

Hepatobiliäre Karzinome

Neue Möglichkeiten der Radiotherapie

Hepatobiliäre Karzinome sind häufig tödliche Erkrankungen, die in Leber, Gallenwegen oder Gallenblase entstehen. Es gibt in der Schweiz 625 Neuerkrankungen pro Jahr und 485 daraus resultierende Todesfälle (2009, Bundesamt für Statistik). Bisher gilt die chirurgische Resektion als einzig kurativer Therapieansatz. Hepatobiliäre Karzinome wachsen oft lange Zeit unbemerkt und werden daher häufig erst in einem späten, inoperablen Tumorstadium entdeckt. Des Weiteren ist aufgrund der spezifischen Lage der hepatobiliären Tumore nahe der Pfortader und der A. hepatica, sowie der Inoperabilität bei reduziertem Allgemeinzustand und Komorbiditäten die primäre Resektion oft nur in 20–50% der neuentdeckten Fälle möglich. Andernfalls ist eine palliative Chemotherapie oder Radiochemotherapie indiziert. Neue Methoden der Radiotherapie wie zum Beispiel die intensitätsmodulierte Radiotherapie oder die extrakranielle stereotaktische Bestrahlung eröffnen neue Möglichkeiten in der Therapie dieser Tumore.

Les cancers hépatobiliaires sont souvent des maladies mortelles qui surviennent dans le foie, les canaux biliaires, et la vésicule biliaire. Il existe en Suisse 625 nouveaux cas par an et 485 décès qui en résultent (2009, Office fédéral de la statistique). Jusqu'à présent, la résection chirurgicale est la seule approche de traitement curatif. Les cancers hépatobiliaires se développent souvent de façon inaperçue pendant longtemps et sont donc souvent découverte à un stade avancé inopérable de la tumeur. En outre, en raison de la localisation spécifique des tumeurs hépato-biliaires près de la veine porte et l'artère hépatique, ainsi que le caractère inopérable de l'état général réduit et les comorbidités, la résection primaire souvent n'est possible que dans 20-50% des cas nouvellement découverts. Autrement une chimiothérapie palliative ou une radiochimiothérapie est indiquée. De nouvelles méthodes de radiothérapie ou le rayonnement stéréotaxique extracrânien ouvrent de nouvelles possibilités dans le traitement de ces tumeurs.

Neue Techniken in der Radio-Onkologie

Die technische Herausforderung der Radiotherapie beim HCC und den biliären Karzinomen liegt darin, eine wirksame Dosis in der Tumorregion zu deponieren und gleichzeitig die umgebenden Risikoorgane wie Leber und Dünndarm ausreichend zu schonen. In den letzten Jahren wurden neue Möglichkeiten mit der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT), der extrakraniellen stereotaktischen Radiotherapie (SABR, stereotactic ablative body radiotherapy) sowie den Methoden der bildgerichteten („image guided“) und atemkorrigierten Radiotherapie (mittels 4D-CT) eröffnet. Bei der 3D-konformalen Radiotherapie wurde bis vor



Dr. med. Emrah Kati
Zürich



PD Dr. med. Oliver Riesterer
Zürich

wenigen Jahren die Dosis noch mit „nur“ 3–4 Feldern in mehreren Serien appliziert. Die heutzutage enorm verbesserte Planungssoftware zusammen mit leistungsstarken Planungsrechnern und neuen Therapiegeräten erlauben nun viel komplexere Bestrahlungspläne zu rechnen und sicher abzustrahlen. Bei der intensitätsmodulierten Radiotherapie wird gegenüber der 3D-konformalen Technik nicht nur die Feldbegrenzung, sondern auch die Strahlendosis mittels Multileafkollimatoren, die während der Radiotherapie dynamisch im Strahlengang hin und her fahren, ständig moduliert. Dies erlaubt die Bestrahlung von komplex geformten Zielvolumina, ermöglicht eine bestmögliche Schonung der umgebenden Risikostrukturen und eine Steigerung der Dosis im Tumorzvolumen. In der IMRT werden in der Regel 5- bis 7-Felder-Techniken verwendet.

