

# Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Für Ärzte und Fachpresse

## Das hepatozelluläre Karzinom

### Charakteristik

HCC ist tumorbiologisch oftmals polyklonal. Mehrere Herde innerhalb der vorgeschädigten Leber haben das Potenzial für eine maligne Transformation. Multifokalität ist somit dem HCC inhärent und wird regelmäßig beobachtet. Daraus folgt das Risiko der Entstehung weiterer Karzinomherde in der momentan gesund erscheinenden Leber.

Ein HCC tritt überwiegend in einer vorgeschädigten Leber auf. Selbst bei laut radiologischer oder labortechnischer Analyse gesundem Lebergewebe, ergibt eine sorgfältige histologische Aufarbeitung in über 90 % der Fälle Hinweise auf eine zugrunde liegende Lebererkrankung.

### Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für das HCC in Europa ist die Leberzirrhose infolge einer chronisch-fibrosierenden Lebererkrankung. Dabei hängt das Risiko für die Entwicklung eines HCC davon ab, welche Lebererkrankung zur irreparablen zirrhotischen Umwandlung des Leberparenchyms geführt hat. Besonders hoch ist das HCC-Risiko, wenn die Leberzirrhose durch eine chronische Hepatitis B oder C oder durch eine Hämochromatose verursacht wurde, etwas niedriger hingegen, wenn sie durch Alkohol oder durch Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) bedingt ist. Leberzirrhosen aufgrund einer autoimmunen Hepatitis und primär-biliären Cholangiopathie (PBC) bergen ebenfalls ein geringes HCC-Risiko. Eine zunehmende kofaktorielle Rolle bei der Entstehung des HCC spielen Manifestationen des metabolischen Syndroms wie Adipositas und Diabetes Mellitus.

### Inzidenz

Während in sogenannten Hoch-Inzidenz-Regionen wie Südostasien und Afrika ein leichter Rückgang der HCC-Inzidenz beobachtet wird, ist in Regionen mit üblicherweise niedriger Inzidenz wie Europa und Nordamerika eine Zunahme zu verzeichnen. Pro Jahr kommt es weltweit zu mehr als 600.000 Neuerkrankungen, das entspricht etwa 5,6 % aller malignen Neoplasien. Das HCC ist der fünfthäufigste Tumor und die dritthäufigste Tumormortalitätsursache. Mit einem weiteren Inzidenzanstieg ist zu rechnen, wobei die betroffenen Patienten nicht nur zahlreicher, sondern auch älter sein werden. Dies schränkt die Therapiemöglichkeiten ein.

## Letalität / Prognose

Die Prognose liegt ohne Therapie bei einer medianen Überlebenszeit von etwa sechs Monaten.

## Symptome

Das HCC schreitet schleichend fort und verursacht initial kaum Beschwerden. Tumorherde werden oft nur zufällig im Rahmen von Routineuntersuchungen entdeckt. Zu den unspezifischen Symptomen zählen Druckgefühle im Oberbauch, evtl. tastbare Schwellungen im rechten Oberbauch, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder auch Fieber ungeklärter Ursache. Erst in späteren Stadien kommt es zu Gewichtsverlust, Ikterus und Juckreiz.

## HCC in Zahlen

Zahlen zur Prävalenz in Deutschland	Personen
<b>Neuerkrankungen an HCC pro Jahr (Prognose 2016 des RKI)</b>	9.500 <sup>1</sup>
<b>Altersstandardisierte Erkrankungsrate Männer</b>	9,2-10,7/100.000 Einwohner
<b>Altersstandardisierte Erkrankungsrate Frauen</b>	1,6-3,6/100.000 Einwohner <sup>2</sup>

## Therapieoptionen

### Generelle Einschätzung

Wie bei anderen soliden Tumoren des Gastrointestinaltrakts gilt die R0-Resektion im Allgemeinen als einzige langfristig kurative Therapie. Bestimmte biologische Eigenschaften des HCC können Anhaltspunkte für die Entscheidung liefern, ob und wie ein Tumor entfernt werden kann.

Zirrhotes Leberparenchym ist nach einer Resektion in seiner Regenerationsfähigkeit eingeschränkt, diese jedoch ist insbesondere bei großvolumigeren Resektionen eine

<sup>1</sup> Deutsche Krebsgesellschaft: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/definition-und-haeufigkeit.html>

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>

unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche operative Behandlung. Die Störung der Leberarchitektur geht mit einer veränderten Durchblutung einher, was zu einer portalen Hypertonie führen kann. Eine vorgeschädigte Leber wird durch diese hepatische Durchblutungsstörung zusätzlich in ihrer Regenerationsfähigkeit nach Resektion beeinträchtigt.

