



Hepatozelluläres Karzinom und lokoregionale Therapien

Gunther Lemm¹, Sylvia Bochum², Prof. Dr. Uwe Martens², Prof. Dr. Phillipe L. Pereira¹

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist global die fünfthäufigste Tumorerkrankung, seine Inzidenz wird auf bis zu 1 Mio. Fälle pro Jahr geschätzt; etwa 80% der Betroffenen sind Menschen aus Südostasien und Afrika südlich der Sahara. Etwa 90% aller HCCs in den Ländern der westlichen Welt entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose. In Europa ist die alkoholinduzierte Leberzirrhose die häufigste Ursache. In Deutschland ist außerdem die chronische Hepatitis-C-Virusinfektion einer der beiden häufigsten Risikofaktoren; zeitverzögert zu ihrem Auftreten hat in den letzten 20 Jahren die Inzidenz des HCC deutlich zugenommen. Patienten mit einer Leberzirrhose oder einer chronischen Hepatitis-B/C-Virusinfektion haben ein erhöhtes Risiko, an einem HCC zu erkranken und zu versterben. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in symptomatischen Fällen bei 0–10%, in Fällen einer Früherkennung über 50%.

■ Bildgebung

Der Nachweis eines HCC in der Bildgebung beruht auf seinem typischen Perfusionsverhalten. Wenn der kontrastmittelgestützte Ultraschall eine zuverlässige Charakterisierung eines Herdes ergibt, sollte nach den S3-Leitlinien eine dynamische 4-phasische MRT für die intrahepatische Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden, ergänzend eine Multiphasen-CT für das extrahepatische Staging. Die präinterventionelle Diagnostik dient dazu, die Tumorausbreitung insbesondere in Hinsicht auf Lebertransplantation, sowie klinisch-relevante extrahepatische Tumormanifestationen zu diagnostizieren. Zusätzlich sind Informationen beispielweise zum Gefäßstatus zu erhalten.

Die modernen bildgebenden Verfahren erzielen eine Spezifität bis zu 100%, jedoch sinkt die Sensitivität auf unter 30% bei Tumoren <1cm. Daher ist eine zweite dynamische Bildgebung zur Sicherheit der Diagnose immer erforderlich.

¹SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Radiologie, Minimal-Invasive Therapien und Nuklearmedizin

²SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

■ Perkutane Thermoablation

Nach den S3-Leitlinien sollte die Radiofrequenzablation (RFA) als Standardmethode der perkutanen Ablation des HCC betrachtet werden. Die gute Wirksamkeit der RFA als alleinige Behandlung von HCC innerhalb der Mailand-Kriterien ist belegt. RFA wie Resektion sind akzeptabel zur Therapie von HCC <5 cm bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Bei HCC >3 cm sollte der RFA eine Embolisierung vorgeschaltet werden.

Für die Zielführung werden interaktive multiplanare Echtzeitverfahren wie Ultraschall (US), CT und MRT benötigt. Die Erfordernis eines exakten Monitorings sowie einer genauen Abgrenzung kritischer Nachbarstrukturen ist allerdings durch US allein nicht zu gewährleisten, weshalb die CT bevorzugt wird. Das schließt jedoch im Einzelfall einen kombinierten Einsatz nicht aus.

Die Sonde eines RFA-Systems wird meist in Lokalanästhesie unter CT-Steuerung in die Mitte des Tumors platziert (Abb. 1). Unter kontinuierlicher Applikation eines Hochfrequenzwechselstromes (300–500 kHz) entstehen Ionenbewegungen im Gewebe, das durch Friktionswärme und infolge Proteindenaturierung zer-

