

Dr. med. Dr. phil. Vanessa Banz Wüthrich
Prof. Dr. med. Dr. hc. Daniel Candinas

Universitäre Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Fachbereich Chirurgie, vanessa.banz@insel.ch
Fachbereich Chirurgie, daniel.candinas@insel.ch

Hepatobiliäre Chirurgie bei metabolisch überforderter Leber

Vorsicht: Hemihepatektomie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Die metabolisch überforderte Leber insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II oder nach neoadjuvanter Chemotherapie gilt es zu erkennen. Während des chirurgischen Eingriffs muss man bereits sein für einen intraoperativen Strategiewechsel, der dazu führt, dass eine Resektion zu reduzieren oder in zwei separaten Eingriffen vorzunehmen ist.

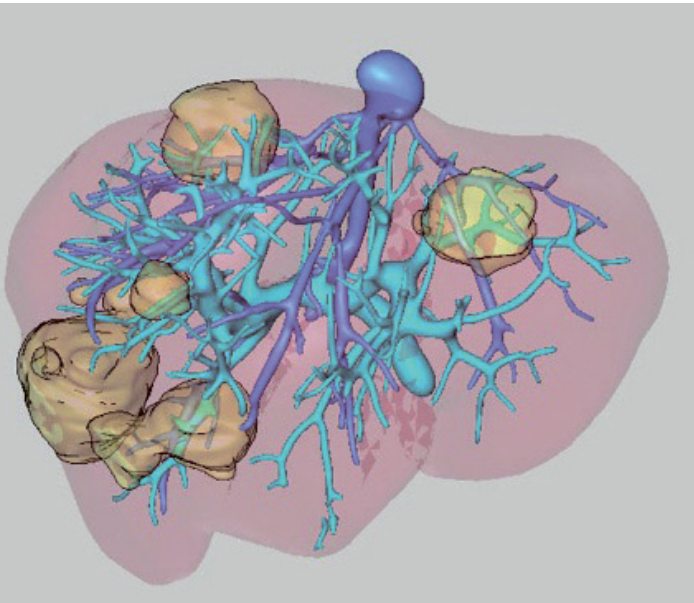


Abbildung 1: Um möglichst viel tumorfreies Parenchym zu erhalten, ist die präoperative Planung mittels 3-D-MRI-Modell notwendig.

Existiert eine einheitliche Definition der metabolisch überforderten Leber? Falls ja, wie schätzt man als Chirurg die präoperative Reservekapazität ein? Dass ein Child C Zirrhotiker mit Aszites, rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen und intermittierender hepatischer Enzephalopathie eine metabolisch überforderte resp. eingeschränkte Leberfunktion hat, springt direkt ins Auge. Hier wird sich kein Chirurg aus dem Fenster lehnen und einen solchen Patienten operieren wollen. Wesentlich mehr als der offensichtliche Zirrhotiker wird möglicherweise der leicht übergewichtige Patient bieten, der mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II und St.n. neoadjuvanter Chemotherapie für eine Hemihepatektomie rechts vorgesehen ist.

Paradigma: einschränkende Krankheitsbilder

Es gibt ein paar Krankheitsbilder, respektive Kombinationen von klinischen Zusammenhängen, welche die metabolischen Funktion der Leber einschränken und somit diese «überfordern». Dazu gehören:

Patienten mit gewissen präoperativen Chemotherapien: Zunehmend werden Patienten – die aufgrund der Metastasenverteilung und Tumormasse als initial inoperable gelten – mittels effizienter Chemotherapie Regimen downstaged, so dass schliesslich der Chirurg wieder am Ball ist. Aber solche Oxaliplatin und Irinotecan-Chemotherapien (mit oder ohne monoklonale Antikörper z.B VEGF-Antikörper, Bevacizumab) können zu einer potenziell substanziellen Einschränkung der Leberfunktion führen. Stichworte hier sind SOS und CASH.

Das Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) geht aus einer Chemotherapie-induzierten sinusoidalen Obstruktion hervor mit Ödemen und einer spongiformen Leberkonsistenz sowie histopathologischen Veränderungen, die zu einer bläulichen Verfärbung der Leber führen («blue liver syndrome»). Zusammen mit der Chemotherapie assoziierten Steatohepatitis (CASH), bilden sie relevante histomorphologische Veränderungen, die klinisch von Bedeutung sind und bei 20–50% aller Patienten mit Oxaliplatin, respektive Irinotecan-assoziierten Chemotherapien auftreten. Mehrere Studien belegen klar, dass sowohl das SOS als auch die CASH mit einer erhöhten postoperativen Morbidität, einem längerem Spitalaufenthalt und einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Wartet man mehrere Wochen bis Monaten zwischen dem letzten Chemotherapiezyklus und der Operation, zeigen viele Patienten eine Regredienz der hepatischen Befunde. Allerdings steht selten so viel Zeit zur Verfügung, denn die

berechtigte Angst vor der erneuten Tumorprogression im langen Therapie-Intervall bleibt.

