



Falk Workshop
„Pathophysiology and Treatment of Cholangiocarcinoma“
Tübingen, 23.–24. Januar 2014

Cholangiozelluläres Karzinom: Es gibt großen Bedarf für Fortschritte bei Diagnostik und Therapie

Von Christine Vetter

Cholangiokarzinom: zunehmende Häufigkeit

Inzidenz und Prävalenz des cholangiozellulären Karzinoms (CCA) nehmen weltweit kontinuierlich zu, wobei die Gründe für diese Entwicklung bislang nicht bekannt sind. Auch die Sterblichkeit steigt stetig. „Die radikale Resektion des Tumors ist die einzige kurative Option“, so **Prof. A. Königsrainer**, Universitätsklinikum Tübingen. „Leider ist diese jedoch nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten zu realisieren, da der Tumor meist erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird“, betonte er bei einem Falk Workshop im Vorfeld des Jahrestreffens der GASL (German Association for the Study of the Liver) in Tübingen. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich beim CCA um eine komplexe Entität handelt, die von verschiedenen Zelltypen ausgehen kann.

Von der embryonalen Zelldifferenzierung lernen

Das Verständnis der Krankheitsentstehung beim CCA ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, neue therapeutische Ansatzpunkte und Zielstrukturen definieren zu können. Rückschlüsse auf die Pathogenese beim Erwachsenen geben dabei nicht zuletzt die Mechanismen der embryonalen Zelldifferenzierung, betonte **Dr. F. Lemaigre**, Katholische Universität Löwen, Brüssel. Zu berücksichtigen ist die hohe Plastizität der Zellen. So können sich Hepatoblasten zum einen zu Prä-Hepatozyten und in der Folge zu Hepatozyten oder zu Vorläuferzellen der Cholangiozyten und schließlich zu reifen Cholangiozyten differenzieren. Der Prozess der Differenzierung ist normalerweise gut reguliert, allerdings kann es über die Stammzellen durchaus Übergänge zwischen den Zellformen geben. Welcher Weg bei der Differenzierung eingeschlagen wird, ist zudem von der Aktivität verschiedener Signalkaskaden in den Zellen abhängig, so Dr. Lemaigre. Beteiligt sind unter anderem die Signalgebung über TGF β , Notch, Wnt und auch der β -Catenin-Pathway.

Intrahepatisches Cholangio- karzinom – eine medizinische Herausforderung

Zu differenzieren sind das intrahepatische CCA (iCCA), das perihiläre (pCCA) sowie das distale CCA (dCCA). Besonders aggressiv verläuft laut **Prof. L. Zender**, Universitätsklinikum Tübingen, das intrahepatische Cholangiokarzinom: „Der Tumor metastasiert rasch, gilt allgemein als nicht heilbar und führt meist rasch zum Tod des Patienten.“ Warum die Häufigkeit des CCA steigt, ist nicht klar, eine Rolle könnte jedoch die Zunahme der Risikofaktoren spielen. Als solche nannte Prof. Zender einen Alkoholabusus, Übergewicht, einen Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, eine Hypertonie, ein metabolisches Syndrom und eine Steatohepatitis.

Chronisch entzündliche Leber- und Darmerkrankungen begünstigen CCA-Bildung

Auch beim Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist von einem erheblich erhöhten Risiko für die Entwicklung eines CCA auszugehen. Das jährliche Risiko liegt nach **Prof. U. Beuers**, Universität Amsterdam, bei 0,5–1,5%, die Lebenszeitprävalenz bei PSC-Patienten bezifferte er auf rund 10%. Getriggert werden kann die Tumorentstehung durch weitere Erkrankungen wie eine Cholangitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, eine alkoholische Lebererkrankung und insbesondere eine Leberzirrhose, eine Cholelithiasis, eine Hepatitis B oder C sowie durch eine chronische Pankreatitis.