Bild: abhijth3747 / Fotolia

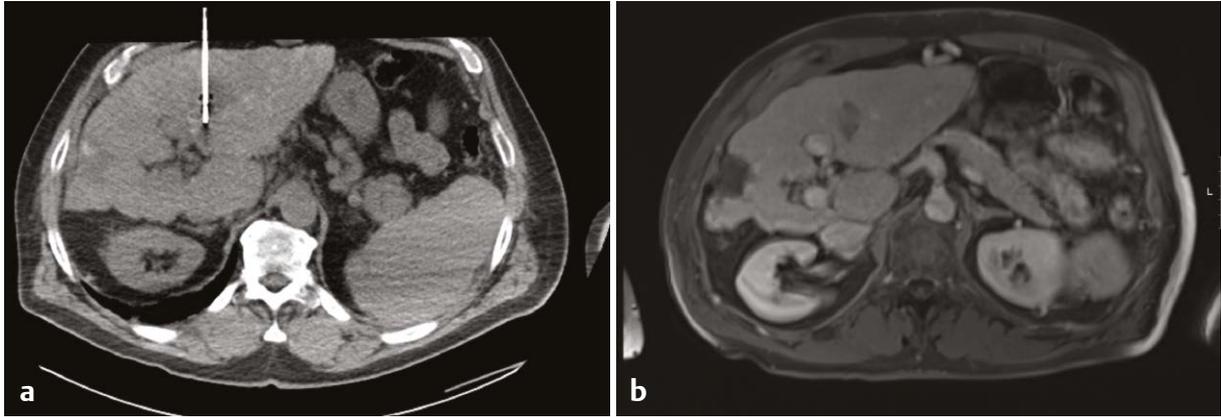


Abb. 1 a Mikrowellen-Thermoablation eines neu aufgetretenen HCC im Segment 4. b Komplette Tumordestruktion mit narbigem Gewebe.

stört wird. Die Ablation erfolgt dabei meist in Analgosedierung, ohne die Notwendigkeit einer Narkose, je nach Zielvolumen beträgt die Ablationsdauer 10–40 min. Grundsätzlich können unterschiedliche Energiequellen zur lokalen thermischen Ablation eingesetzt werden, wobei der beste Effekt durch Temperaturen bei 50–100°C erzielt wird. Daher werden zunehmend Applikatoren oder Sonden mit integriertem Kühlsystem eingesetzt, die eine Reduktion der Temperaturen in nächster Umgebung zur Sonde bewirken und somit höhere Energieeinträge erlauben, was größere Koagulationszonen ermöglicht. Bislang ist die RFA das am weitesten verbreitete thermoablative Verfahren. Die Mikrowellenablation (MWA) stellt ein alternatives Verfahren mit der Aussicht auf eine noch effektivere Therapie dar. Sie basiert auf der Einbringung von Mikrowellen (915–2450 MHz) mit einer Leistung von 30–140 W über 2–10 min Dauer. Die im Gewebe enthaltenen Wassermoleküle werden zur Schwingung angeregt und Wärme freigesetzt, die zur Koagulation führt. Diese Technik erzielt konstant höhere intratumorale Temperaturen bei verbessertem Abstrahlungsprofil der Sonde. Damit ermöglicht sie eine hohe Energiedichte auch bei direktem Gefäßbezug, was ihren bevorzugten Einsatz wegen ausbleibendem Heat-Sink-Effekt erklärt. Folglich erwirkt der günstigere Energieeintrag ein größeres Ablationsvolumen bei generell

kürzerer Ablationsdauer, weniger Schmerzen und Morbidität. Angesichts dieser Kalkulierbarkeit können größere Tumore wie komplexe Tumorgeometrien ablatiert werden. Bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC ist zuerst die Option einer Lebertransplantation zu prüfen. Ergibt sich diese nicht, sollen im Falle von bis zu 3 HCC-Herden <3 cm und ausreichender Leberrestfunktion (Child-Pugh A/B) eine Thermoablation oder eine chirurgische Resektion erfolgen. Bei bis zu 3 HCC-Herden von 3–5 cm ist die Thermoablation in Verbindung mit einer Embolisierung angezeigt, nachdem für dieses Vorgehen ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Waki et al. berichteten von Langzeitergebnissen bei 88 Patienten mit 116 kleinen HCC, die eine perkutane RFA als Erstlinientherapie erhielten, 70 von ihnen in Kombination mit TACE, 18 Patienten RFA allein [1]. Bei 87 von 88 Patienten wurde eine komplette Tumorablation erreicht. Drei dieser Patienten entwickelten 4–11 Monate nach RFA einen lokalen Tumorprogress, welcher prinzipiell mit RFA wieder behandelt werden kann. Das 3- und 5-Jahres-Überleben wurde mit 83% bzw. 70% angegeben.

