

Leberresektion weiterhin Goldstandard

Lokoregionäre Behandlung von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms

Nach den Lymphknotenstationen ist die Leber der häufigste Ort für Metastasen des kolorektalen Karzinoms (hCRM). Der Behandlung von Lebermetastasen kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu.

Après les ganglions lymphatiques, le foie est le site le plus fréquent pour les métastases du cancer colorectal (hCRM). Le traitement des métastases hépatiques est donc d'une importance particulière.

Die Hälfte der Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt im Verlauf Lebermetastasen. Für Patienten mit hCRM ist mit systemischer Chemotherapie allein die Prognose nicht gut: Unbehandelt ist das mediane Überleben ungefähr 18 Monate und wenige Patienten leben länger als 3 Jahre. Lebermetastasen sollten deshalb aggressiv therapiert werden (1).

Leberresektion bleibt der "Gold Standard" trotz der weiten Verbreitung und Anwendung lokoregionärer ablativer Verfahren. Leberresektion eröffnet zusammen mit systemischer Chemotherapie die Chance einer Heilung der metastatischen Krebserkrankung (2).

Leberresektion ist heute in leberchirurgischen Zentren sicher durchführbar und hat eine Mortalität von <5%. Selbst Patienten mit extensivem Tumorbefall können heutzutage durch Downstaging-Strategien mit Chemo- und Strahlentherapie, präoperative Manipulation des Lebertumors und zweizeitige Operationen reseziert werden (3).

Leider sind weniger als 50% der Patienten mit hCRM resezierbar. Gründe könnten sein, dass (1) die Lebererkrankung nicht lebenslimitierend sein wird (z.B. Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung); (2) Komorbiditäten oder Allgemeinzustand eine Operation nicht zulassen; (3) die Metastase nicht resezierbar ist aufgrund mangelnden Restvolumens; (4) die Metastasen technisch nicht resezierbar sind wegen Involvierung nicht resezierbarer zentraler Gefäßstrukturen.

Nicht-Resezierbarkeit kann eine Indikation für lokoregionäre Therapie (LRT) sein. Bei Patienten (1) und (2) sollte LRT von Lebertumoren zur Verlängerung des Überlebens oder Verbesserung der Lebensqualität erwogen werden.

Für Patienten (3) und (4) ist LRT instrumentell im Sinne eines präoperativen Downstaging.

Eine kürzliche veröffentlichte randomisierte Studie hat in Patienten mit K-ras wildtype systemische Chemotherapie plus Cetuximab mit einer Resektionsrate von 34% als Erstlinientherapie etabliert. Bei Patienten mit mutiertem K-ras status, Nicht-Ansprechen auf Chemo/Immunotherapie und besonders aussichtslos erscheinenden Fällen mit extensiver Metastasierung sollte aber zu



Dr. med Erik Schädle
Zürich

sätzliche Verwendung von LRT zum Downstaging erwogen werden.

Auch bei resezierbaren Tumoren kommt LRT zur Anwendung. Sie erlauben den Chirurgen auch die gewebesparende Beseitigung von Tumoren während Resektionen. Dabei muss bedacht werden, dass bisher keine Daten zur Überlebensverlängerung nach R1 und R2 Resektion vorliegen und dass Ablationstechniken grundsätzlich keine pathologische Information geben können.

Kryoablation

Kryoablation von Lebertumoren beruht auf der schnellen Unterkühlung von Gewebe durch in die Metastasen eingeführte Probe auf zelltoxische Temperaturen (weniger als -40 Grad). Kryoablationssysteme kühlen die Katheter meist mit flüssigem Stickstoff. Mit Kryoablation können multiple Lebertumoren und grosse Lebertumoren mit mehreren Proben simultan therapiert werden. Kryoablation wird häufig als adjuvante Technik zur Leberresektion eingesetzt, wenn Restläsionen anatomisch oder aus Gründen des Restvolumens nicht resezierbar sind⁴. Blutgefäße haben eine hohe Re-



Abb. 1:
Kryoablation

ABB. 2 Strahlentherapie und selektive interne Radiotherapie (Radioembolisation)