Cholestase – keine conditio sine qua non beim CCA

Darüber hinaus kann auch bereits eine Cholestase die Entstehung eines CCA begünstigen, wobei hierfür laut Prof. Beuers insbesondere hydrophobe Gallensäuren verantwortlich sein dürften. Diese Gallensäuren stimulieren den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) und vermitteln so wahrscheinlich Signale zur Proliferation der Zellen. Die Cholestase ist anders als lange angenommen aber keine conditio sine qua non für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms. Bedeutsamer scheint hingegen eine anhaltende hepatobiliäre Entzündungsreaktion zu sein. Nicht zuletzt weil die Cholestase ein Triggerfaktor sein kann, ist eine Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen mit Ursodesoxycholsäure (UDC) sinnvoll. Die endogene hydrophile Gallensäure stimuliert die hepato- und cholangiozelluläre Sekretion, mindert die Zytotoxizität des Gallensäure-Pools und vermittelt antiapoptotische Effekte. Studien belegen, dass Patienten mit PSC, die auf UDC^{*)} ansprechen, eine gute Prognose aufweisen. Mit der Behandlung verbindet sich die Hoffnung, durch UDC auch der CCA-Entstehung entgegenwirken zu können. Prof. Beuers betonte: „Hinweise hierfür gibt es, doch es fehlen uns noch prospektive Daten.“

Bessere Präventionsmöglichkeiten durch nor-Ursodesoxycholsäure?

Hoffnungen auf verbesserte Möglichkeiten der CCA-Prävention bei Patienten mit PSC setzen die Wissenschaftler laut **Prof. M. Trauner**, Medizinische Universität Wien, insbesondere auf nor-Ursodesoxycholsäure (norUDC), ein Derivat der UDC mit ausgeprägteren antiproliferativen, antifibrotischen und antiinflammatorischen Eigenschaften. Unter anderem wirkt norUDC auf den mTOR-Signalweg, der bei der Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) beteiligt ist. Es gibt gute Hinweise darauf, dass mittels der modifizierten Gallensäure der HCC-Bildung vorzubeugen ist. „Ob das auch für das Cholangiokarzinom gilt, muss noch untersucht werden“, so Prof. Trauner. Eine aktuelle Studie zur therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit bei der PSC soll jetzt anlaufen.

Chronische Inflammation durch Infektionen getriggert?

Allerdings ist laut **Prof. C.P. Strassburg**, Universitätsklinikum Bonn, auch die Pathophysiologie der Cholangiopathien noch nicht vollständig geklärt. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass Autoimmunprozesse zu der Störung führen, bewiesen ist dies jedoch nicht. „Wenn überhaupt, so handelt es sich um atypische Autoimmunerkrankungen“, sagte der Mediziner. Es scheint eine ausgeprägte genetische Prädisposition zu geben. Auch Ischämien und möglicherweise Infektionen scheinen an der Pathogenese beteiligt zu sein. Dafür sprechen unter anderem Untersuchungen zur sekundär sklerosierenden Cholangitis, einem noch relativ neuen Krankheitsbild, bei dem die Krankheitsentstehung offenbar durch eine Infektionsgetriggerte Inflammation bedingt ist. Auch bei der PSC sind Infektionen zumindest als Mitursache bei der Ausbildung relevanter Stenosen im Gespräch. Diskutiert wird beispielsweise eine Beteiligung von Helicobacter-Spezies sowie diverser Viren wie etwa dem CMV und dem Retrovirus Typ 3.

Prophylaktische Cholezystektomie zur Krebsprävention?

Als eine Option, der CCA-Entwicklung entgegenzuwirken, nannte **Prof. F. Lammert**, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, die effektive Behandlung eines Gallensteinleidens. Denn eine durch Gallensteine bedingte Cholelithiasis kann ihrerseits das Risiko der Entstehung eines Gallengangs- oder Gallenblasenkarzinoms steigern. Die Gefährdung ist von der Steingröße abhängig. Gegebenenfalls ist deshalb bei Risikopatienten eine prophylaktische Cholezystektomie zu erwägen, auch wenn die Patienten asymptomatisch sind.

Frühe Läsionen als Vorläufer des Gallengangs-karzinoms fassen

Ähnlich wie bei anderen Tumoren gibt es auch beim CCA die Möglichkeit, durch die Identifizierung früher Läsionen eine Früherkennung des Karzinoms zu realisieren, erläuterte **Prof. Y. Nakanuma**, Universitätsklinikum Kanazawa. Allerdings handelt es sich bei den biliären intraepithelialen Neoplasien (BillIN) um flache, mikroskopisch kleine Läsionen. Zu unterscheiden sind BillIN Grad 1, 2 und Grad 3 als Vorläufer eines invasiven Cholangiokarzinoms.