Eine im selben Jahr publizierte Studie von Yin et al. stellt die Langzeitergebnisse nach perkutaner Thermoablation (RFA oder MWA) in kurativer Absicht bei 109 Patienten mit einem HCC zwischen 3 cm und 7 cm Größe dar: 58 Patienten als Erstlinien-

therapie, 51 Patienten wegen Rezidiv nach Teilhepatektomie. In 92,6% wurde eine komplette Ablation erzielt. Lokalrezidive wurden in 22% nach median 4,6 Monaten beobachtet, distante Rezidive entwickelten sich in 53,2%. Das 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben lag bei 75,8%, 30,9% und 15,4%. Inkomplette Tumorablation, Zustand nach Resektion und ein AFP >200 ng/ml wurden als prognostisch ungünstige Faktoren für das Langzeitüberleben herausgestellt [2]. Bislang ist der Mechanismus der Wachstumsbeschleunigung eines Resttumors nach inkompletter Tumorablation ungeklärt, möglicherweise liegt eine durch Selektion von HepG2-k-Sublinien induzierte Angiogenese zugrunde. Die Einflussgrößen und voraussichtlich beteiligten Mediatoren wurden durch Kong et al. untersucht. Sie gehen davon aus, daß Bevacizumab hier potenziell wirksam werden könnte [3]. Die Radiofrequenz-Ablation birgt dank des perkutanen Zugangsweges die geringste Invasivität und ist mit einer niedrigeren Morbidität und Mortalität im Vergleich zu einem meist aufwendigeren chirurgischen Interventionszugang verbunden.

■ TACE und SIRT

Kurative Therapieansätze kommen bei nur 30–40% der HCC-Patienten in Frage, konsequenterweise sind palliative Therapieansätze wie die transarteriellen Therapien notwendig. Die einzige wirksame System-