Eine Weiterentwicklung der IMRT ist die Rotationsbestrahlung (volumetric modulated arc therapy, VMAT; Rapid Arc®). Hierbei rotiert der LINAC während der Bestrahlung um den Patienten, die Modulierung der Strahlendosis erfolgt aus multiplen (hundert) Richtungen und zusätzlich mittels Änderung der Rotationsgeschwindigkeit. Die Abbildung 1 zeigt exemplarisch den Vergleich eines „alten“ 3D-konformalen Plans mit einer modernen Rotationsbestrahlung bei einer Patientin mit Gallenblasenkarzinom, die am Unispital Zürich eine postoperative Radiotherapie erhalten hat.

Bei der Hochpräzisionsradiotherapie mittels extrakranieller ablativer Stereotaxie wird die Schonung des umgebenden Gewebes durch maximale geometrische Präzision und ein in der Regel kleines Zielvolumen erreicht. Dadurch können ablativ Gesamtdosen mit hoher Dosis pro Fraktion (in der Regel > 6 Gy) verabreicht werden. Am Unispital Zürich werden stereotaktische Bestrahlungen ebenfalls mittels intensitätsmodulierter Rotationsbestrahlung verabreicht. Stereotaktische Pläne weisen einen steileren Dosis-Gradienten um das Zielvolumen herum auf, wobei im Tumor selbst Dosismaxima bis 150% der verschriebenen Dosis erlaubt werden. Die Präzision wird durch eine etwas aufwendigere Immobilisierung des Patienten mittels Vakuumkissen erreicht

(Abbildung 2), durch bildgesteuerte Bestrahlung bei jeder Sitzung (Cone Beam CT) sowie durch das Management der Tumor- bzw. Organbewegung. Die Atembeweglichkeit der Leber kann mittels Anwendung einer Bauchpresse von 2–3 cm auf 5–8 mm reduziert werden. Des Weiteren wird zur Therapieplanung ein 4 dimensionales CT durchgeführt, das die Bewegung des Tumors bzw. der Leber abbildet. Zur weiteren Erhöhung der Präzision können im Tumor Marker (sogenannte Fiducial Marker) implantiert werden, welche zur exakten Einstellung des Bestrahlungsfeldes während der bildgerichteten Radiotherapie beitragen. Moderne Bestrahlungsgeräte können vollautomatisch solche Marker erkennen und die Position des Patienten korrigieren.

Hepatozelluläre Karzinome

Bei resektablen HCC Patienten empfiehlt sich kurativ die Leberteileresektion abhängig von Tumorausdehnung, -lokalisation und Restfunktion der verbleibenden Leber oder eine Lebertransplantation. Bei primär nicht-resektablen HCC Tumoren werden gemäss NCCN Richtlinien (2.2012) verschiedene ablativ Verfahren, beispielsweise die perkutane Ethanol Injektion (PEI), die Radiofrequenz Ablation (RFA), sowie transarterielle Embolisierungen (TAE), transarterielle Chemoembolisierungen (TACE) oder transarterielle Radioembolisierung (TARE, auch selektive interne Radiotherapie (SIRT) genannt) empfohlen. Ein relativ neues Verfahren, das in der Klinik zunehmend angewendet wird, ist die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie.

Brückentherapie oder Downsizing bei potentiell operablen HCC-Tumoren

Eine neoadjuvante Therapie soll die Tumorgrosse bis zur Transplantation stabilisieren oder verkleinern. Hierzu ist neben der TACE die Radiotherapie (stereotaktisch oder intensitätsmoduliert) eine Option. Die Studienlage ist jedoch aufgrund fehlender randomisierter Studien schwach. Eine kürzlich publizierte Studie aus Indianapolis untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der stereotaktischen Radiotherapie beim primären HCC. 60 HCC Patienten mit einem Child Pugh Score A/B wurden mit 44 Gy in 3 Sitzungen (14,6 Gy pro Fraktion), respektive 40 Gy in 5 Sitzungen (8 Gy pro Fraktion) bestrahlt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 27 Monaten zeigte sich eine 2-Jahres lokale Kontrolle von 90 %, ein progressionsfreies Überleben von 48% und ein Gesamtüberleben von 67%. Nach einer durchschnittlichen Wartezeit von 7 Monaten konnten