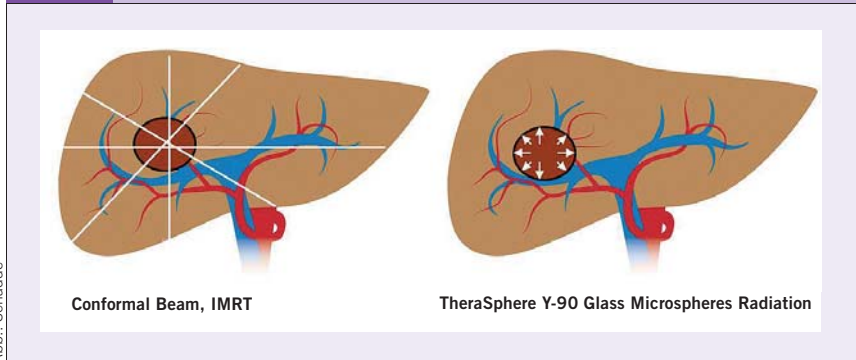


Abb.: Schradde

sistenz gegen thermalen Schaden, wahrscheinlich aufgrund des hohen Gehalts an Kollagen und Elastinfasern (5). Die einzige randomisierte Studie, die Kryoablation von hCRM mit Resektion als Goldstandard vergleicht, zeigte ein 5 Jahresüberleben von 44% (Kryo) gegenüber 36% (Resektion) (6). Metastasenrezidive im Ablationsgebiet liegen zwischen 5% und 44% (7, 8).

Thermale Ablation (Radiofrequenz, Mikrowelle)

Radiofrequenzablation (RFA) ist wahrscheinlich das am häufigsten verwendete ablative Verfahren. Radiofrequenz basiert auf der Beobachtung, dass Wechselstrom in hoher Frequenz Gewebe erhitzt, koaguliert und zerstört. Radiofrequenzgeneratoren stellen hochfrequenten Wechselstrom her, der über ein Kabel an eine Elektrode übertragen wird, die in die Leber des Patienten eingeführt wird. Die maximale Tumorgrosse, die mit einer gewissen Sicherheit ablatiert werden kann, liegt zwischen 4 und 5 cm. Grössere Metastasen können nur durch multiple überlappende Ablationen sequenziell vorgenommen werden.

Der transkutane Ansatz erlaubt eine genaue Platzierung mittels Ultraschall, CT oder sogar MRI. Bei chirurgischem Einsatz ist eine Platzierung der Elektroden in Bereiche möglich, die transkutan schwierig zu erreichen (z.B. subdiaphragmale Lokalisation) oder mit der Gefahr von Blutungen (z.B. Kapselruptur bei oberflächlichen Läsionen) verbunden sind.

Bei der Mikrowellenablation wird Erhitzung und Koagulation in einem Gebiet von 2–3cm um eine Elektrode erzeugt. Der Erhitzungsprozess hat eine homogenere Gewebsverteilung, dauert kürzer als bei RFA und wird heute von vielen bevorzugt. Erfahrungsberichte sind veröffentlicht, aber randomisierte Daten zum Vergleich mit RFA stehen nicht zur Verfügung (9, 10).

RFA und Mikrowelle häufig bei Leberresektion zur Schonung von Lebergewebe oder zur zusätzlichen Therapie kontralateraler Metastasen zum Einsatz. RFA als alleinige Therapie von Lebermetastasen ist in multiplen retrospektiven Fallserien mit der Metastasenresektion als Goldstandard verglichen worden. Es gibt momentan jedoch keine randomisierten Daten.

Strahlentherapie und innere Bestrahlung mit Y-90

Bis vor kurzem hat die Strahlentherapie in der Behandlung von Lebertumoren eine sehr begrenzte Rolle gespielt, da die Leber eine sehr begrenzte Toleranz für Strahlung. Technische Fortschritte in der Bestrahlung machen es heute möglich, hohe Dosen in einem

sehr begrenzten Feld zu applizieren. Spezielle Software ermöglicht es ausserdem, genaue Dosisverteilungen für die Bestrahlung zu planen, die die nähere Umgebung des Tumors von Strahlenschäden freihalten (“intensity modulated radiation therapy” (IMRT). Stereotaktische Bestrahlungstechnologien, ursprünglich für die Behandlung von Gehirntumoren entwickelt, werden nun auch für Lebertumoren eingesetzt („Stereotactic body radiation”).

Bei nicht-resezierbaren Patienten die sich als Chemotherapie-resistent erwiesen haben und die keine Kandidaten für andere lokoregionäre Ansätze sind, kommt deshalb bisweilen Strahlentherapie in Frage. Es gibt keine randomisierten Studien zur externen Strahlentherapie von Lebermetastasen.

Der doppelte Blutfluss in die Leber durch Arteria hepatica und Vena portae und die Tatsache, dass kolorektale Tumoren ihre Neovaskularisation von der A. hepatica rekrutieren, erlaubt es, die Leberarterie als Zugang für die Embolisation von radioaktiven Betastrahlern wie Yttrium-90 (Y-90) zu verwenden.

Das Y-90 ist an Mikrosphären gebunden, die aufgrund ihrer Grösse in den Kapillaren der Tumoren stecken bleiben und dort über die nächsten 72 Stunden eine innere Bestrahlung durchführen. Die Ergebnisse in den bisher berichteten Serien von innerer Bestrahlung kolorektaler Karzinome sind gut und die Methode erfreut sich zunehmender Beliebtheit. Die Kombinationstherapie von Radioembolisation mit Chemotherapie hat in einer randomisierten Studie eine bessere Tumor Response und besseres Überleben gezeigt als Chemotherapie allein (11).