^{*)}Ursodesoxycholsäure ist nicht zur Therapie der PSC zugelassen.

Nur limitierte Therapie-möglichkeiten

Ernüchternd sind die therapeutischen Möglichkeiten beim CCA. So liegt sogar bei Patienten mit potenziell kurativer Operation die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur 25–30%, betonte **Prof. A. Vogel**, Medizinische Hochschule Hannover. Bei der Chemotherapie sind Gemcitabin und Cisplatin Standard und können sowohl die Überlebensraten als auch die Lebensqualität der Patienten bessern. Die Rolle einer Radiofrequenzablation sowie einer photodynamischen Therapie ist beim CCA noch unklar, vor allem zur photodynamischen Therapie gibt es nach Prof. Vogel derzeit widersprüchliche Daten.

Forscher setzen Hoffnungen auf die zielgerichtete Therapie

Intensiv gearbeitet wird vor diesem Hintergrund an der Entwicklung neuer Medikamente zur zielgerichteten Therapie. Im Fokus steht dabei die Beeinflussung des EGFR, wobei in ersten Studien mit Cetuximab in Kombination mit der Chemotherapie ein progressionsfreies Überleben von median 8,3 Monaten und ein mittleres Gesamtüberleben von 12,7 Monaten zu erzielen war. In dieser Indikation wird außerdem der Wirkstoff Panitumumab bei Patienten mit einem K-RAS-Wildtyp-CCA geprüft.

Gezielt Signalwege im Tumor modulieren

Es gibt weitere Signalwege, über deren Beeinflussung möglicherweise eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beim CCA zu realisieren ist. Intensiv untersucht wird nach **PD Dr. R.R. Plentz**, Universitätsklinikum Tübingen, inwieweit über den Hedgehog-Signalweg Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu nehmen ist. Als weitere Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Therapeutika nannte der Wissenschaftler zudem die Polo-like Kinase 2, Capsaicin, die Histon-Deacetylase 6, den L-Typ-Aminosäure-Transporter 1 und vor allem den Signalweg Notch.

Interview mit Professor Dr. Nisar P. Malek, Universitätsklinikum Tübingen

„Beim Gallengangskarzinom brauchen wir Fortschritte auf vielen Ebenen“

Die Inzidenz nimmt zu, die Sterblichkeit ist hoch. Worauf sich Hoffnungen gründen, diese Situation beim Gallengangskarzinom zu bessern, erläutert Prof. N.P. Malek, Universitätsklinikum Tübingen, in einem Interview. Er war einer der wissenschaftlichen Organisatoren des Falk Workshops.

Herr Professor Malek, welche Bedeutung hat das Gallengangskarzinom hierzulande?

Prof. Malek: Zwar handelt es sich beim cholangiozellulären Karzinom formal um einen seltenen Tumor, dieser aber darf in seiner Bedeutung keinesfalls unterschätzt werden. Denn die Häufigkeit des CCA steigt weltweit und explizit auch in Deutschland an, wobei wir hierzulande in den vergangenen 10 Jahren eine Steigerung der Mortalität um rund 400% zu verzeichnen hatten. Die Gründe für diese Entwicklung sind uns noch nicht klar. Das Gallengangskarzinom ist, davon abgesehen, eine sehr ernst zu nehmende Erkrankung, da wir kaum Optionen haben, die Patienten zu heilen.

Wo gibt es aus Ihrer Sicht besonderen Handlungsbedarf?

Prof. Malek: Handlungsbedarf gibt es eigentlich auf allen Ebenen. Das betrifft zum einen die Diagnostik, die verbessert werden müsste, damit wir die Tumoren frühzeitiger entdecken. Denn ein kurativer Ansatz ist nur gegeben, wenn der Tumor operativ vollständig reseziert werden kann. Das gelingt bisher nur bei einer verschwindend kleinen Zahl von Patienten. Denn meist wird der Tumor leider erst erkannt, wenn eine Operation – und damit auch eine Heilung – nicht mehr möglich ist. Für Patienten, bei denen eine vollständige Resektion nicht gelingt, haben wir nur limitierte Behandlungsmöglichkeiten. Die übliche Standardchemotherapie besteht aus herkömmlichen, wenig innovativen Wirkstoffen. Eine zielgerichtete Therapie mit modernen Substanzen, wie sie bei anderen Krebserkrankungen praktiziert wird, gibt es beim CCA bisher nicht. Ziel des Workshops in Tübingen war es deshalb unter anderem, Ansatzpunkte für neue, besser wirksame Therapeutika aufzudecken und zu diskutieren.