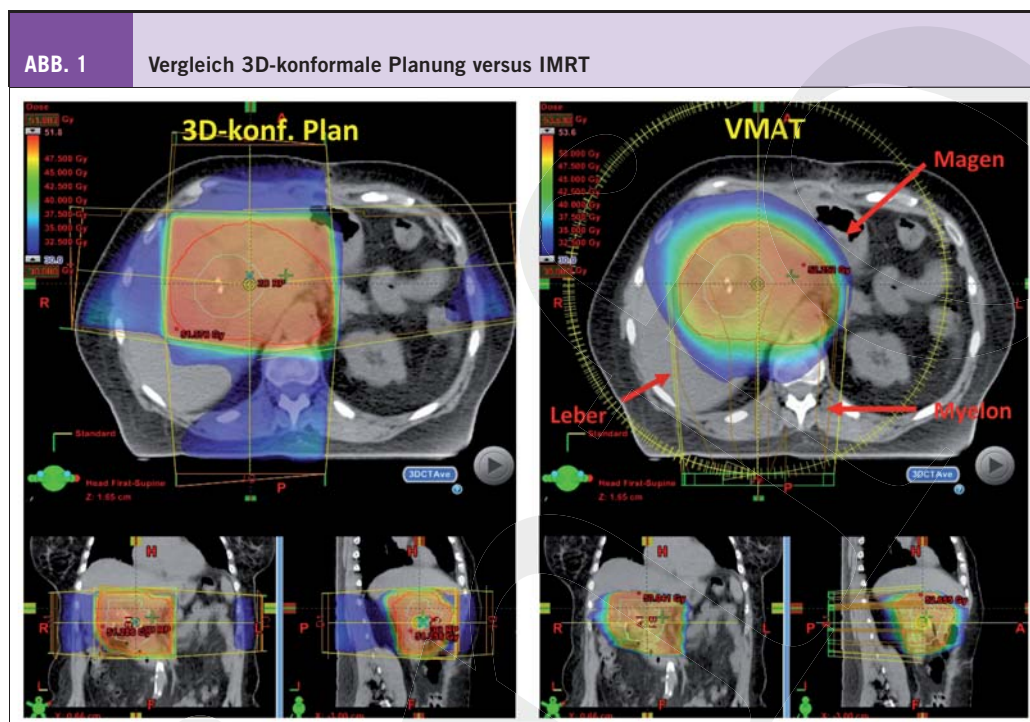


Abb.1: Vergleich 3D-konformale Planung versus IMRT (intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung, volumetric modulated arc therapy, VMAT) bei einer 68-jährigen Patientin mit Gallenblasenkarzinom und postoperativer Radiochemotherapie nach R1 Resektion. Die RT Dosis war 25 x 2 Gy (50 Gy) in Kombination mit konkomittierend Capecitabin. Das Zielvolumen umfasst das postoperative Gallenblasenbett (Clips) sowie den Lymphabfluss von Leberpforte bis Truncus coeliacus. Auf der linken Seite ist ein konventioneller 3D konformaler 4-Felder Plan zu sehen; rechts der Plan für eine moderne intensitätsmodulierte Rotationsbestrahlung jeweils in transversaler, sagittaler und coronaler Ansicht. Durch die Rotationsbestrahlung wird eine stark verbesserte Konformität um das Tumorbett (rot) erzielt und die angrenzenden Organe, insbesondere Leber, Magen und Myelon werden geschont. Blau = Areal das mit ≥ 30 Gy bedient, eine für Leber und Gastrointestinal-Trakt relevante Dosis. Rot = Hochdosis (50 Gy) im Zielvolumen.

23 Patienten eine Transplantation erhalten. Erfreulicherweise zeigte sich keine nicht-hämatologische Toxizität > Grad 3; nur 13% der Patienten zeigten eine hämatologische/hepatische Dysfunktion > Grad 1. Die Autoren schlossen aus ihren Daten, dass eine stereotaktische Radiotherapie des HCC bei Tumoren kleiner als 6 cm sicher und effizient ist, sowohl als Brückentherapie bis zur Transplantation als auch bei nicht operablem HCC zur definitiven Therapie [1].

