

Lokale Therapie von Lebertumoren

Roland Seidel¹, Arno Bücken¹, Philippe L. Pereira²

Status: Korrekturversand

Klinische Situation

Lebermetastasen und HCC. Nur ca. 20% der Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms sind primär chirurgisch resektabel. Evidenzen für die Resektion von Lebermetastasen anderer Primärtumoren liegen noch nicht vor. Für den überwiegenden Anteil der Patienten mit metastatischem kolorektalem Karzinom (CRC) gilt die systemische Chemotherapie als etabliertes Therapieverfahren. Trotz erheblicher Fortschritte durch die Einführung neuer Substanzen sind die lokalen Tumorkontrollraten wie auch das Gesamtüberleben limitiert. Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) stellt die perkutane thermische Ablation eine äquivalente Alternative zur Resektion dar. Die Lebertransplantation bleibt die beste therapeutische Option für diese Patienten, wenn das HCC aufgrund einer Leberzirrhose entstanden ist.

Lokale Tumortherapie. Als mögliche zusätzliche therapeutische Optionen haben sich somit immer mehr radiologisch-interventionelle Ansätze der lokalen Tumortherapie etabliert. Dabei kommen bei lokal limitierten Tumoren perkutan durchgeführte ablativierende Verfahren und bei fortgeschrittener Tumorlast katheterbasierte Embolisationsverfahren zum Einsatz. Bei einer selektierten Patientengruppe kann die Kombination aus chirurgi-

scher oder systemischer Therapie mit der interventionellen lokalen Tumortherapie vielversprechende Ergebnisse liefern.

Perkutane Verfahren

Radiofrequenzablation (RFA)

Prinzip und Geräte. Die Technik basiert auf einer Tumorzerstörung durch direkte Erzeugung einer Koagulationsnekrose, die durch Erhitzung des Tumorgewebes induziert wird. Hierzu wird durch eine Sonde ein hochfrequentes Wechselstromfeld von 375–500 kHz erzeugt, welches zu einer Friktion ionischer Bestandteile führt und darüber zur Erwärmung.

Zur Anwendung kommen Sondenkonzepte mit clusterartig kombinierten Sonden oder mehreren (üblicherweise 5–12) ausfahrbaren Elektroden in schirmartiger Konfiguration. Darüber hinaus existieren neben monopularen Systemen, die einen Stromfluss im Patienten induzieren, auch bipolare Systeme mit Stromfluss zwischen zwei Elektroden auf der Sonde. Zur Vermeidung von Karbonisierungseffekten unmittelbar um den Sondenschaft wird bei einigen Systemen eine interne Wasserkühlung eingesetzt.

Durchführung. Die Technik kann mittels sonografischer, computertomografischer oder magnetresonanztomografischer Kontrolle durchgeführt werden. Die Patienten sind während der Prozedur in der Regel analgosediert. Bei Tumorgrößen über 3–5 cm sind eine mehrfache Repositionierung der Sonde und die Wiederholung des Ablationszyklus von ca. 15 min

notwendig. Einzelne Generatoren lassen auch den Einsatz mehrerer Sonden simultan zu. Auch der Einsatz multipolarer Systeme, bei denen der Stromfluss zwischen mehreren Sonden und unterschiedlichen Elektroden erfolgt, ist möglich, um größere Tumoren zu therapieren.

Limitationen. Neben der inkompletten Erfassung von Tumoren stellt die Nähe zu angrenzenden Gefäßen ein Risiko für lokale Tumorrezidive dar. Aufgrund des Blutstromes kommt es in unmittelbarer Gefäßumgebung zu einem Kühleffekt („Heat-Sink-Effekt“), der die erforderliche Erhitzung im Tumor konterkariert.

Ergebnisse. Die Datenlage zeigt für kolorektale Metastasen eine gering höhere Rezidivrate im Vergleich zur Resektion, allerdings ohne Überlebensnachteile. Grund hierfür ist die Möglichkeit einer Wiederholung dieser minimalinvasiven Thermoablation. Die Komplikationsrate dieses Verfahrens liegt mit 1–4% dabei deutlich unter der von chirurgischen Resektionen bei insgesamt kürzerem stationärem Aufenthalt und geringen Kosten.