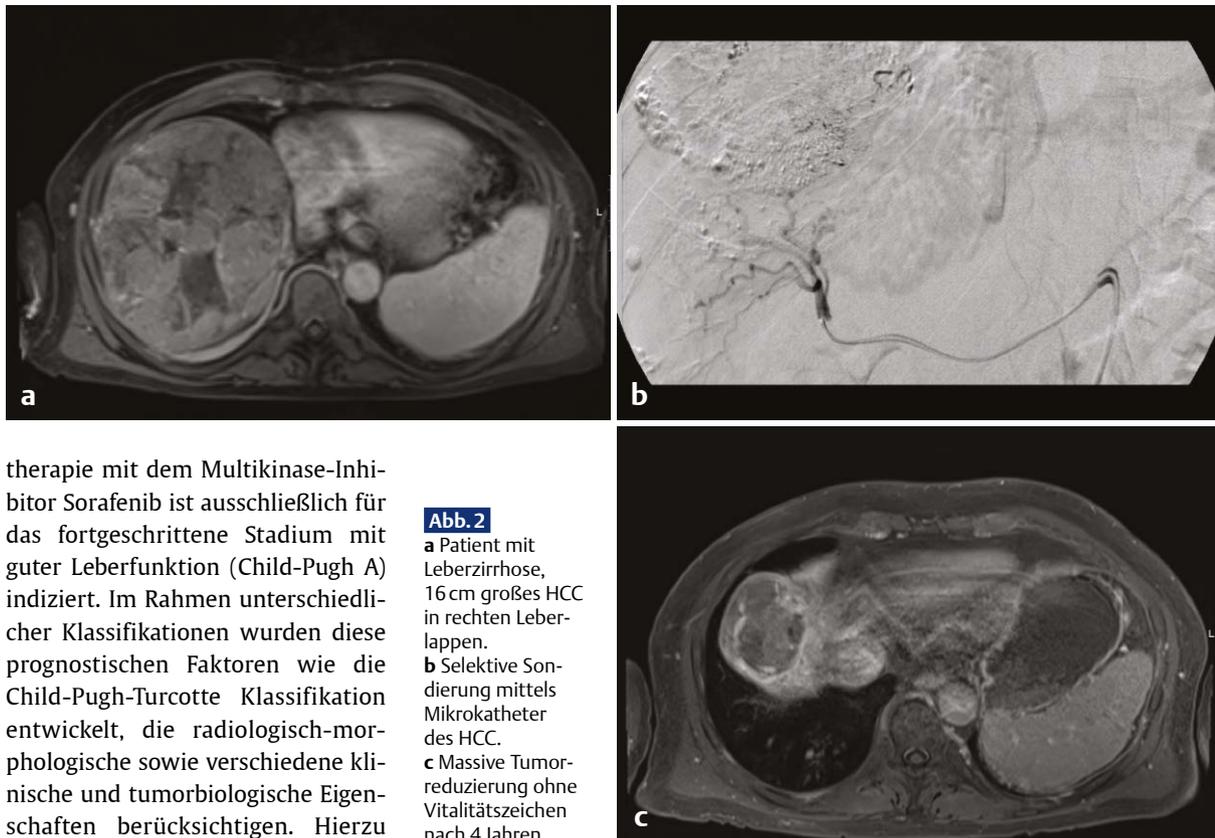


Abb. 2
a Patient mit Leberzirrhose, 16 cm großes HCC in rechten Leberlappen.
b Selektive Sondierung mittels Mikrokatheter des HCC.
c Massive Tumorreduzierung ohne Vitalitätszeichen nach 4 Jahren.

therapie mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib ist ausschließlich für das fortgeschrittene Stadium mit guter Leberfunktion (Child-Pugh A) indiziert. Im Rahmen unterschiedlicher Klassifikationen wurden diese prognostischen Faktoren wie die Child-Pugh-Turcotte Klassifikation entwickelt, die radiologisch-morphologische sowie verschiedene klinische und tumorbiologische Eigenschaften berücksichtigen. Hierzu zählen die Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-, die Cancer of the Liver Italian (CLIP)- Programm-Kriterien und die Okuda-Klassifikation. Die Rationale für die intraarteriellen Therapien liegt darin, dass die hypervaskulären HCC-Knoten ihre Blutversorgung ganz überwiegend über die Leberarterien akquirieren (Abb. 2). Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die selektive interstitielle Radiotherapie (SIRT) stellen die einzigen effektiven transarteriellen Verfahren dar, die als palliative Therapien zur Behandlung des HCC aktuell zugelassen sind. Bei den transarteriellen Therapien dient die Leberarterie als Zugangsweg zu den Tumoren. Die arterielle Blutversorgung des HCC ermöglicht eine hohe Konzentration eines Chemotherapeutikums und eine selektive Embolisation bei der TACE, während das normale Lebergewebe vorwiegend durch die Pfortader und deren Äste weiter versorgt wird. Somit erreichen zytotoxische Medikamente und Embolisationsmaterialien, die selektiv über segmentale Leberarte-

rien infundiert werden, vorwiegend die HCC-Herde und weniger das nicht tumoröse Leberparenchym. Im Allgemeinen kann man zum heutigen Zeitpunkt die TACE in 2 Gruppen einteilen: Zum einen die konventionelle TACE (cTACE), die mit Chemotherapeutikum und anschließend Embolisation durchgeführt wird (die alleinige Chemoperfusion ohne Embolisation spielt beim HCC keine therapeutische Rolle). Zum anderen werden neue innovative Techniken mit Mikropartikeln, allein als transarterielle blande Embolisation (TAE), oder medikamentbeladen (Drug eluted beads, DE-Beads) für die arterielle Therapien des HCC zunehmend eingesetzt [4]. Eine ausreichende präinterventive Diagnostik sollte topografische Kenntnisse der individuellen arteriellen Leberversorgung vermitteln, die Qualität und Erfolg einer Behandlung bestimmen. Segmentale Thrombosen von Pfortaderästen stellen keine Kontraindikation mehr dar. Bei superselektiver Sondierung und gerin-

ger Ausdehnung des zu embolisierenden Bereiches ist die TACE auch bei Pfortaderthrombose möglich. Bei der cTACE liegen allein durch die Reduktion des arteriellen Flusses und somit die Verzögerung des Washouts des Chemotherapeutikums die Konzentrationen am Tumor um ca. 100-fach höher als bei einer systemischen Chemotherapie. Hierbei kommt eine Kombination verschiedener Zytostatika zum Tragen, die einem Lipiodol-Gemisch beigemischt werden. Durch das Fehlen des retikuloendothelialen Systems (RES) im Tumorareal verbleibt das Lipiodol über eine längere Zeit im Zielgebiet und wird nicht abtransportiert. Die zur cTACE verwendeten Zytostatika sind meist Doxorubicinhydrochlorid, Cisplatin oder Mitomycin C. Am häufigsten verwendet wird Doxorubicin. Die Stellung der cTACE bezieht sich auf Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) sowie auf das Vorliegen multifokaler Herde. Verschie-

dene Studien konnten zeigen, dass die cTACE eine wirksame, lebensverlängernde Therapie bei nicht kurativ behandelbarem HCC darstellt. Sie ist laut 2 prospektiv randomisierten Studien in internationalen Leitlinien als einzige palliative Therapie für das intermediäre HCC etabliert. Die Überlebensraten erreichen bei der cTACE in prospektiven Studien 34–88% nach 1 Jahr, 18–51% nach 3 Jahren [5, 6]. Die Überlebensraten sind abhängig von den prognostischen Faktoren Leberfunktion, Tumorgröße und Morphologie des HCC (nodulärer vs. diffus-infiltrativer Typ).