Stereotaktische Radiotherapie beim HCC

Auch den NCCN-Empfehlungen zufolge kommen lokal ablativ Therapien beim gut selektionierten, inoperablen Patientenkollektiv als sehr gute Therapieoption in Frage. Die aktuelle Studienlage erlaubt jedoch keinen Vergleich der Überlebensrate nicht invasiver ablativ Verfahren mit denen der Leberteileresektion oder Lebertransplantation.

Im Gegensatz zur stereotaktischen Radiotherapie von Lebermetastasen, wo es zahlreiche grössere Phase II Studien gibt, gibt es zur Hochpräzisionsbestrahlung des HCC nur kleinere, hauptsächlich single center Studien mit maximal 60 Patienten (siehe Tabelle 1 und [1,2,7–10]). Jedoch wurden in den meisten Studien vielversprechende lokale Tumorkontrollraten erreicht.

Die stereotaktische Radiotherapie eignet sich für HCC Patienten mit Child-Pugh Score A und 1–3 Leberherden. Des Weiteren muss das gesunde, verbleibende Leberparenchym nach Radiotherapie mindestens 700 cm³ betragen, um einen Funktionserhalt des Organs zu gewährleisten. Die Abbildung 2 zeigt das Bsp. einer 75

jährigen inoperablen Patientin bei der ein histologisch gesichertes umschriebenes HCC stereotaktisch am UniSpital Zürich mit einer ablativen Dosis bestrahlt wurde.

Tumore der Gallenwege

Die Gallengangstumore werden gemäss ihrer Lokalisation in intrahepatische, perihiläre und distal extrahepatische Tumore unterteilt und gemäss TNM klassifiziert. Als Sonderform werden Tumore im Bereich der Hepatikusgabel auch als Klatskintumore bezeichnet und nach Bismuth eingeteilt

Neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von Lebertransplantation beim Klatskin Tumor

Neben der Leberteilektomie ist als einzig weitere kurative Therapieoption die neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender Lebertransplantation möglich. Dieses in der Mayo Klinik entwickelte Konzept kommt für nicht resektable Klatskintumore mit regelrechter hepato-bilärer Funktion oder für Tumore auf dem

Boden einer primär sklerosierenden Cholangitis in Frage. Retrospektive Daten der Mayo Klinik zeigten einen klaren Überlebensvorteil der transplantierten Patienten im Vergleich zu den lediglich resezierten Patienten (5 Jahresüberleben 82% versus 21%) mit gehäuften Lokalrezidiven in der letztgenannten Gruppe [3]. Das Mayo Protokoll wird auch am UniSpital Zürich bei sorgfältig ausgewählten Patienten angewendet.

Adjuvante Radiochemotherapie

Die adjuvante Radiochemotherapie sollte bei extrahepatischen Gallengangstumoren im Falle von R1-Resektionen sowie bei lokoregionärem Lymphknotenbefall (pN1) in multidisziplinären Tumorboards diskutiert werden. Für dieses Patientenkollektiv gibt es eine hohe Wahrscheinlichkeit für Lokalrezidive [4]. Eine retrospektive Analyse des MD Anderson Institutes verglich das Gesamtüberleben von R0 und pN0-operierten Gallengangstumoren mit einem Kollektiv, welches aufgrund der Risikofaktoren R1 und/oder pN1 eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hat. Sowohl das

5-Jahresüberleben als auch das Lokalrezidivrisiko war nicht signifikant unterschiedlich (5JÜ 42% versus 36%, p=0.6, 5JLR 37% versus 38%, p=0.13) [5]. Die Autoren schlossen daraus, dass im Falle eines erhöhten Lokalrezidivrisikos bei operierten Gallengangskarzinomen eine adjuvante Radiochemotherapie ein äquivalentes Gesamtüberleben ermöglicht. Diese Schlussfolgerung wird durch eine SEER basierte Analyse, welche Überlebensvorteile nach inkompletter Resektion bei extrahepatischen Gallengangskarzinomen durch adjuvante Radiotherapie zeigte (mittleres Überleben von 25 versus 21 Monate), unterstützt [6].

Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Cholangiokarzinom

Die Indikation zur Radiochemotherapie in palliativer Intention bei primär nicht vollständig resezierbaren Gallenwegstumoren ist aufgrund der Studienlage nicht eindeutig. Hier sollte das Therapiekonzept individuell interdisziplinär festgelegt werden. Eine Radiochemotherapie basierend auf 5-FU oder Capecitabin ist neben der alleinigen Chemotherapie oder best supportive care eine der therapeutischen Optionen.

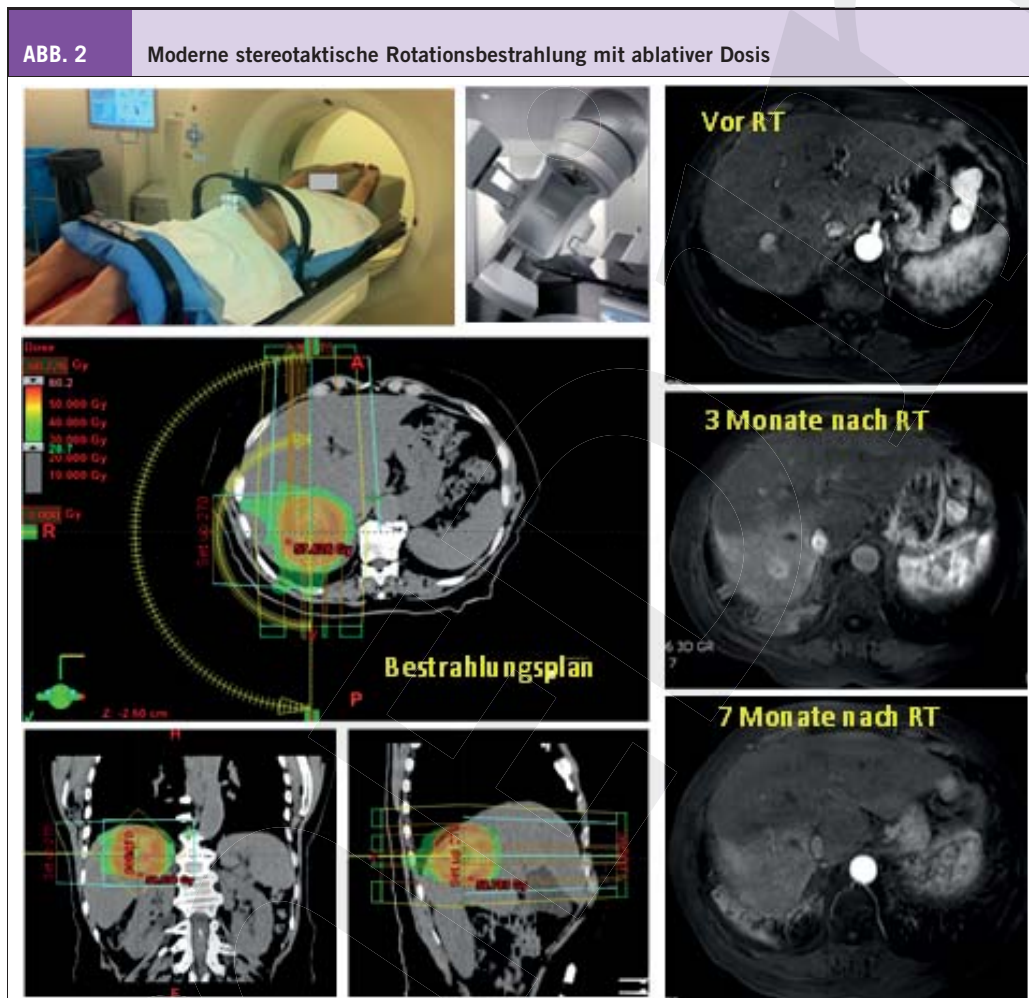


Abbildung 2: Moderne stereotaktische Rotationsbestrahlung mit ablativer Dosis bei einer 75 jährigen Patientin mit einem inoperablen hepatozellulären Karzinom. Links oben: Lagerung am Planungs CT mit abdominaler Kompression zur Immobilisierung der Leber. Rechts daneben ein für die Stereotaxie ausgerüsteter moderner Linearbeschleuniger (TrueBeam STx, Varian Medical System). Links Unten: Bestrahlungsplan mit Dosisverteilung; Rot = Hochdosisvolumen, Grün = Relevante Dosis im Lebergewebe. Die verabreichte Dosis betrug 48 Gy in 4 Sitzungen (4 x 12 Gy, biologische Äquivalenzdosis 108Gy). Bestrahlungszeit: 3 Min; Gesamtzeit am Gerät mit Cone Beam CT und Lagerungskorrektur: 15 min. Rechts: MRI Verlauf; Vor RT: Typische sofortige KM Anreicherung im HCC; Drei Monate nach RT: Zeichen einer fibrotischen Reaktion im umliegenden Leber und Lungengewebe bei noch nachweisbarer KM Anreicherung im Tumor; 7 Monate nach RT: Der Tumor ist bildmorphologisch nicht mehr nachweisbar. Roter Pfeil: Lokalisation des Tumors. Die Patientin war im letzten Follow-Up 10 Monate nach RT auch biochemisch (AFP) tumorfrei.

TAB. 1 Frühe Studien zur stereotaktischen Radiotherapie des hepatozellulären Karzinoms

Autor	Anzahl Patienten	ICPA (%)	Tumorgrösse	RT Dosis	Toxizität	1-Y LC (%)	1-Y- OS (%)