Weitere prospektive randomisierte Studien werden momentan in Phase III durchgeführt (12). Momentan werden häufig sehr funktionelle, nicht-resezierbare Patienten mit einer limitierten Reaktion auf Chemotherapie, deren Erkrankung weitestgehend auf die Leber begrenzt ist, mit Radioembolisation behandelt um ein downstaging zu erreichen.

Selektive kontinuierliche intraarterielle Chemotherapie

Gezielte Chemotherapie direkt in der A. hepatica erforderte initial den fast täglichen Besuch von Patienten im Krankenhaus um sie durch arterielle Ports oder liegende Katheter zu behandeln. Heute wird durch spezielle Pumpen FUDR injiziert, ein aktiver Metabolit von 5-FU mit hoher first pass rate und geringer systemischer Toxizität. Mehrere randomisierte Studien haben HAI mit systemischer Chemotherapie verglichen, doch die Ergebnisse sind aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Chemotherapeutika, unterschiedlicher Dosierungsstrategien schwer zu interpretieren (13, 14).

Wir empfehlen die Verwendung des am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center etablierten Schemas, das die Therapie auf Patienten ohne extrahepatische Metastasen beschränkt, FUDR mit Dexamethason kombiniert in Zyklen über 2 Wochen durchführt und diese Therapie mit systemischer Chemotherapie kombiniert. Mit diesem auf Downstaging ausgerichteten Schema lässt sich eine Response rate bis 92% und Resektionsrate bis 47% (15) erreichen.

Zusammenfassung

LRT von hCRM werden sowohl bei resezierbaren wie bei nicht resezierbaren Läsionen eingesetzt. Im Kontext von Leberresektionen kommen hauptsächlich die thermoablativen Verfahren der Kryo- und Radiofrequenzablation zum Einsatz. Bei nicht resezierbaren Metastasen kommen vor allem Radioembolisation und kontinuierlich intraarterielle Pumpe zum Einsatz, wenn Downstaging das Ziel der Therapie ist, d.h. ausser Tumorausbreitung keine Kontraindikationen zur Resektion bestehen. Bei anderen Kontraindikationen zur Resektion kann LRT zur Begrenzung der hepatischen Tumorlast eingesetzt werden. LRT ist heute fest in der Therapie des hCRM verankert.

Dr. med Erik Schadde

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
 Universitätsspital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich
 Erik.Schadde@usz.ch

Literatur:

1. Fortner JG, Fong Y. Twenty-five-year follow-up for liver resection: the personal series of Dr. Joseph G. Fortner. *Ann Surg* 2009; 250(6):908-13.
2. Ito K, Govindarajan A, Ito H, et al. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J* 2010; 16(2):103-10.
3. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1545-59.
4. Niu R, Yan TD, Zhu JC, et al. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(7):2078-87.
5. Gage AA, Fazekas G, Riley EE, Jr. Freezing injury to large blood vessels in dogs. With comments on the effect of experimental freezing of bile ducts. *Surgery* 1967; 61(5):748-54.
6. Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg* 1997; 225(2):193-201.
7. Adam R, Akpınar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225(1):39-8; discussion 48-50.

8. Yeh KA, Fortunato L, Hoffman JP, et al. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1997; 63(1):63-8.
9. Iannitti DA, Martin RC, Simon CJ, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford)* 2007; 9(2):120-4.
10. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *J Surg Oncol* 2007; 96(6):481-6.
11. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(12):1711-20.
12. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010; 16(2):163-75.
13. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24(9):1395-403.
14. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361(9355):368-73.
15. Kemeny NE, Melendez FD, Capantu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(21):3465-71.

Take-Home Message

- ◆ Für Metastasen des kolorektalen Karzinoms bleibt Resektion der Gold-Standard trotz der weiten Verbreitung und Anwendung lokoregionärer und ablativer Verfahren
- ◆ Ablative Therapie wird sowohl im Zusammenhang mit Leberresektion als auch bei nicht resezierbaren Metastasen eingesetzt (Kryotherapie und Radiofrequenzablation)
- ◆ Nicht resezierbare Lebermetastasen sollten lokoregionär behandelt werden, wenn die Lebermetastasen limitierende Faktoren für Lebensqualität und Überleben sind
- ◆ Lebermetastasen werden heute häufig mit lokoregionärer Therapie behandelt, um damit ein „downstaging“ für eine etwaige Resektion zu erreichen (Radioembolisation und intraarterielle Pumpe)