Es wurden erste Ansätze einer zielgerichteten Therapie vorgestellt. Worin bestehen diese?

Prof. Malek: Gezeigt wurden erste Versuche, über die EGF-Rezeptoren Einfluss auf die Erkrankung zu nehmen. Das scheint bei einem K-RAS-Wildtyp-Tumor möglich zu sein. Zudem haben wir Hinweise auf therapeutische Fortschritte bei Patienten, die einen nicht-mutierten EGFR-Signalweg aufweisen. Die Studien sind noch nicht abgeschlossen, aber wir hoffen auf einen substanzialen Fortschritt durch EGFR-Inhibitoren bei dieser Patientengruppe. Ein anderer Ansatzpunkt ergibt sich aus der Erkenntnis, dass der sogenannte Notch-Signalweg bei der Entstehung des CCA eine wichtige Rolle spielt. Die Notch-Inhibition ist deshalb ein weiteres Ziel, das wir derzeit verfolgen.

In welchem Zeitrahmen erwarten Sie relevante Fortschritte?

Prof. Malek: Wir machen derzeit vor allem Fortschritte beim Verständnis der Tumorentstehung, der Beteiligung unterschiedlicher Zelltypen und der Regulation des Tumorwachstums. Wir hoffen, auf Basis der neuen Erkenntnisse neue Zielstrukturen für die Therapie finden und innovative Wirkstoffe entwickeln zu können. Ich denke, es ist gerechtfertigt zu erwarten, dass wir in den kommenden 10 Jahren relevante Therapiefortschritte machen werden.

Eine wesentliche Krankheitsursache scheinen cholestatische Lebererkrankungen zu sein, vor allem die primär sklerosierende Cholangitis, also die PSC. Gibt es hier Möglichkeiten, der Entwicklung eines CCA effektiv vorzubeugen?

Prof. Malek: Die PSC ist in der Tat eine der wesentlichen Erkrankungen, die zum Gallengangskarzinom führen. Wir brauchen für die Patienten daher sehr gute Überwachungsstrukturen, um eine maligne Entwicklung rasch fassen und eine frühzeitige Therapie einleiten zu können. Bei der primär biliären Zirrhose sehen wir keine so enge Assoziation. Allerdings ist die chronisch intrahepatische Gallensteinbildung ein ausgeprägter Risikofaktor für das CCA und ebenso eine Leberegelkrankung, die jedoch in unseren Breitengraden nicht verbreitet ist.

Welche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Ursodesoxycholsäure oder deren Derivate wie etwa die nor-Ursodesoxycholsäure?

Prof. Malek: Der Ursodesoxycholsäure kommt eine zentrale therapeutische Bedeutung bei der Behandlung cholestatischer Lebererkrankungen zu. Bei der primär biliären Zirrhose ist die Gallensäure der Therapiestandard, bei der PSC wird der Stellenwert derzeit kontrovers diskutiert. Wir hoffen deshalb auf deutliche Fortschritte der Therapiemöglichkeiten durch die Entwicklung der nor-Ursodesoxycholsäure.

Was ist für Sie die zentrale Botschaft, die von diesem Workshop ausgeht?

Prof. Malek: Wir wollen insgesamt das Bewusstsein für die Gallengangskarzinome stärken. Insbesondere bei Patienten, die eine PSC aufweisen, sollte unbedingt an das Risiko der Entwicklung eines Cholangiokarzinoms gedacht werden. PSC-Patienten bedürfen deshalb einer regelmäßigen und strukturierten Überwachung, sodass sie unbedingt in einem entsprechend versierten Zentrum vorgestellt werden sollten. An diesen Zentren besteht meist auch die Möglichkeit, an Studien teilzunehmen. Verschiedene Untersuchungen werden derzeit initiiert, denn wir brauchen dringend klinischen Fortschritt.

Herr Professor Malek, vielen Dank für das Gespräch.