Die limitierte Regenerationsfähigkeit bei vorbestehender Grunderkrankung und die Polyklonalität sind bei der Indikationsstellung für chirurgische Verfahren besonders zu beachten.

### **Therapiestandards zur Bekämpfung des Tumors**

Nach einer konsensbasierten Empfehlung der AWMF sollten Patienten mit einem HCC einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden. Es stehen drei kurative bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren zur Verfügung: chirurgische Resektion, orthotope Lebertransplantation und Tumorablation. Patienten ohne Leberzirrhose mit potentiell resektablem HCC sollten nach AWMF-Empfehlung reseziert werden. Für Patienten mit einer Leberzirrhose stellt das HCC innerhalb der Milan-Kriterien eine Indikation für die Lebertransplantation dar. Die Therapieentscheidung wird bestimmt durch Anzahl und Größe der Tumorherde. Die Indikation zur Resektion orientiert sich an anatomischen und funktionellen Kriterien. Die Radiofrequenz-Ablation sollte als Standardmethode der perkutanen Lokalablation des HCC betrachtet werden.

### **Abwägung oder Kombination verschiedener Therapiekonzepte**

#### **Resektion**

Wegen der limitierten Regenerationsfähigkeit ist die anatomische Resektion ganzer Leberlappen oft nicht möglich, obwohl dies aus onkologischer Sicht angezeigt wäre. Ein Kompromiss besteht in der atypischen Resektion. Dabei werden gewebeschonend und ohne Beachtung der segmentalen Leberanatomie einzelne Tumorherde mit geringem Sicherheitsabstand lokal entfernt. Nach solchen Resektionen können jedoch in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium Morbidität und Mortalität stark erhöht sein. Die resektiven Verfahren können somit beim HCC nur limitiert eingesetzt werden, wenn eine minimale Schädigung des Restparenchyms vorliegt oder eine besondere anatomische Lage in einem peripheren Lebersegment eine sichere Resektion zulässt. Überdies kommt es im belassenen Lebergewebe zumeist zu weiteren malignen Transformationen, woraus neue HCC-Herde entstehen.

Die Extremvariante der Leberresektion stellt die Lebertransplantation dar. Bei dieser Operation wird die gesamte erkrankte Leber entfernt und durch eine Spenderleber ersetzt.

Die Transplantation erreicht bei korrekter Indikationsstellung und zeitgerechter Durchführung eine langfristige Heilungsrate von bis zu 80 %.

Voraussetzung für den Erfolg einer Transplantation ist, dass das HCC nicht in andere Körperregionen metastasiert ist. Unter der nach Transplantation essentiellen Immunsuppression zeigt ein systemisch verteiltes HCC ein explosives Wachstum. Die Gefahr des Übergangs von der lokalen Tumorerkrankung zur Systemerkrankung wird durch die vaskuläre Tumordinfiltration mitbestimmt. In einzelnen Fällen ist eine Gefäßinfiltration bereits in den bildgebenden Verfahren zu sehen (z.B. bei Verschluss eines Pfortaderastes durch einen Tumor). Häufig ist jedoch nur am Explantat ein mikroskopischer Gefäßeinbruch nachweisbar. Deshalb mussten Surrogatparameter gefunden werden: Tumorgöße, Anzahl der HCC-Herde und auch das Grading deuten mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine Gefäßinfiltration hin. Am bekanntesten sind die Milan-Kriterien, welche anhand der radiologisch bestimmten Tumorgöße und -anzahl mit einer rund 80-prozentigen Sicherheit eine Gefäßinfiltration und damit eine schlechte Prognose nach Transplantation vorhersagen können. Auch wenn die Milan-Kriterien heute teilweise relativiert und erweitert worden sind, stellen sie ein robustes Mittel zur Entscheidungseinordnung dar.

Die Entscheidung, ob eine Transplantation angezeigt ist, reduziert sich jedoch nicht auf das lokale Tumorstadium, sondern berücksichtigt auch den Allgemeinzustand, Komorbiditäten und die Compliance hinsichtlich einer langfristigen Immunsuppression. Auch die Knappheit von Spenderorganen spielt eine zentrale Rolle.

