

Mittels Bildgebung gesteuerte Ablationsverfahren – thermisch und nicht-thermisch

Perkutane Ablation kolorektaler Lebermetastasen

Im Verlauf ihrer Erkrankung hat fast die Hälfte der Patienten mit kolorektalen Tumoren Lebermetastasen. Die Metastasen-Resektion wird in kurativer Intention gegenwärtig mit einer 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 50% praktiziert. Bei Diagnosestellung ist aber ein grosser Anteil der Patienten aufgrund des ausgedehnten Befalles oder der Komorbidität nicht operabel. Für diese Patientengruppe sind systemische Chemotherapien etabliert. Sie erreichen mittlere Überlebensraten um die zwei Jahre.



Au cours de leur maladie, presque la moitié des patients atteints d'un cancer colorectal montrent des métastases hépatiques. La résection des métastases avec intention curative est actuellement pratiquée avec un taux de survie de 5 ans allant jusqu'à 50%. Mais au moment du diagnostic une grande proportion des patients est inopérable en raison de l'infestation extensive ou de comorbidité. Pour ce groupe de patients, la chimiothérapie systémique est bien établie. Ils peuvent atteindre des taux de survie médiane de près de deux ans.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird versucht die mittels Bildgebung gesteuerten Ablationsverfahren innerhalb dieses Spektrums einzuordnen. Im Besonderen wäre die Beantwortung der Frage wichtig, ob und bei welchen Patienten mit Ablationen das Langzeitüberleben verbessert werden kann.

Terminologie, Technologie

Bei Ablationen wird eine Tumornekrose durch die direkte Applikation einer chemischen Substanz (Ethanol) oder von Energie (thermisch und nicht-thermisch) unter Bildgebungssteuerung erzielt (1). Derzeit werden bei kolorektalen Metastasen folgende Energiebasierte Verfahren angewendet:

Radio-Frequenz-Ablation (RFA): Die Koagulationsnekrose wird durch die Wärmeentwicklung eines Hochfrequenzstromes erreicht. Die intratumoral platzierten Applikatoren arbeiten mit Frequenzen im Bereich 375–500 KHz. Die RFA-Applikatoren werden perkutan, laparoskopisch oder offen in die Metastasen vorgeschoben. Die Applikatorführung kann unter sonographischer, CT- oder MR-tomographischer Kontrolle erfolgen. Die ersten radiologischen energiebasierten Leberablationen mit dieser Methode erfolgten vor über 20 Jahren (2). Entsprechend existieren am meisten klinische Studien-Daten zu diesem Verfahren. Generell ist die RFA eine sichere Methode – unabhängig davon ob sie offen, laparoskopisch oder perkutan erfolgt, liegt die Mortalität bei 0–2%. Die perkutane RFA hat die Vorteile der niedrigsten Komplikations-

Prof. Dr. med. Thomas Pfammatter, Zürich

rate (offen vs. perkutan = 8.6% vs. 4.4%, (3)) und geringeren Kosten (TARMED für CT-gesteuerte RFA inkl. Materialkosten einer singulären Metastase = 3848 CHF), da sie in ca. 70% der Patienten ambulant und ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt wird (USZ). Für die RFA einer solitären Lebermetastase ≤ 3 cm wurde im Vergleich zur Resektion eine „incremental cost-efficiency ratio“ (ICER) von – 267 brit. Pfund pro „quality adjusted life year“ (QALY) errechnet, d.h. bei dieser Indikation wäre die RFA der Resektion überlegen (4) (allerdings existieren dafür noch keine sauber durchgeführten RCTs). Nachteilig für die perkutane RFA sind die höhere Lokalrezidivrate (3.6%–60%, (5)) und anatomisch-radiologische Limitationen. So können beim perkutanen Verfahren Einschränkungen bezüglich des Zugangsweges und der Visualisierbarkeit der Läsion vorliegen. Eine Lokalisation der Metastase angrenzend an grosse Gefässe (Abtransport von Hitze via Blutfluss mit der Folge einer inkompletten Metastasennekrose, „heat sink effect“) oder neben zentralen Gallengängen (Gallengangnekrose oder – stenose, Bilome, Abszedierung) sind für thermische, energiebasierte Ablationsverfahren limitierend. Ferner können durch die Ablation oberflächlicher Metastasen potenzielle Schäden an Nachbarstrukturen (Gallenblase, Hohlorganperforation im Oberbauch, Zwerchfellläsion, Pneumothorax) verursacht werden.

Mikro-Wellen-Ablation (MWA): MWA-Applikatoren (auch als Antennen bezeichnet) arbeiten mit elektromagnetischen Wellen im Frequenzbereich 300 MHz bis 300 GHz (1). Mit dieser neueren Technologie im Segment der energiebasierten Ablationsverfahren können durch Erhitzung der angeregten Wassermoleküle potentiell grössere Tumorumfänge in kürzerer Zeit zerstört werden, da die Energietransmission nicht wie bei der RFA durch Gewebeverkohlungen behindert wird. In einer italienischen, multizentrischen Studie, bei der die Interventionalisten über jahrelange Erfahrung mit der RFA und/oder der chemischen Ablation verfügten, waren Mortalität (0%) und Komplikationsrate (2.9% Major, 7.3% Minor) für die MWA wie für die RFA vergleichbar niedrig (6). Klinische Resultatvergleiche bei perkutaner Applikation der beiden Verfahren fehlen derzeit noch. Bei offener Applikatoreneinsertion ist die lokale Rezidivrate der MWA niedriger als die der RFA (7% vs. 18%) (7), doch der „heat sink effect“ lässt sich auch bei der MWA nicht vermeiden (8).