Wissenschaftliche Organisation:

Prof. Dr. A. Königsrainer, Prof. Dr. N.P. Malek, Universitätsklinikum Tübingen

Die Informationen in diesem Newsletter sind ausschließlich für Ärzte und Apotheker bestimmt. Die Inhalte richten sich nach dem Stand der Wissenschaft. Informationen zu Anwendungsgebieten und Dosierung von Arzneimitteln entnehmen Sie bitte den aktuellen Fachinformationen.

Herausgeber:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61 / 15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

Redaktion:

Christine Vetter (Medizin-Journalistin)
eickhoff kommunikation GmbH
Probsteigasse 15
50670 Köln
Germany

Falk Symposien, Workshops und Seminare

*Eine
bewährte Brücke
zwischen Medizin und Pharmazie*



Falk Workshop
**Pathophysiology and Treatment
of Cholangiocarcinoma**
Tübingen
23. – 24. Januar 2014



Falk Symposium 193
**Celiac Disease and
Other Small Bowel Disorders**
Amsterdam, Niederlande
5. – 6. September 2014



Falk Seminar
**XV. Gastroenterologie-
Seminarwoche Titisee**
Titisee
15. – 19. Februar 2014

VII. Falk Gastro-Konferenz

Freiburg
8. – 11. Oktober 2014



Falk Seminar
CEД kontrovers
Hamburg
10. Mai 2014



Falk Symposium 194 (Part I)
**XXIII International Bile Acid Meeting
Bile Acids as Signal Integrators and
Metabolic Modulators**
8. – 9. Oktober 2014



Falk Symposium 192
IBD 2014: Thinking Out of the Box
Paris, Frankreich
30. – 31. Mai 2014



Falk Workshop
**The Challenge of
Drug-Induced Liver Injury (DILI)**
9. Oktober 2014



Falk Seminar
**VI. Potsdamer
Gastroenterologisches Seminar**
Potsdam
13. – 14. Juni 2014



Falk Symposium 195 (Part II)
**Challenges and Management
of Liver Cirrhosis**
10. – 11. Oktober 2014

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

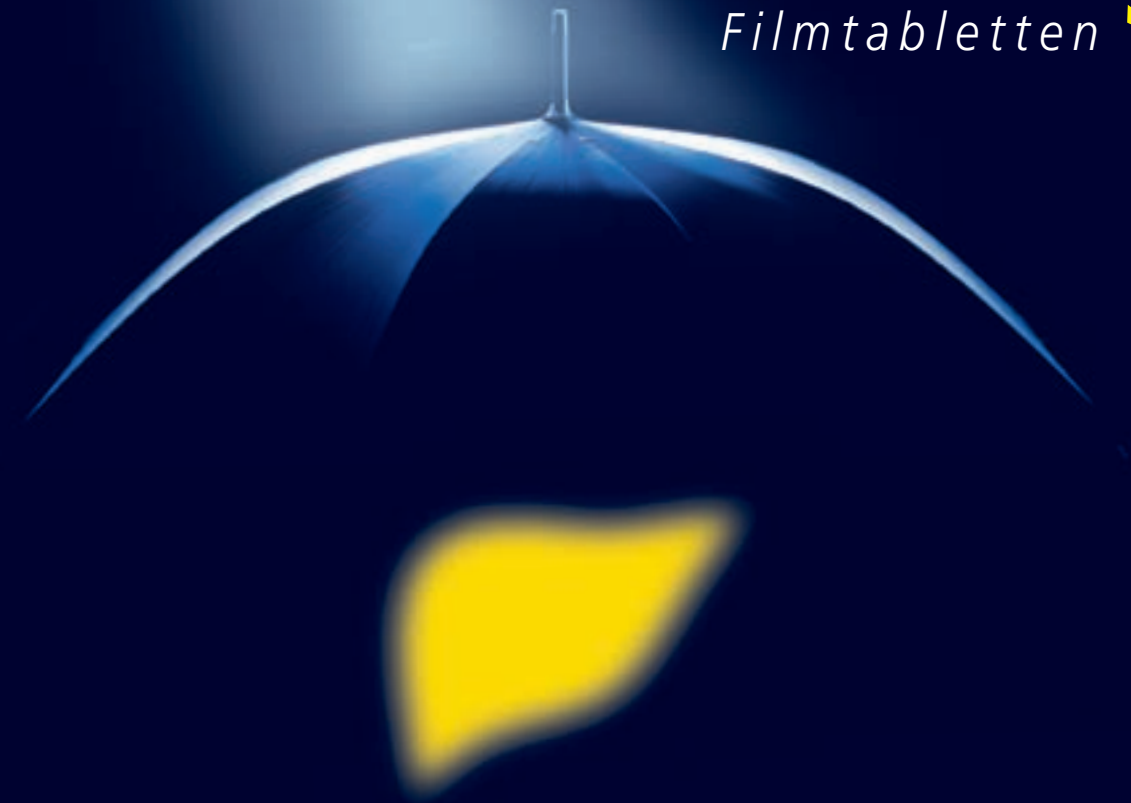
Kongressabteilung
Tel.: 0761/1514-0
Fax: 0761/1514-359
E-Mail: symposia@falkfoundation.de
www.falkfoundation.de