Bei der Wahl des chirurgischen Verfahrens sind eine gute radiologische Evaluation und die Klärung der zugrunde liegenden Lebererkrankung mit Einschätzung der Reservekapazität von entscheidender Bedeutung. Schließlich muss interdisziplinär festgelegt werden, ob ein kuratives oder ein palliatives Therapiekonzept umgesetzt werden kann. Ist eine Kuration möglich, muss zwischen Resektion und Transplantation entschieden werden. Eine Kombination verschiedener Maßnahmen inklusive Chemoembolisation und Ablation einzelner Herde, evtl. gefolgt von Resektionen, sollten diskutiert werden, um für jeden Patienten ein optimales und auf seine Umstände zugeschnittenes Therapiekonzept zu entwickeln.

## **Chemotherapie**

Eine adjuvante systemische Therapie u.a. auch mit Interferon oder Sorafenib nach Lebertransplantation, Resektion oder Ablation kann die AWMF derzeit nicht empfehlen.

## **Minimalinvasive Ablationsverfahren (RFA, TACE, SIRT)**

Nichtchirurgische Therapien werden zur Behandlung von isolierten Lebertumoren und des multifokalen fortgeschrittenen HCC eingesetzt. Sie sind indiziert bei Patienten, bei denen eine kurative Leberresektion nicht möglich ist. Diese Patienten weisen meist eine fortgeschrittene Zirrhose (Stadium Child-Pugh B) und eine ausgeprägte portale Hypertonie auf. Auf die Verfahrenswahl haben neben der lokalen Ausdehnung des Tumors auch die Leberfunktion und der Performance-Status des Patienten Einfluss.

Die transarteriellen Verfahren (Chemoembolisation, TACE; Radioembolisation, SIRT) sind radiologisch-interventionelle Verfahren zur palliativen Behandlung des HCC bei Patienten, die sich wegen der Tumorverteilung bzw. -ausdehnung für Behandlungsoptionen wie Resektion oder Ablation nicht qualifizieren. Auch Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, können z. B. mit einer TACE oder SIRT behandelt werden, um durch dieses sog. Bridging die Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken.

Die Behandlung eines HCC mit extrahepatischen Metastasen oder einer Thrombose der Pfortader hat seit der Einführung von Sorafenib einen signifikanten Fortschritt erlebt. Dieser orale Multikinasehemmer blockiert die Proliferation der Tumorzellen und die Bildung neuer Tumorgefäße. Multizentrische Studien konnten eine positive Wirkung von Sorafenib auf die Überlebensrate von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorbefall nachweisen.

## **Rolle der SIRT bei der Behandlung des HCC**

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) als eine Form der Brachytherapie, bei der  $\beta$ -Strahler inkorporiert in Harz-Mikrosphären transarteriell in tumorversorgende Arterien appliziert werden, führte in retrospektiven Fallserien zu medianen Überlebenszeiten von 7,7–20,5 Monaten.<sup>3</sup> Der Stellenwert der SIRT kann erst beurteilt werden, wenn Daten adäquater Vergleichsstudien vorliegen, so das AWMF-Statement. Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Diagnose und Therapie des HCC wird derzeit überarbeitet.

Eine Studie von de la Torre und Mitarbeitern verglich retrospektiv den Effekt der SIRT bei Patienten mit einem HCC und Pfortaderinvasion mit dem von Sorafenib auf das Gesamtüberleben.<sup>4</sup> Demnach verlängerte die SIRT signifikant das Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib. Auch erwies sich die SIRT einer TACE als ebenbürtig bezüglich des Studienendpunkts „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (HRQoL) bei Patienten mit einem irresektablen HCC.<sup>5</sup> Nach dem Fazit der Autoren stellt die SIRT damit eine alternative Therapieoption für HCC-Patienten dar, bei denen eine TACE nicht indiziert ist.

---

<sup>3</sup> AWMF-Registernummer 032/053OL.

<sup>4</sup> de la Torre MA et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int.* 2016 Aug; 36 (8):1206-12.

<sup>5</sup> Kolligs FT et al. Pilot randomisation trial of selective internal radiotherapy vs. chemoembolisation in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015 Jun; 35(6):1715-21.

## **Individuelle Therapiekonzepte**

Interdisziplinäre, multimodale, auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Konzepte bestimmen zunehmend die therapeutische Strategie beim HCC. Verschiedene Kombinationstherapien werden aktuell im Rahmen von klinischen Studien evaluiert. Die Kombination chirurgischer Verfahren (Resektion, Transplantation) mit lokal-ablativen Techniken (RFA, Mikrowelle) und lokoregionären Verfahren wie der SIRT sowie die Anwendung neuer Medikamente, die sich gezielt auf den molekularen Mechanismus der HCC-Pathogenese richten, sind vielversprechend, aber auch eine große Herausforderung für die nächsten Jahre. Durch Kombination dieser Modalitäten ist eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate bei der Therapie des HCC zu erwarten.