Patienten mit Adipositas: Den Zusammenhang zwischen Steatosis hepatis (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease sowie NASH – non-alcoholic steatohepatitis) und erhöhten intra- und postoperativen Komplikationen haben mehrere Studien ohne Zweifel belegt. Dass steatotische Lebern vulnerabel sind, ist in der Lebertransplantation schon länger bekannt, denn warme Ischämiezeiten werden schlechter toleriert. Dieses Problem kann auch während der Durchführung von grösseren Leberresektionen eintreten, wenn ein Pringle Manöver (das Äquivalent der warmen Ischämie bei der Lebertransplantation) angewandt werden muss. Trotz des relativ standardisierten scoring Systems für die Steatosis hepatis, bleibt die intra- und inter-observer Variabilität der allfällig präoperativ durchgeführten Biopsien beträchtlich, zusätzlich zum inhärenten Sampling-Error resp. Sampling-Bias. Immer wieder versuchen Studien eine bildmorphologische Korrelation (zum Beispiel mittels Computertomographie) zwischen Bildgebung und Ausmass der Lebersteatose herzustellen, um eine möglichst nicht-invasive Abschätzung der vorhandenen Leberverfettung zu ermöglichen. Überzeugende Daten fehlen leider aber auch hier. Beim zunehmend adipösen Patientengut wird der Anteil an Patienten mit NAFLD oder sogar NASH steigen. Kommt im Rahmen der Chemotherapie dann zusätzlich ein SOS oder eine CASH hinzu, ist abzuwarten, wie stark die Steatose-assoziierten Komplikationen steigen.

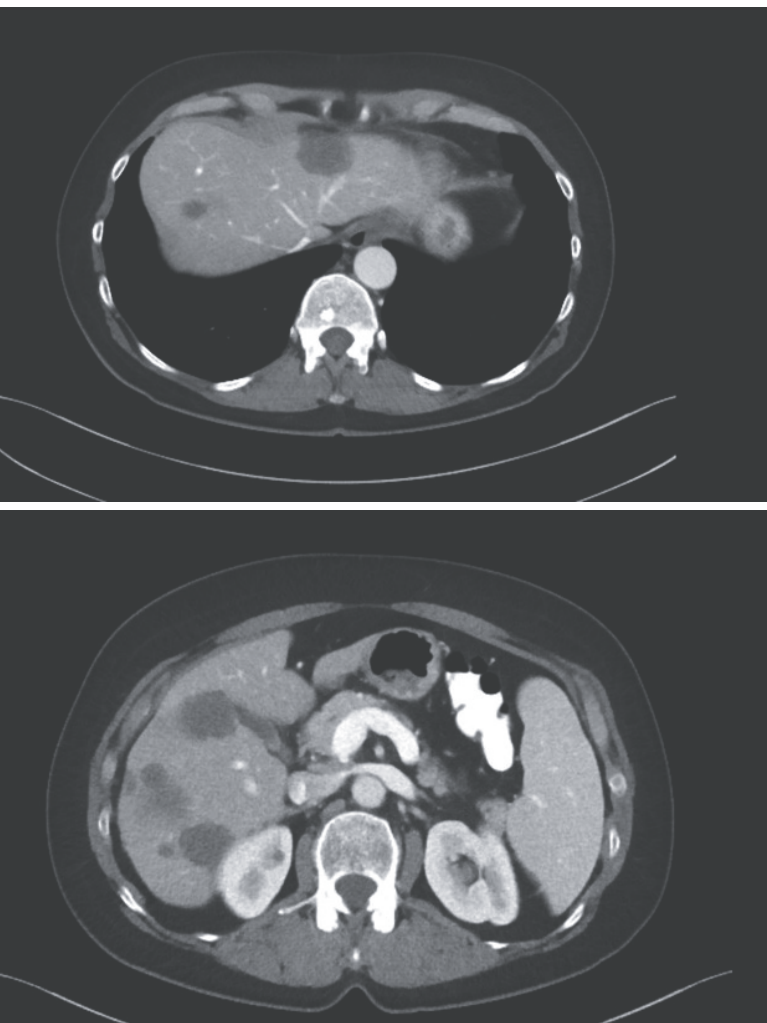
Patienten mit Diabetes / metabolischem Syndrom: Bei zunehmend übergewichtigem Patientengut steigt auch die Anzahl der Patienten mit metabolischem Syndrom und somit Diabetes mellitus Typ II. Das metabolische Syndrom führt dazu, dass sich die freien Fettsäuren mit low-grade systemischer Entzündung und die pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha und Interleukin-6 erhöhen, die anti-inflammatorischen Zytokine wie das Adiponectin jedoch abnehmen. Währenddem eine Assoziation zwischen Diabetes und erhöhten allgemeinen postoperativen Komplikationen wie Wundinfektionen oder Wundheilungsstörungen schon länger bekannt ist, zeigen zunehmend Daten aus der Lebertransplantationschirurgie und der hepatobili-

ären Chirurgie, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus vermehrt postoperative Komplikationen mit erhöhter Mortalität aufweisen.