2014

Ursodesoxycholsäure

Ursofalk® 500mg

Filmtabletten



Einzig innovative 500mg-Form

*Für bessere Compliance bei PBC
Kann nicht substituiert werden*

Zuzahlungsfrei für den Patienten

Ursofalk® 500mg Filmtabletten, Ursofalk® 250mg Kapseln, Ursofalk® 250mg/5ml Suspension. Wirkstoff: Ursodesoxycholsäure. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Arzneil. wirks. Bestand.: 500 mg Ursodesoxycholsäure. Sonstige Bestand.: mikrokr. Cellulose, Povidon K25, Crospovidon (Typ A), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisp. Siliciumdioxid, Polysorbat 80, Hypromellose, Macrogol 6000. 1 Hartkapsel bzw. 5 ml Suspension enthalten: Arzneil. wirks. Bestand.: 250 mg Ursodesoxycholsäure. Sonstige Bestand.: Hartkapseln: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171), Maisstärke, hochdisp. Siliciumdioxid, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, ger. Wasser. Suspension: Benzoesäure, ger. Wasser, Xylitol, Glycerol, mikrokr. Cellulose, Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Propylenglycol, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Natriumcyclamat, Citronensäure, Natriumchlorid, Zitronenaroma. **Anwendungsgebiete:** **1.** Behandlung der primär biliären Zirrhose bei Patienten ohne dekompensierte Leberzirrhose. **2.** Auflösung von Cholesterin-Gallensteinen der Gallenblase. Die Gallensteine dürfen nicht größer als 15 mm sein, auf dem Röntgenbild keine Schatten geben und die Funktion der Gallenblase darf, trotz Gallensteinen, nicht wesentlich eingeschränkt sein. **3.** Gallenrefluxgastritis (nur Ursofalk® 250mg Kapseln). **Dosierung: Zu 1.** 14 ± 2 mg/kg Körpergewicht tägl. **Zu 2.** Ca. 10 mg/kg Körpergewicht tägl. vor dem Schlafengehen. **Zu 3.** 1 Hartkps. 1 x tägl. vor dem Schlafengehen. **Gegenanzeigen:** Akute Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege. Verschluss der Gallenwege (Choledochus- oder Zystikusverschluss). Häufige Gallenkoliken. Röntgendichte, kalzifizierte Gallensteine. Eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase. Überempfindlichkeit gegenüber Gallensäuren oder sonstigen Bestandteilen. Schwangerschaft, Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Häufig breiförmige Stühle bzw. Durchfall. Sehr selten: schwere rechtsseitige Oberbauchbeschwerden, Verkalkung von Gallensteinen, Urticaria. Bei Therapie der primär biliären Zirrhose im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sehr selten Dekompensation der Leberzirrhose (reversibel). **Dosierungen und Wechselwirkungen:** siehe Gebrauchsinformation. **Packungsgrößen:** Ursofalk® 500mg Filmtbl.: 50 Tbl. (N2), 100 Tbl. (N3); Ursofalk® 250mg Kps.: 50 Kps. (N2), 100 Kps. (N3). Ursofalk® 250mg/5ml Suspension: 250 ml Susp. (N2), 500 ml Susp. (N3). Verschreibungspflichtig. Stand: 12/2013

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

www.dr.falkpharma.de