Stationsoberärztin+41 61 777 75 00
Dr. Marko Kraljevic..... Stv. Oberarzt+41 61 777 75 01
Dr. Sebastian Staubli..... Stv. Oberarzt+41 61 777 75 00
Dr. Alexander Wilhelm Stv. Oberarzt+41 61 777 75 08

Stoma- und Wundtherapie+41 61 777 75 76

GASTROENTEROLOGIE / HEPATOLOGIE

Prof. Markus Heim Chefarzt+41 61 777 74 11

Standort Universitätsspital

Prof. Lukas Degen Chefarzt Stv.+41 61 777 74 00
Prof. Dr. Petr Hruz Leitender Arzt+41 61 777 74 00
Prof. Jan Hendrik Niess Leitender Arzt+41 61 777 74 00
Dr. Polat Bastürk Oberarzt+41 61 777 74 00
PD Dr. Christine Bernsmeier Oberärztin+41 61 777 74 00
Dr. Tuyana Boldanova Oberärztin+41 61 777 74 00
Dr. Claudia Keerl Oberärztin+41 61 777 74 00

Standort St. Claraspital

PD Dr. Miriam Thumshirn Chefärztin a. P.+41 61 777 76 04
Dr. Michael Manz Chefarzt Stv.+41 61 777 76 02
Dr. Matthias Sauter Leitender Arzt+41 61 777 76 04
Dr. Maja Gruber..... Oberärztin+41 61 777 76 05
Dr. Dominic Althaus..... Stv. Oberarzt+41 61 777 76 02
Dr. Beat Gysi..... Konsiliararzt+41 61 777 76 05

Bethesda Spital

Dr. Franziska Piccoli Kaderärztin+41 61 777 74 60



Sehr geehrte Zuweisende

Wir freuen uns, Ihnen die zweite Ausgabe des Focus zustellen zu dürfen, welche ganz dem Thema «Leber» gewidmet ist.

Unsere Spezialisten geben Auskunft über Früherkennung und Behandlungsmethoden von Lebertumoren. Ergänzt werden die Ausführungen durch den seltenen Einblick in unsere Forschungstätigkeit in diesem Bereich.

Gerne informieren wir Sie vorab über unsere Optimierungen in den administrativen Abläufen, um insbesondere auch die Zusammenarbeit mit Ihnen zu erleichtern. Neu sind unsere Sekretariate von 8.00 bis 17.00 Uhr durchgehend besetzt. Sollten Sie Ihr Anliegen trotzdem nicht rasch deponieren können, weichen Sie doch bitte auf die E-Mail-Adressen unserer Bereiche aus. Die Funktionalität der elektronischen Zuweisung von Patienten haben wir dahingehend verbessert, dass Sie neu auch weitere Unterlagen direkt der Zuweisung beifügen können (www.clarunis.ch/de/fuer-zuweisende/). Weitere Verbesserungen sind in Planung. Wir werden laufend darüber berichten.

Es freut uns zudem, Sie darauf hinweisen zu können, dass unsere Fortbildungsreihe «GastroForum» an den Standorten Claraspital und Universitätsspital Basel neu um 18.30 Uhr beginnt. Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme und angeregte Diskussionen.

Selbstverständlich stehen wir Ihnen auch weiterhin persönlich für Rückmeldungen jeglicher Art zur Verfügung.

Freundliche Grüsse
Prof. Dr. med. M. von Flüe
Prof. Dr. med. M. Heim
M. Himmelrich

Neu: elektronische Patientenanmeldung inkl. Dokumenten-Upload: www.clarunis.ch/de/fuer-zuweisende

Impressum
 Herausgeber Clarunis, Basel | www.clarunis.ch
 Gestaltungskonzept Multiplikator AG, Basel
 Redaktion kommunikation@clarunis.ch
 Druckvorstufe / Druck Steudler Press AG, Basel

Personelles

Neue ärztliche Mitarbeitende

VISZERALCHIRURGIE



Silvio Däster, Oberarzt
 Standort USB, seit 1.3.2020

- 2019—2020 **Postgraduate Fellowship**,
Royal Prince Alfred Hospital, Sydney
- 2019 **Facharzt für Koloproktologie**, Wien
- 2018 **Habilitation in Allgemeiner und Viszeralchirurgie**,
Universitätsspital Basel
- 2017—2018 **Postgraduate Fellowship**,
Concord Repatriation General Hospital,
Concord, Sydney
- 2016—2017 **Oberarzt Viszeralchirurgie**,
Universitätsspital Basel
- 2015 **Stv. Oberarzt Viszeralchirurgie**,
Universitätsspital Basel
- 2014—2015 **Klinischer Mitarbeiter**,
Frimley Park Hospital, Frimley, Surrey
- 2014 **Facharzt für Allgemeine Chirurgie**
- 2011 **Forschungsmitarbeiter**,
Universitätsspital Basel
- 2009 Dissertation
- 2008—2014 **Assistenzarzt Chirurgie**,
Universitätsspital Basel
- 2001—2007 **Medizinstudium**,
Universität Basel