Cardenes 2010 [7]	17	35	2–6 cm	CPA: 36–48 Gy, 3 fx CPB: 36–40 Gy, 3–5 fx	3 Pat. mit Grad 3/4 RILD, alle bei CPB Patienten, 2 Pat. zusätzlich mit TACE behandelt	100	75
Seo 2010 [8]	38	89	11–464 cm ³	33–57 Gy, 3–4 fx	1 Patient mit Grad 3 Weichteilgewebetoxizität	79	86
Kwon 2010 [9]	42	90	3–81.8 cm ³	30–39 Gy, 3 fx	1 Patient mit Grad 5 Leberversagen	72	93
Louis 2010 [10]	25	88	1.8–10 cm	45 Gy, 3 fx	1 Patient mit Grad 3 Duodenalulcus	95	79
Stenmark 2011 [2]	31	69	0.2–222.4 cm ³	50–60 Gy, 3–5 fx	1 CPB Patient mit Grad 5 RILD nach RFA und SABR von 3 Leberherden	88	81
Andolino 2011 [1]	60	60	3.2 cm (2–112 cm ³)	CPA: 44 Gy, 3 fx CPB: 40 Gy, 5 fx	13% hämatologisches/hepatische Toxizität > Grad 1	2-Y LC 90%	2-Y OS 60%

CPA: Child- Pugh A; CPB: Child-Pugh B; RILD: Radiation Induced Liver Disease; 1-Y-LC: Lokale Tumorkontrolle nach einem Jahr; 1-Y-OS: Gesamtüberleben nach einem Jahr; RFA: Radiofrequenzablation; SABR: stereotactic ablative body radiotherapy

Akute und chronische Strahlenfolgen

Akute gastrointestinale Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei den Gallenwegstumoren äussern sich mit Inappetenz, Nausea und Diarrhoe, sind jedoch sehr gut medikamentös zu kontrollieren. Cholangitiden und Obstruktionen der Gallengänge mit notwendigem Stentwechsel können ebenfalls auftreten, unterscheiden sich allerdings kaum von den tumorbedingten Komplikationen. Sehr selten können Ulzera, Perforationen oder Stenosen des Dünndarmes auftreten. An Spätkomplikationen der Gallenwegsbestrahlung sind Stenosen und Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose, obere GI-Blutungen und Wundheilungsstörungen zu nennen. Mit den neuen radiotherapeutischen Bestrahlungsmethoden lässt sich die Strahlendosis auf die umgebenden Organe wesentlich reduzieren mit folglich sehr seltener Manifestation der genannten Schäden.