Mit den medikamentbeladenen Mikrosphären ist eine selektive Embolisation mindestens der segmentalen Arterien für die Therapie des HCC empfohlen. Durch die deutlich höhere Konzentration der Zytostatika vor Ort, kombiniert mit einem kompletten Verschluss der tumorversorgenden Gefäße, kann eine kontinuierlich hohe Konzentration des Zytostatikums im Tumor über längere Zeiten erreicht werden [4]. Dabei ist die Pharmakokinetik von der Partikelgröße abhängig: je größer die Partikel, desto länger dauert die Medikamentenabgabe. Zurzeit werden für die Behandlung des HCC Partikel mit einer Größe von 40–300 Mikrometer verwendet.

In aktuellen Studien zeigt die TACE mit DE-Beads im Vergleich zur cTACE eine deutlich bessere Ansprechrate assoziiert mit einer Reduzierung der Nebenwirkungen. In der ersten randomisierte Studie haben Lammer et al. die cTACE mit der DEBDOX-TACE prospektiv verglichen: die Ansprechrate der DEBDOX-TACE lag bei 63,4% vs. 51,9% mit cTACE, ein komplettes Ansprechen wurde sogar in 26,9% der Patienten beobachtet [7]. Neuere Studien zeigen noch höhere Ansprechraten von 73–77% [8, 9].

Erste Studien zu Überlebensvorteilen der DEBDOX-Therapien umfassen 104 Patienten. Das mittlere Überleben bei zirrhatischen Patienten beträgt 48,6 Monate, 54,2 Monate

im BCLC Stadium A und 47,7 Monate bei BCLC B [10]. Das mittlere Überleben bei Verwendung dieser DEBDOX-TACE erreichte in der Studie von Malagari et al. 43,8 Mon. bei 173 Patienten mit HCC von 7,6±2,1 cm. Das 5-Jahres-Überleben war von der Tumorgröße und -anzahl, Tumorvaskularisation und Leberfunktion abhängig: 22,5% in Patienten Child-Pugh A und 12,8% in Patienten Child-Pugh B [11].

Die SIRT ist wie die TACE vor allem dann indiziert, wenn ein kuratives Vorgehen nicht möglich ist. Da die SIRT potenziell auch gesundes Lebergewebe schädigen kann, ist eine ausreichende Leberfunktion Voraussetzung. Derzeit werden bei zirrhatischen Patienten ein Serum-Bilirubin über 2,0 mg/dl sowie ein Quick unter 50% als Grenzwerte angesehen. Außerdem wird von den Herstellern eine Erhöhung der Transaminasen über das 5-fache der Norm als Kontraindikation angegeben. Ein weiteres Ausschlusskriterium für die SIRT ist eine vorangegangene Chemotherapie mit Capecitabine, die weniger als 6 Wochen zurückliegt, für die schwere Nebenwirkungen bis hin zum Leberversagen beschrieben sind. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist als relative Kontraindikation zu sehen.

Insgesamt sind Major-Komplikationen nach TACE oder SIRT selten. Häufiger tritt das sogenannte Post-Embolisations-Syndrom (PES) mit Fatigue, lokoregionären Schmerzen und Fieber bis 38 °C auf. Ursachen dieses PES sind die induzierte Ischämie und eine Inflammation des Zielgebietes. In seltenen Fällen resultiert die TACE oder die SIRT in einem meist reversiblen Leberversagen. Um diese Komplikationsrate zu minimieren, müssen im Vorfeld die Voraussetzungen und Kontraindikationen sorgfältig überprüft werden.