PUBLIKATIONEN / STUDIEN

Improved Survival in Liver Transplant Patients Receiving Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR). Adam R, Karam V, Cailliez V, Trunečka P, Samuel D, Tisone G, Němec P, Soubrane O, Schneeberger S, Gridelli B, Bechstein WO, Risaliti A, Line PD, Vivarelli M, Rossi M, Pirenne J, Klempnauer JL, Rummo A, Di Benedetto F, Zieniewicz K, Troisi R, Paul A, Vali T, Kollmar O, Boudjema K, Hoti E, Colledan M, Pratschke J, Lang H, Popescu I, Ericzon BG, Strupas K, De Simone P, Kochs E, Heyd B, Gugenheim J, Pinna AD, Bennet W, Kazimi M, Bachellier P, Wigmore SJ, Rasmussen A, Clavien PA, Hidalgo E, O'Grady JG, Zamboni F, Kilic M, Duvoux C; all contributing centers (HYPERLINK www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). An Extension Study. *Transplantation*. 2019 Sep;103(9):1844—1862.

Hepatocellular Carcinoma Xenografts Established From Needle Biopsies Preserve the Characteristics of the Originating Tumors. Blumer T, Fofana I, Matter MS, Wang X, Montazeri H, Calabrese D, Coto-Llerena M, Boldanova T, Nuciforo S, Kanckerla V, Tornillo L, Piscuoglio S, Wieland S, Terracciano LM, Ng CKY, Heim MH. *Hepatol Commun*. 2019 May 6;3(7):971—986.

Unique T-Cell Populations Define Immune-Inflamed Hepatocellular Carcinoma. Di Blasi D, Boldanova T, Mori L, Terracciano L, Heim MH, De Libero G. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 22; 9(2):195—218.

News

VERANSTALTUNGEN

GastroForum

29. April 2020: Endokrinologische Chirurgie
 Universitätsspital Basel, Hörsaal 1
 18.30—20.00 Uhr
 Moderation: Prof. Dr. Otto Kollmar

17. Juni 2020: Hepatologie
 Universitätsspital Basel, Hörsaal 1
 18.30—20.00 Uhr
 Moderation: Prof. Dr. Markus Heim

16. September 2020: «The painful right lower quadrant»
 Hôpital du Jura, Délémont
 18.30—20.00 Uhr
 Moderation: Dr. Joycelin Roduit, Prof. Dr. Florian Fröhlich

IBD NET Talk

19. März 2020, 25. Juni 2020
 Universitätsspital Basel, 1. OG, Besprechungsraum
 Diagnostik Medizin, 17.00—18.30 Uhr

ClaralInfo – Interdisziplinäre Fortbildung

21. Februar 2020: Proktologie in der Praxis und im Notfall
 Claraspital, 7.30—8.15 Uhr
 PD Dr. Daniel Steinemann

12. Juni 2020: Oesophaguskarzinom — Frühe Diagnose, multimodale Therapie und individuelle Nachsorge,
 Claraspital, 7.30—8.15 Uhr
 Dr. Fiorenzo Angehrn

AUSZEICHNUNGEN / PREISE

Prof. Dr. Petr Hruz, Leitender Arzt Gastroenterologie / Hepatologie, wurde an der Regensitzung vom 13. November 2019 von der Universität Basel zum **Titularprofessor** ernannt.

Dr. Philipp Wuggenig hat am **Jahreskongress des SGG den Preis** für das Poster «The Branched-Chain Amino Acid Transporter CD98 Heavy Chain Supports the Development of Colonic Macrophages» erhalten.

Preis der Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) für Dr. Aleksei Suslov, Postdoc in der Forschungsgruppe Hepatologie von Clarunis.

Im Rahmen des Chirurgenkongresses in Bern hat Dr. Julian-Emanuel Bühler den **Ethicon SCG Laparoscopic Skills Contest 2019** gewonnen.