Zu den Nebenwirkungen der stereotaktischen Radiotherapie des HCC sind zusätzlich ansteigende Leberenzyme sowie in seltenen

Fällen das Syndrom der „radiation induced liver disease“ (RILD) zu nennen. Es manifestiert sich mit einem Anstieg der Transaminasen und alkalischen Phosphatase, Hepatomegalie sowie mit Auftreten von Aszites. Bei Beachten der Strahlentoleranz des verbleibenden, gesunden Lebergewebes tritt dies jedoch heutzutage sehr selten auf.

Dr. med. Emrah Kati

PD Dr. med. Oliver Riesterer

Radio-Onkologie FMH, Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
 Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
 oliver.riesterer@usz.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

Die stereotaktische ablative Radiotherapie (SABR):

- ◆ sollte bei inoperablen hepatobiliären Karzinomen evaluiert werden
- ◆ eignet sich für HCC Patienten mit max. 3 Leberherden
- ◆ zeigt vielversprechende Ergebnisse mit lokalen Kontrollraten bis zu 90% nach 2 Jahren
- ◆ hat sehr milde Nebenwirkungen. Besondere Vorsicht geboten ist jedoch bei Patienten mit Leberzirrhose ≤ Child B
- ◆ eignet sich als Brückentherapie bis zur Lebertransplantation

Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT):

- ◆ ist an vielen Zentren Standard für die normalfraktionierte Radiochemotherapie
- ◆ eignet sich zur Dosisreduktion an den umliegenden Risikoorganen bei gleichzeitig erhöhter Strahlendosis im Tumor
- ◆ kann entweder mit multiplen statischen Feldern oder mittels Rotationsbestrahlung verabreicht werden

Message à retenir

La radiothérapie stéréotaxique ablative (SABR):

- ◆ doit être évaluée dans les cancers hépatobiliaires inopérables
- ◆ convient pour les patients avec HCC avec au moins 3 lésions du foie
- ◆ montre des résultats prometteurs avec des taux de contrôle local de 90% après 2 ans
- ◆ a des effets secondaires très doux. Une attention particulière doit être exercée, cependant, chez les patients atteints de cirrhose du foie ≤ Child B
- ◆ peut être utilisée comme thérapie de pont jusqu' à la transplantation hépatique

La radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT):

- ◆ représente le standard pour la radiothérapie normale fractionné dans de nombreux centres
- ◆ elle se prête à la réduction de la dose dans les organes environnants à risque avec à la fois une augmentation de la dose de rayonnement dans la tumeur
- ◆ peut être administrée soit avec de multiples domaines statiques ou par irradiation rotative

Literatur:

1. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011 Nov. 15;81(4):e447–53.
2. Stenmark MH, Liu E, Schipper MJ, Ben-Josef E, Lawrence TS, Feng MU. SBRT outcomes for primary and metastatic liver lesions. *J Clin Oncol.* 29: 2011 (suppl 4; abstr 262)
3. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 2005 Sep.;242(3):451–8–discussion458–61.
4. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* 2003 Oct. 15;98(8):1689–700.
5. Borghero Y, Crane CH, Szklaruk J, Oyarzo M, Curley S, Pisters PW, et al. Extrahepatic bile duct adenocarcinoma: patients at high-risk for local recurrence treated with surgery and adjuvant chemoradiation have an equivalent overall survival to patients with standard-risk treated with surgery alone. *Ann. Surg. Oncol.* 2008 Nov.;15(11):3147–56.
6. Fuller CD, Wang SJ, Choi M, Czito BG, Cornell J, Welzel TM, et al. Multimodality therapy for locoregional extrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based analysis. *Cancer.* 2009 Nov. 15;115(22):5175–83.
7. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(3):218–25.
8. Seo YS, Kim M-S, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary Result of Stereotactic Body Radiotherapy as a Local Salvage Treatment for Inoperable Hepatocellular Carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010;102(3):209–14.
9. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer.* 2010;10:475.
10. Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2010 Oct.;9(5):479–87.