

Lokaltherapeutische Maßnahmen



AO. UNIV.-PROF. DR. RETO BALE

Leiter der Abteilung für Mikroinvasive Therapie, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Innsbruck

Das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System, welches auf Langzeitüberlebensdaten nach verschiedenen Behandlungsmethoden basiert, dient der Therapiewahl bei Patienten mit HCC (Bruix, J Clin Nature Oncol 2006).

Bei Patienten mit einem sehr frühen HCC Stadium (0) nach BCLC (unilokuläres HCC < 5 cm, Child-A-Zirrhose ohne portale Hypertension und mit normalem Bilirubin) wird die Leberresektion empfohlen. Bei nichtresektablen Patienten mit einem frühem Stadium (A) nach BCLC (unilokuläres HCC < 5 cm oder 3 HCCs < 3 cm, Fehlen einer makroskopischen Gefäßinfiltration oder von extrahepatischen Metastasen) wird eine Lebertransplantation (LT) durchgeführt. Dabei wird sowohl das HCC als auch die zugrunde liegende Zirrhose simultan behandelt, mit einer 4-Jahres-Überlebensrate von 75 % (Mazzaferro, Transpl Proc 1994). Falls die Wartezeit 6 Monate übersteigt, muss mit einer Drop-out-Rate von der Warteliste aufgrund Tumorprogression von über 20 % gerechnet werden, wodurch sich die 2-Jahres-Überlebensrate auf 54 % reduziert (Llovet, Hepatology 1999). Patienten, bei denen eine LT nicht durchgeführt werden kann und Patienten auf der Warteliste für die LT werden mit perkutaner Ablation behandelt.

Patienten mit HCC im intermediären Stadium nach BCLC (Child-A-Zirrhose, multilokuläre Herde ohne Gefäßinvasion oder extrahepatische Metastasierung) profitieren von einer palliativen transarteriellen chemoembolisation (TACE). Bei den restlichen Patienten mit fortgeschritteneren Stadien wird eine systemische Therapie empfohlen. Als minimal invasive lokaltherapeutische Maßnahmen werden derzeit vorwiegend die

transarterielle Chemoembolisation (TACE), die Radiofrequenzablation (RFA) und die Alkoholinjektion (PEI) eingesetzt, wobei die RFA und die PEI als lokal kurative Verfahren gelten. Die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Kryotherapie, die Mikrowellenkoagulationstherapie (MCT) und die transarterielle Y-90-Embolisation spielen eine untergeordnete Rolle.

Minimal invasive Verfahren

Transarterielle Chemoembolisation (TACE):

Bei der TACE wird ein Gemisch aus Lipiodol und einem Chemotherapeutikum (z. B. Epirubicin) über einen Angiographiekatheter in die tumorversorgende Arterie eingebracht. Die lokale Applikation und die bevorzugte arterielle Versorgung des Tumors gewährleisten eine hohe Konzentration des Chemotherapeutikums im Tumorgewebe. Mittels TACE kann bei mehr als der Hälfte der HCC eine ausgedehnte Nekrose erzielt werden, allerdings sind histologisch noch vitale Zellen nachweisbar (Bruix, Gastroenterology 2004). Die TACE ist relativ nebenwirkungsarm. Das häufige Postembolisationssyndrom ist durch Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen und Fieber gekennzeichnet und lässt sich durch eine entsprechende Prämedikation abschwächen.

Radiofrequenzablation (RFA):

Bei der RFA wird eine Sonde in den Tumor eingebracht und das Gewebe mittels hochfrequentem Wechselstrom (200–1.200 KHz) thermisch geschädigt. Eine thermische Koagulationsnekrose tritt ab einer Temperatur von ca. 60 Grad auf. Das zerstörte Gewebe wird vom Körper abgeräumt und durch Narbengewebe ersetzt.

Mit der RFA soll die vollständige Zerstörung des Tumors einschließlich eines Sicherheits-saums („AO“) erzielt werden. Die Sonden werden bildatengesteuert perkutan, laparoskopisch oder im Rahmen einer Laparotomie platziert. Der in Allgemeinnarkose oder Sedoanalgesie durchgeführte perkutane Zugang ist am wenigsten invasiv und kann mehrfach wiederholt werden. Durch neue Sondentechnologien und die simultane Verwendung von mehreren Nadeln lassen sich auch Tumoren > 3 cm behandeln.

In einer Metaanalyse bei 3.670 Patienten (Mulier, Br J Surg 2002), bei denen HCC oder Lebermetastasen mittels RFA behandelt wurden, lagen die Komplikationsraten und die Mortalitätsraten bei 8,9 % und 0,5 %. Die häufigsten Komplikationen waren Blutungen (1,6 %), Abszesse (1,1 %), Gallengangsstrikturen (1,0 %) und Leberversagen (0,8 %).

Perkutane Ethanolinstillation (PEI):

Bei der PEI wird unter Ultraschallkontrolle über eine dünne Nadel 95 % Alkohol in den Tumor eingebracht. Der Alkohol hat einen zytotoxischen Effekt und führt zur Nekrose. Aufgrund der Pseudokapsel und der damit besseren Konzentration eignet sich diese kostengünstige Methode besonders für das HCC.

Andere selten angewendete lokaltherapeutische Verfahren:

Bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) und der Mikrowellenkoagulationstherapie (MCT) wird perkutan Licht bzw. Schall in den Tumor eingebracht und in thermische Energie umgewandelt. Bei der Kryotherapie wird Gewebe vereist und durch den anschließend eintretenden Reperfusionsschaden zerstört.