Perkutane Verfahren

Indikationen:

- lokal limitierte Lebertumoren (Metastasen oder HCC)
- bei HCC äquivalente Alternative zur Resektion
- Kombination mit chirurgischer oder systemischer Therapie möglich

Limitationen:

- RFA: Nähe zu großen Gefäßen („Heat-Sink-Effekt“)

¹ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

² Klinik für Radiologie, Minimal-invasive Therapien und Nuklearmedizin, Klinikum am Gesundbrunnen, Heilbronn

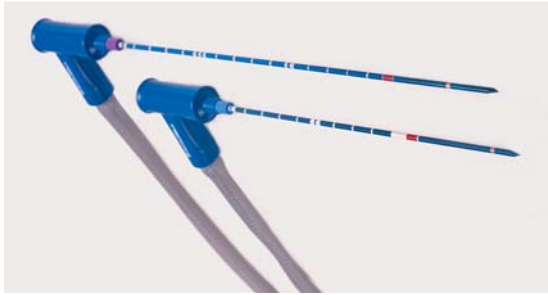


Abb. 1 ■ Perfundierte Mikrowellenantenne der neuesten Generation für die Thermoablation primärer und sekundärer Lebertumoren (© Terumo Europe N.V., Belgien, mit freundlicher Genehmigung).

Mikrowellenablation (MWA)

Prinzip und Geräte. Auch diese Technik basiert auf der Tumordestruktion durch Hitzeerzeugung. Hierbei werden über eine Antenne bipolare Wassermoleküle in einem hochfrequenten elektrischen Feld angeregt und erzeugen durch friktionale Bewegung Wärme (Abb. 1). Im Gegensatz zur RFA ist dabei kein Stromfluss im Gewebe erforderlich, sodass isolierende Effekte wie Karbonisierung oder Wasserdampfbildung keine wesentliche Rolle spielen. Aufgrund einer raschen Hitzeentwicklung mit Spitzen bis 160 °C sind die Ablationszyklen deutlich kürzer als bei der RFA. Dadurch entsteht auch ein theoretischer Vorteil zur Vermeidung des Heat-Sink-Effektes.

Es stehen gegenwärtig Generatortypen mit Arbeitsfrequenzen von 915 MHz und 2450 MHz zur Verfügung. Die Systeme variieren dabei erheblich in der abgegebenen Leistung zwischen 70 und 140 W. Bei höherer Leistung kommen Sonden mit zusätzlicher interner Kühlung zum Einsatz, um eine Überhitzung entlang des Sondenschaftes zu vermeiden.

Durchführung. Mit einer Sonde sind derzeit Ablationszonen bis über 5 cm Querdurchmesser erreichbar. Die Anzahl der parallel einsetzbaren Sonden variiert auch hier unter den Herstellern. Analog zur RFA erfolgt die perkutane Anwendung sonografisch oder besser CT-gesteuert.

Ergebnisse. Die aktuelle Datenlage zu dieser Technik berichtet lokale Tumorkontrollraten, die mindestens mit denen der RFA vergleichbar sind, sowohl bei Metas-

tasen als auch beim HCC. Bessere Ergebnisse gibt es insbesondere bei Tumoren in der Nähe von großen Gefäßen. Die Komplikationsraten sind hier ebenfalls gering.

Katheterbasierte Embolisationsverfahren

Allgemeines

Prinzip. Alle Embolisationsverfahren basieren auf einem superselektiven arteriellen Zugang zur Leber, üblicherweise in einer Koaxialtechnik mit einem Führungskatheter und einem Mikrokatheter (2,2–2,7 F), der möglichst selektiv vor die Gefäßstrombahn des Tumors gebracht wird. Dabei ist insbesondere die Fehlembolisation extrahepatischer Strukturen zu vermeiden. Durch die Applikation spezieller Suspensionen oder Partikel soll sich die antitumorale Therapie über die arterielle Strombahn entfalten. Dabei spielt der möglichst selektive Zugang zum Tumor eine wichtige Rolle bei der lokalen Tumorkontrolle.

Katheterbasierte Embolisationsverfahren

Indikationen:

- fortgeschrittene Tumorlast, palliativ (alleinige Ablation oder Resektion nicht möglich)
- Chemoembolisation: intermediäres HCC, Kombination mit Thermoablation möglich (verstärkt ablative Effekte)

- Radioembolisation: Tumoren, die einer selektiven Chemoembolisation nicht mehr zugänglich sind (multifokal, diffus)

Limitationen:

- Chemoembolisation: selektiver Zugang zum Tumor muss gewährleistet sein

Da durch diese Methoden größere Zielvolumina erreicht werden können, ist die Patientenzielgruppe durch Tumoren charakterisiert, die einer Ablation oder Resektion nicht zugänglich sind.

Ergebnisse. In der gegenwärtigen Literatur konnten verschiedenste Verfahren ihre Effizienz beim intermediären HCC oder auch bei kolorektalen Metastasen bezüglich Tumorkontrolle und Gesamtüberleben unter Beweis stellen. Dennoch besteht weiterhin eine lebhafte Diskussion bei der Identifikation der zielführendsten Methode.