Paradigma: metabolisch überforderten Leber

Wie viel Leber braucht der Mensch eigentlich und welche Untersuchungen können eine metabolisch überforderte Leber voraussagen? Während man von einer Restlebermasse von mindestens 0.8% des Körpergewichtes ausgeht (entspricht ca. 30% des Volumens einer normalen gesunden Leber) damit der klinische Outcome günstig bleibt, gelten diese Einschätzung nur für die gesunde Leber. Wie viel mehr Leber braucht es bei einer Fibrose, einer Steatose, bei vermutetem SOS? Währendem die Child-Pugh Klassifikation eine gewisse Risikoeinschätzung bei Zirrhotiker ermöglicht, fehlt ein ähnlicher präoperativer Score bei der steatotischen Leber vom Diabetiker, beim NASH Patienten.

Der Fibrosegrad der Leber kann heutzutage mittels sogenanntem Fibroscan – da heisst, mittels Durchführung einer Elastographie der Leber eingeschätzt werden (das Verfahren wurde ursprünglich von der Industrie zur Bestimmung des Reifegrades von Käselaibern entwickelt!). Klinisch fehlt es aber weiterhin an validierten Tests zur Einschätzung einer Leberfunktionseinschränkung, z.B. bei CASH oder SOS. Verschiedene Studien versuchen, unter anderem mittels Gabe von Indocyanin Grün (ICG), einer Substanz, die ausschliesslich über die Leber abgebaut wird, die präoperative Reservekapazität der Leber einzuschätzen. Dies funktioniert aber vorwiegend bei Patienten mit einer Fibrose oder Zirrhose. Die Schlussfolgerungen sind sehr unterschiedlich und für die Leberchirurgie haben die ICG Retention Messungen bis anhin keinen Stellenwert gefunden bei Patienten ohne Zirrhose. Gleiches gilt auch für andere Tests, wie z.B. der Galaktose-Eliminations-Kapazitäts-Test, die möglicherweise eine Vorhersage erlauben bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, nicht aber validiert sind für die nicht zirrhotische- oder fibrotische Leber. Das alleinige Messen von Leberwerten (ALT oder AST), Bilirubin oder Albumin und Vitamin K-abhängige Faktoren ist absolut unzureichend, um eine potenzielle Leberfunktionseinschränkung zu erkennen oder gar vorher zu sagen.



Abbildungen 2a und 2b: Computertomographie mit iv-Kontrastmittel. Die multiplen, bilobären kolorektalen Lebermetastasen (hypodense Areale) sind deutlich sichtbar.

Neue Nuklearmedizinische Bildgebungen wie z.B. die ^{99m}Tc - Galaktosyl Serum Albumin Szintigraphie oder die ^{99m}Tc -Mebrofenin Hepatobiliäre Szintigraphie werden in Zukunft möglicherweise eine gewisse Rolle spielen. Beide Untersuchungen ermöglichen nicht nur die Gesamtleberfunktion sondern auch die sogenannte «liver remnant», die Restleber, einzuschätzen. Denn längstens hat man in der Chirurgie erkannt, dass es regionale Unterschiede in der metabolischen Leistung der Leber geben kann – vor allem bei vermuteter eingeschränkter Leberfunktion.

Paradigma: Planung

Die präoperative Planung gewinnt zusätzlich an Wichtigkeit: Diese wird umso wichtiger, je mehr man an die chirurgischen Grenzen gehen muss, wie es bei der metabolisch eingeschränkten Leber oft der Fall ist. Hier heisst es möglichst viel «gesundes», das heisst, tumorfreies Parenchym zu erhalten. Ein detailliertes 3D-Model der Leber kann unabdingbar sein. Auf der Basis von Computertomographie- (CT-) oder Magnetresonanztomographie- (MR-) Aufnahmen können mit Hilfe von Computerprogrammen (z.B. MeVis) detaillierte Planungsvarianten mit 3D Darstellungen der Leberanatomie sowie exakte Volumenquantifizierungen und Risikoabschätzungen durchgeführt werden.