Ergebnisse der einzelnen Verfahren

TACE: Die Wirksamkeit der TACE hinsichtlich des verlängerten Überlebens im Vergleich zur konservativen Behandlung wurde in randomisierten Studien bestätigt. Lovet et al. (Gut 2002) zeigten 1- und 2-Jahres-Überlebensraten der TACE von 82 % und 63 % im Vergleich zur konservativen Therapie von 63 % und 27 %. Lo et al. (Liver Transpl 2004) zeigten 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten der TACE von 57 %, 31 %, 26 % im Vergleich zur konservativen Therapie von 32 %, 11 % und 3 %. Die TACE wird bei intermediären Stadien nach BCLC eingesetzt. Ein positiver Response auf TACE ist mit einer Verlängerung des Überlebens assoziiert. Mit der transarteriellen Y-90-Embolisation lassen sich vergleichbare Rezidivraten mit einer geringeren systemischen Toxizität erzielen.

RFA: In einer aktuellen prospektiven Studie (Lencioni, Radiology 2005) bei 187 Patienten mit frühem HCC-Stadium nach der BCLC-Klassifikation und mit Child-A- und Child-B-Zirrhose betrug die 1-, 2-, 3-, 4- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten 97, 89, 71, 57 bzw. 48 %. In allen relevanten Studien wurde eine Korrelation zwischen Rezidivrate und Tumorgröße beobachtet. Verantwortlich dafür ist eine Diskrepanz zwischen der Tumorgröße und der durch die RFA induzierten Nekrose. Da pro Sonde nur ein gewisses Volumen ablatiert werden kann, sind bei Tumoren > 2–3 cm mehrfache Umpositionierungen oder die Verwendung von mehreren Sonden erforderlich. Mit der in Innsbruck entwickelten 3-D-navigierten RFA konnte bei 134 primären Lebertumoren (CCC und HCC) und einer mittleren Beobachtungszeit von 9 Monaten eine lokoregionäre Rezidivrate von 3 % (4/134) erzielt werden.

RFA vs. Resektion: In einer prospektiv randomisierten Studie (Chen, Ann Surg 2006) bei 180 Patienten mit solitärem HCC < 5 cm wurde die perkutane lokal ablative Therapie mit der Resektion verglichen. Dabei zeigten sich 1-, 2-, 3- bzw. 4-Jahres-Überlebensraten nach RFA von 95,8, 82,1, 71,4 bzw. 67,9 % und nach Resektion von 93,3, 82,3, 73,4 bzw. 64,0 %. Die krankheitsfreien Überlebensraten lagen bei 85,9, 69,3, 64,1 bzw. 46,4 und nach Resektion bei 86,6, 76,8, 69 bzw. 51,6 %. Statistisch ergab sich kein Unterschied zwischen den zwei Behandlungsmethoden. Im Vergleich zur Chirurgie ist die RFA weniger invasiv und mit einer geringeren Komplikationsrate und geringeren Kosten verbunden. Aufgrund der vergleichbaren Überlebensdaten kann die RFA bei einzelnen operablen HCC $\leq 2,0$ cm als Mittel der 1. Wahl angewendet werden (Livraghi, Hepatology 2007).

RFA vs. PEI: Livraghi et al. (Radiology 1999) behandelten 42 Patienten mit HCC mit einem Durchmesser ≤ 3 cm und erzielten eine komplette Nekrose von 90 % vs. 80 % in einer vergleichbaren Gruppe von Patienten, welche mit PEI behandelt wurden. Die Anzahl der erforderlichen Sitzungen war in der RFA-Gruppe wesentlich geringer als

in der PEI-Gruppe (1,2 vs. 4,8 Sitzungen). Diese Ergebnisse wurden auch in einer weiteren prospektiven randomisierten Studie von Lencioni et al. bestätigt. Die lokalrezidivfreien 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betrugen 98 % und 96 % in der RFA-Gruppe, beziehungsweise 83 % und 62 % in der PEI-Gruppe. Die PEI wurde aufgrund der Datenlage in den meisten Zentren durch die RFA ersetzt.

Multimodale bilddatengestützte maßgeschneiderte Therapie: Livraghi et al. haben in einem sehr praxisorientierten Ansatz bei 210 Patienten mit HCC im frühen Stadium (A nach BCLC) die Modalität individuell auf die Patienten abgestimmt. RFA wurde als Therapie der ersten Wahl eingesetzt, PEI wurde bei jenen HCC angewendet, welche aufgrund der Lage nicht einer thermischen Ablation zugänglich waren (Nähe zu Gallengang, Hohlorgan etc.), und TACE wurde eingesetzt, wenn die Herde weder einer RFA noch einer PEI zugänglich waren. Mit dieser "multimodal imageguided tailored therapy" wurden 1-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten von 90 %, 69 % und 49 % erzielt. ■

Informationen und Videos: <http://sip.uki.at>

FACT-BOX

- Die RFA ist die derzeit effektivste minimal invasive, mehrfach wiederholbare Methode zur lokalen Kuration.
- Mit der RFA lassen sich bei kleinen HCC mit der Resektion vergleichbare Überlebensraten bei geringerer Morbidität und Mortalität erzielen.
- Der Stellenwert der TACE liegt in der Therapie von intermediären HCC sowie frühen HCC, die aus technischen Gründen einer RFA oder Alkoholinstillation nicht zugänglich sind.
- Es ist zu erwarten, dass sich die extrem niedrige lokoregionäre Rezidivrate nach 3-D-navigierter RFA auch auf das Langzeitüberleben auswirkt.