Transarterielle Chemoembolisation

Die Standardtherapie des intermediären HCC stellt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) dar.

Conventional TACE. Die größten Erfahrungen liegen mit einem Chemoembolisationsverfahren vor, bei dem eine Suspension aus der öligen Substanz Lipiodol (7–10 ml) und einem Chemotherapeutikum, z. B. Doxorubicin (50–150 mg), unter Durchmischung erzeugt und appliziert wird. Die öligen Anteile dienen dazu, die Kontaktzeit des Chemotherapeutikums im Tumor zu verlängern. Anschließend erfolgt die Embolisation mit abbaubaren Partikeln. Diese Form der Therapie wird als „conventional TACE“ oder kurz „cTACE“ bezeichnet. Ein Vorteil der Methode ist die Einsetzbarkeit unterschiedlicher Chemotherapeutika bei verschiedenen Tumorentitäten.



Abb. 2 Mit Doxorubicin beladene Mikropartikel für die Chemoembolisation mit einem Durchmesser zwischen 150 und 300 µm. Diese Partikel werden für die Therapie des HCC oder der Melanommetastasen eingesetzt (© BSD Medical Corporation, USA, und Terumo Europe N.V., Belgien, mit freundlicher Genehmigung).

Drug-eluting Beads. Bei einer aktuelleren Variante werden Embolisationspartikel direkt mit einem Chemotherapeutikum beladen. Bei diesen sog. „Drug-eluting Beads“, kurz DEB, besteht die Möglichkeit, Partikel unterschiedlicher Größe von 40–1200 µm mit Doxorubicin oder Irinotecan zu beladen (Abb. 2). In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass hierdurch die Kontaktzeiten des Medikamentes mit dem Tumor verlängert und systemische Effekte und damit Nebenwirkungen erheblich reduziert werden.

Einsatzgebiete. Auch diese Verfahren kommen sowohl beim HCC als auch bei kolorektalen Metastasen unter palliativen

Aspekten zum Einsatz. Zudem eignen sich diese Methoden auch für die Kombination mit der Thermoablation, wobei die ablativen Effekte verstärkt werden.

Transarterielle Radioembolisation

Prinzip und Durchführung. Die transarterielle Radioembolisation (TARE) verwendet mit ^{90}Y beladene Mikropartikel (ca. 45 µm) aus Glas oder Harz zur Tumorembolisation. ^{90}Y ist ein Betastrahler mit einer Gewebepenetration bis maximal 20 mm. Hierbei können im Tumor Zieldosen von 120 Gy und mehr

erreicht werden. Bei dieser Methode ist die Vermeidung von Fehlembolisationen essenziell, da schwerwiegende Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt oder irreversible Lungenfibrosen entstehen können. Aus diesem Grund wird vor jeder Therapie in einer separaten angiografischen Untersuchung die Applikation der Partikel durch die Verabreichung von makroaggregiertem Albumin, das an den szintigrafischen Tracer Technetium gekoppelt ist (Tc-MAA), simuliert. Mittels SPECT-CT erfolgen die genaue Evaluation der Verteilung und die Festlegung der individuellen Zieldosis.

Einsatzgebiet. Der gegenwärtige Konsens sieht das Einsatzgebiet dieses Therapieverfahrens bei Tumoren, die einer selektiven Chemoembolisation nicht mehr zugänglich sind. Aktuelle Studienansätze prüfen derzeit die Rolle der TARE in First-Line-Therapieansätzen bei kolorektaler Lebermetastasierung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Philippe L. Pereira
Klinik für Radiologie, Minimal-invasive
Therapien und Nuklearmedizin
Klinikum am Gesundbrunnen
Am Gesundbrunnen 20–26
74078 Heilbronn
E-Mail: philippe.pereira@slk-kliniken.de

Fazit

- Das interventionelle Instrumentarium bei der Therapie von Lebertumoren ist sehr vielfältig. Dabei ist die Effizienz der Verfahren, bezogen auf die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der Patienten, unstrittig.
- Auch aufgrund der relativ geringen Nebenwirkungsraten und der Möglichkeit, diese Therapien zu wiederholen oder zu kombinieren, stellen die vorgestellten minimalinvasiven Methoden

attraktive Möglichkeiten der Lebertumorthherapie dar.

- Es bieten sich viele Optionen zu synergistischem Handeln mit chirurgischen und onkologischen Strategien, das durch ein interdisziplinär besetztes Tumorboard mit Hepatologen, Onkologen, interventionellen Radiologen und Chirurgen im Konsens festgelegt werden sollte.