Ist eine ausgedehnte Parenchymresektion (z.B. erweiterte Hemihepatektomie rechts) unumgänglich, sollte im Zweifelsfall – auch bei bildmorphologisch suffizienter Lebermasse – eine präoperative Portalvenenembolisation durchgeführt werden, um die Hypertrophie der verbleibenden Leber zu induzieren. Häufig genügen anschliessend vor geplanter Resektion ein paar Wochen Wartezeit.

Intraoperative Strategiewechsel können notwendig sein: Auch die beste präoperative Planung kann, respektive muss über Bord geworfen werden, wenn sich intraoperativ eine veränderte Situation zeigt. Bei einer 58-jährigen Patientin mit multiplen, bilobären kolorektalen Lebermetastasen (initial als inoperable bezeichnet) erfolgte ein ausgezeichnetes «downstaging» durch eine präoperative Chemotherapie gemäss FOLFOX Schema inklusive Gabe von Avastin (Abbildungen 2a und 2b). Bei der präoperativen Planung wurde aufgrund der Tumorlokalisation ein zwei-zeitiges Verfahren

angestrebt: «Reinigung» der linken Leber mit lokaler Metastasenresektion und gleichzeitiger Pfortaderligatur rechts zur Hypertrophie der verbleibenden linken Leber. In einem zweiten Schritt dann «Reinigung» der rechten Leber im Sinne einer Hemihepatektomie rechts. Die Planung erfolgte mittels MeVis 3D Rekonstruktion (Abbildung 1). Intraoperativ zeigte sich jedoch bei der adipösen Patientin eine ausgeprägte Leberverfettung St.n. Chemotherapie. Aufgrund der präoperativen MeVis-Berechnungen war die linke Lebermasse bereits als relativ knapp eingestuft worden. Auch bei bildmorphologisch potentiell suffizienter Leberhypertrophie nach der vorgesehenen Pfortaderligatur rechts, schätzten wir die funktionelle Reservekapazität der Leber als insuffizient ein. In dieser Situation haben wir uns für die Gewebe sparende multiple, lokale und atypische Resektion der Metastasen entschieden mit Hilfe vom intraoperativem Ultraschall. In Kauf genommen haben wir, auf Grunde der verschiedenen Tumorlokalisationen mit Nähe zu grösseren hepatischen Venen und Portalvenen, eine eher knappe Resektionsgrenze (in der Histologie jeweils suffizienter tumorfreier Rand). Die Patientin hat sich ohne Komplikationen von der Operation erholt und war rasch wieder zu Hause. Engmaschige Nachkontrollen um ein mögliches hepatisches Tumorrezidiv zu erfassen werden durchgeführt mit der ersten postoperativen Kontrolle ohne Hinweise für makroskopischen Resttumor.

Eine Planänderung kann auch einmal heissen, dass man weg von der vorgesehenen ein-zeitigen Resektion geht und ein zwei-zeitiges Verfahren wählt. Oder eine kleinere Resektion wird durchgeführt mit intraoperativer Ablation der anderen Tumorherde. Flexibilität, chirurgisches Können und Erfahrung spielen hier eine wichtige Rolle.

Paradigma: Risikoeinschätzungen

Das Hauptproblem bleibt, dass eine zuverlässigen Untersuchung, oder eine Kombination von Untersuchungen fehlen, die mit grosser Sicherheit ein erhöhtes perioperatives Risiko vorhersagen können. Im einzelnen Fall, kann man nur abschätzen wie hoch das Risiko sein mag. Und dennoch kann man sich täuschen! Was nützt es einem Patienten wenn man die Wahrscheinlichkeit vom Auftreten einer möglichen Komplikation mit <1% angibt, dieser Patient aber schlussendlich an dieser Komplikation leidet?

In Anbetracht dessen, dass die meisten Patienten, die eine Leberresektion benötigen, ein malignes Leiden haben, ist eine chirurgische Therapie – falls technisch-biologisch sinnvoll und möglich – trotz erhöhtem Risiko, erstrebenswert. Der Chirurg ist dem Patienten eine genaue Aufklärung der möglichen, allenfalls zu erwartenden Komplikationen schuldig, vor allem bei erhöhtem perioperativem Risikoprofil. Eine genaue präoperative Planung der vorgesehenen chirurgischen Strategie unter speziellen Einbezug vom potenziellen Risikoprofil bleibt unabdingbar. Dies vor Augen muss man flexibel genug sein, auch sehr kurzfristig den vorhergesehen Plan zu ändern.

Auserwählte Literatur

- Belghiti J, Hiramatsu K, Benosit S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46
- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034–44.
- Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. *Transplantation* 2002;73:325–30.
- Oliva MR, Mortelet KJ, Segatto E, et al. Computed tomography features of non-alcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:37–43.
- Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):118–24.
- Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):27–36.