

# Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bei der Behandlung des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms (ICC)

Für Ärzte und Fachpresse

## Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom (ICC)

### Charakteristik

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) werden anatomisch nach ihrer Lokalisation in intrahepatische, perihiläre und distale CCC eingeteilt. Nur intrahepatische CCC (ICC) stellen eine potentielle Indikation für die SIRT, auch Radioembolisation genannt, dar. Histologisch präsentieren sich ICC als Adenokarzinome mit neoplastischen Veränderungen im normalen oder vorerkrankten Leberparenchym. Neben der allgemein angenommenen Entwicklung aus Zellen des Gallengangsepithels deuten tierexperimentelle Studien darauf hin, dass ICC auch durch Transdifferenzierung aus Hepatozyten entstehen können.

### Inzidenz

ICC stellen nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) den zweithäufigsten primären Lebertumor dar. Männer sind etwa 1,2- bis 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen. Weltweit ist eine deutliche Zunahme der Inzidenz und der Mortalität beim ICC zu verzeichnen. Die Zuwachsraten variieren je nach geographischer Region. In der westlichen Hemisphäre wird die Häufigkeit mit ca. 2 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben. Oft fehlt jedoch eine histologische Absicherung, oder sie ist infolge Entdifferenzierung in fortgeschrittenen Stadien nicht möglich. Auch uneinheitliche Klassifikationssysteme bedingen eine gewisse Unsicherheit bei der Beobachtung von Inzidenz- und Mortalitätstrends des ICC.

### Letalität / Prognose

Untersuchungen gehen bei einem unbehandelten ICC von einem medianen Gesamtüberleben zwischen drei und acht Monaten aus.<sup>1</sup> Die Prognose hängt entscheidend von der chirurgischen Sanierbarkeit ab: Patienten, bei denen eine R0-Resektion möglich ist, erreichen mediane Überlebenszeiten von etwa zwei Jahren und weisen eine 5-Jahres-

---

<sup>1</sup> Park J, Kim MH, Kim KP, Park do H, Moon SH, Song TJ, Eum J, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study. *Gut Liver*. 2009; 3:298-305.

Überlebensrate bis 35 % auf. Bei nicht resektablen ICC liegt das mediane Überleben in der Regel bei unter einem Jahr.<sup>2</sup>

## **Symptome**

Das ICC verursacht lange Zeit keine klinischen Symptome. Durch den wachsenden Tumor verengte Gallengänge können eine lokale Cholangitis verursachen und sich unspezifisch als Druckgefühl im Oberbauch äußern. Erst im fortgeschrittenen Stadium treten Ikterus, Juckreiz, Abgeschlagenheit, Inappetenz, Gewichtsverlust und Tumorkachexie auf.<sup>3</sup>

## **Therapieoptionen**

### **Generelle Einschätzung**

Die einzige Therapieoption mit potentiell kurativem Ansatz bietet die chirurgische Resektion des Tumors. Allerdings präsentieren sich nur 30-40 % der ICC-Patienten mit einem Tumorstadium, das den Kriterien einer kurativen Resektion entspricht.

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

Studien zufolge verbessern systemische Chemotherapien auf Basis von Gemcitabin und Cisplatin das mediane Gesamtüberleben beim nicht-resektablen und metastasierten cholangiozellulären Karzinom auf etwa 12 Monate.

Die chirurgische Resektion von ICC geht aufgrund des erforderlichen Sicherheitsabstands und der häufig zentralen Tumorlokalisation oft mit einem großen Leberparenchymverlust bei generell hoher Rate an R1-Situationen und hoher Rezidivrate einher. Daher wurden auch loko-regionäre Therapien wie Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die SIRT in das Therapiekonzept zur Behandlung des ICC aufgenommen.

---

<sup>2</sup> Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Schwartz L, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg.* 2008; 248:84-96.

<sup>3</sup> <http://www.medicoconsult.de/cholangiokarzinom>

## Minimalinvasive Ablationsverfahren

Die RFA erzielte bei Patienten mit kleinen, isolierten ICC-Herden gute Ergebnisse und erreichte mediane Überlebensraten von bis zu 38 Monaten und 3-Jahres-Überlebensraten von 43,3 bis 83,3 %. Weniger effektiv war das Verfahren bei Läsionen über 5 cm Durchmesser oder subkapsulärer bzw. gefäßnaher Lokalisation. Die TACE erwies sich überlegen gegenüber „best supportive care“ und verbesserte das kumulative mediane Gesamtüberleben auf über 12 Monate. Aufgrund der nachgewiesenen Radiosensitivität des ICC bietet sich die SIRT mit Yttrium-90-markierten Partikeln als vielversprechende alternative Therapieoption für diese diffizile Tumorentität an.