Zu den Faktoren, die ein akutes irreversibles Leberversagen begünstigen zählen ein hohes Serum-Bilirubin >2,5 mg/dl und eine deutlich reduzierte Leberfunktion. Weiterhin be-

steht bei Patienten, die eine Tumorfiltration von mehr als 50%, einen LDH-Anstieg >400 IU/L sowie ein Anstieg der Aspartataminotransferase von >100 IU/L aufweisen, ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Komplikationen. Derzeit zählen als klinische Kontraindikationen ein Tumorbefall von mehr als 75%, klinisch relevante extrahepatische Metastasen wie zerebrale Metastasierung, Child C Situation, eine bestehende Enzephalopathie sowie ein Karnofsky Index <50%.

Die Kombinationstherapie TACE-RFA ist der TACE oder der RFA als alleinige Therapie für HCC größer 3 cm bis zu 7 cm nachweislich überlegen. In einer randomisierten und kontrollierten Studie wurde über den Zeitraum von 3 Jahren die Effektivität der Kombinationstherapie TACE-RFA in 189 Patienten mit HCC bis zu 7 cm Durchmesser untersucht [12]. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben, weiter wurde die Komplikationsrate beider Therapien verglichen. Die diagnostischen Einschlusskriterien entsprachen die der EASL.

Insgesamt wurden 94 Patienten mit der Kombinationstherapie TACE-RFA und 95 Patienten mit alleiniger RFA behandelt. Beide Patientengruppen waren in Bezug auf Patientencharakteristika vergleichbar (matched groups). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4 Jahren war das 1-, 3- und 4-Jahres-Überleben der TACE-RFA-Gruppe der Gruppe mit alleiniger RFA statistisch signifikant überlegen (92,6%, 66,6% und 61,8% vs. 85,3%, 59% und 45,0%, $p=0,002$). Das krankheitsfreie Überleben nach 1, 3 und 4 Jahren war ebenfalls für die TACE-RFA-Gruppe statistisch signifikant besser im Vergleich zu der RFA-Gruppe. Die multivariate Analyse konnte die Tumorgröße und die Tumoranzahl als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben identifizieren, wobei für das krankheitsfreie Überleben neben der Tumoranzahl die Art der Behandlung

eine signifikante Rolle gespielt hat. Hinsichtlich der Komplikationen ließ sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied erkennen. Beide Verfahren erwiesen sich insgesamt als sehr sicher. Vorteile der Kombinationstherapie TACE-RFA ist eine Reduzierung der Tumorperfusion durch die Embolisierung, welche eine homogene und größere Koagulationsnekrose ermöglicht. Weiter werden durch ein größeres Koagulationsareal die peripheren Satellitenherde mitbehandelt. Die TACE unmittelbar vor der RFA hat den zusätzlichen Vorteil, eine Destruktion der intratumoralen Septen und damit eine bessere Hitzeverteilung innerhalb des entkapsulierten HCC zu induzieren. Diese prospektive randomisierte Studie bestätigt einmal mehr die Vorteile der Kombinationstherapie TACE-RFA gegenüber der alleinigen RFA für die Behandlung von HCC größer 3 cm, hat allerdings die interessante Besonderheit, dass Patienten mit HCC bis zu 7 cm erfolgreich behandelt werden konnten [11].

Literatur

1. Waki K, Aikata H et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: Results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol and Hepatology* 2010; 25: 597–604
2. Yin X-Y, Xie X-Y et al. Percutaneous Thermal Ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009; 115:1914–1923
3. Kong J, Kong J, Pan B, et al. Insufficient Radiofrequency Ablation Promotes Angiogenesis of Residual Hepatocellular Carcinoma via HIF-1 α /VEGFA. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e37266. doi:10.1371/journal.pone.0037266
4. Lewis AL, Gonzales AV, Lloyd AW et al. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 335–342
5. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–1739
6. Lo CM, H Ngan, WK Tso et al. Randomized controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171
7. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41–52
8. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al. Prospective Randomized Comparison of Chemoembolization with Doxorubicin-Eluting Beads and Bland Embolization with BeadBlock for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol* 2009; DOI 10.1007/s00270-009-9750-0
9. Nicolini A, Martinetti L, Crespi S et al. Transarterial Chemoembolization with Epirubicin-eluting Beads versus Transarterial Embolization before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 327–332
10. Burrell M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330–1335
11. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1119–1128
12. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al. Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426–432

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Philippe L. Pereira,
 SLK-Kliniken GmbH
 Am Gesundbrunnen 20–26
 74078 Heilbronn
 philippe.pereira@slk-kliniken.de

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.