## Rolle der SIRT bei der Behandlung des ICC

### Empfehlung der SIRT in aktuellen Leitlinien

Die im September 2016 als Supplement zu den *Annals of Oncology* veröffentlichten ESMO-Leitlinien zu biliären Krebserkrankungen<sup>4</sup> erklären, dass die SIRT bei Patienten mit inoperablem ICC, in der Regel nach First-Line-Chemotherapie, in Betracht gezogen werden kann.

Grundlage der Einschätzung ist eine gepoolte Analyse von 12 Studien mit insgesamt 298 Patienten im *European Journal of Surgical Oncology*.<sup>5</sup> Die Daten zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 15,5 Monaten und eine Ansprechrate von 28 % nach der SIRT.

Die Publikation richtet darüber hinaus besonderes Augenmerk auf Studien, in denen 7 von 73 Patienten (10 %) in einen resektablen Zustand überführt werden konnten. Sie unterstreicht, dass vor diesem Hintergrund im Falle eines guten Ansprechens auf eine SIRT die Patienten generell einer erneuten Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team zuzuführen seien.

---

<sup>4</sup> Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T & Arnold D, pour le compte du Comité de l'ESMO en charge des Directives. Cancer des voies biliaires: directives de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Annales d'oncologie*. 2016; 27(add. 5):v28-v37.

<sup>5</sup> Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ et al. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41:120-127.

## Zur Studienlage

Mehrere kleinere Studien berichteten über mediane Überlebensraten von ICC-Patienten nach einer Therapie mit SIRT von 9 bis 23 Monaten. Mosconi et al. untersuchten auf der Basis einer großen Serie von publizierten Fallberichten den Effekt dieses Therapieansatzes bei Patienten mit einem nicht-resektablen oder rezidierten ICC. Als medianes Gesamtüberleben ermittelten die Autoren 17,9 Monate. Weitere Studien zum Einsatz der Yttrium-90-basierten SIRT beim ICC harren noch der Veröffentlichung.<sup>6</sup>

Ein Überblick über die Studienlage für die SIRT bei ICC (Stand Juli 2015) findet sich im *World Journal of Gastroenterology* des National Center for Biotechnology Information (NCBI).<sup>7</sup>

## Die SIRCCA-Studie

Eine neue Studie zur SIRT beim intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom soll noch 2017 in Europa starten. Etwa 180 Patienten werden an über 30 Zentren in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Spanien, Belgien, in den Niederlanden und in Australien in die Studie eingeschlossen. Die Studie untersucht beim ICC, ob eine SIRT mit nachfolgender Standard First-Line-Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie dem Patienten einen Überlebensvorteil bringt.

---

<sup>6</sup> Quelle Mosconi et al. *Br J Cancer*. 2016, Jul 26; 115(3):297-302.

<sup>7</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507097/table/T2/>

## Literatur zur Studienlage für die SIRT bei ICC

Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, Bamberg F, Haug A, Dürr EM, Rauch B, Trumm CT, Jakobs TF, Helmberger TK, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35:105-116.

Haug AR, Heinemann V, Bruns CJ, Hoffmann R, Jakobs T, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET independently predicts survival in patients with cholangiocellular carcinoma treated with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38:1037-1045.

Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, Newman SB, Benson A, Omary RA, Salem R. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008; 113:2119-2128.

Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, Kauh JS, Kooby DA, Sarmiento JM, Kim HS. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36:440–448.

Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:484-491.

Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Prajapati HJ, El-Rayes B, Kim HS. Modified response criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25:256–265.

Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT, Zacharias AJ, Johnston FM, Turaga KK, Gamblin TC: Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma., *J Surg Oncol.* 2015 Feb; 111(2):213-20.

Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM: Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014 Jun; 149(6):565-74.

Filippi L, Pelle G, Cianni R, Scopinaro F, Bagni O. Change in total lesion glycolysis and clinical outcome after (90)Y radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nucl Med Biol.* 2015; 42:59-64.

Mouli S, Memon K, Baker T, Benson AB, Mulcahy MF, Gupta R, Ryu RK, Salem R, Lewandowski RJ. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24:1227-1234.