Laser Ablation: Obwohl schon länger klinisch verfügbar hat sich die interstitielle Laser-Tumorthérapie (LITT) als thermisches Ablationsverfahren bei kolorektalen Metastasen weltweit kaum

durchgesetzt. Einzelne Zentren berichten über Lasertherapiere-sultate, die mit denjenigen anderer Ablationsverfahren vergleich-bar sind (9).

Kryoablation: Abwechselndes, rasches Einfrieren und Auf-tauen von Gewebe wirkt durch die Zerstörung der Zellmembranen cytotoxisch. Dieses initial nur offen praktizierte Verfahren hatte bei kolorektalen Metastasen eine relativ hohe Lokalrezidiv- und Kom-plikationsrate. Nachteilig waren zudem limitiertes Ablationsvolu-men, komplexe Ausrüstung und hohe Kosten. Die Entwicklung dünnerer Applikatoren (17 G) ermöglicht auch deren mehrfache, perkutane Insertion. Die optimale Demarkierung des Ablationsvo-lumens („ice ball“ in CT, MR) und die schmerzlose Thermoabla-tion sind im Besonderen bei perkutanen überlappenden Ablationen vorteilhaft. Gegenwärtig scheint die Anwendung der Kryoablation zur Therapie kolorektaler Metastasen ausserhalb von Studien nicht gerechtfertigt (10).

Irreversible Elektroporation (IRE): Mindestens zwei peritu-moral platzierte Applikatoren setzen Hochvolt-Stromimpulse in rascher Folge frei. Der Zelluntergang erfolgt bei dieser Techno-logie über dadurch entstandene, irreversible Zellmembranschä-den via Apoptose. Der Haupteffekt ist somit im Gegensatz zu den oben aufgeführten Verfahren nicht-thermisch. Problematisch sind für dieses neue Verfahren die Notwendigkeit einer Allgemeinnar-kose mit Muskelrelaxation (die applizierten Ströme reizen auch die Nerven), die zwingende hohe Präzision bei der parallelen Platzie-rung der Applikatoren, das kleine Ablationsvolumen und der hohe Preis. Von Vorteil ist, dass zellarme Strukturen wie das bindege-webige Gerüst von Gallenwegen oder Arterien erhalten bleibt und dass der „heat sink effect“ im Gegensatz zu den thermischen Ver-fahren nicht zum Tragen kommt. Diese Methode scheint also zur perkutanen Behandlung einer zentralen, kleinen (< 3 cm) kolorek-talen Metastasen in Nachbarschaft „vitaler“ Leberstrukturen geeig-net (11, 12).

Klinische Resultate

In Ermangelung prospektiver, randomisierter Vergleichsstudien zur Resektion und zur Ablation fällt bei der Dateninterpretation der jeweiligen Patientenselektion grosses Gewicht zu. Aufgrund des mengenmässig überragenden Datenschatzes beschränke ich mich hier auf neuere RFA Studien.

Bei metachronen Metastasen in 99 Patienten, die vor-gängig Metastasen-Resektionen hatten, wurden neue, nicht-resektable Metastasen, sofern ≤ 4 cm gross und weniger als 8 Metastasen vorlagen, perkutan, sonographisch gesteuert in lokaler Anästhesie in einer oder mehreren Sitzungen abladiert (13). Die RFA-Mortalität war 0% und das mediane Überleben betrug 53 Monate. Das 3-, 5-, und 10-Jahresüberleben lag bei zusätzlicher systemischer Chemotherapie bei 69%, 48% und respektive 18%. Diese Lanzeitüberlebensresultate sind mit chirurgischen Serien vergleichbar.

Für eine Gruppe von 292 Patienten mit nicht-resektablen, chemotherapierefraktären, kolorektalen Metastasen wurde mit laparoskopischer RFA eine 3- und 5-Jahresüberlebensrate von 24%, respektive 18% erreicht (14). Das mediane Überleben wurde positiv durch Grösse (≤ 3 cm) und Anzahl (3 und weniger) der Metastasen sowie den CEA-Spiegel (≤ 200 ng/mL) beeinflusst. Das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen beeinträchtigte das Überleben in dieser Fallserie nicht.

Ähnliche Auswahlkriterien (≤ 3 cm, weniger als 3 Metastase, PR unter Chemotherapie, CEA ≤ 100 ng/mL) sind auch Erfolgsdeter-minanten für das Langzeit-Überleben nach perkutaner RFA (15).

Die Resektion als „gold standard“ wird neuerdings zumindest für eine Subgruppe von Patienten angezweifelt. In einer retrospek-tiven asiatischen Vergleichsstudie liess sich bei solitären Metasta-sen mit einem Durchmesser ≤ 3 cm kein Unterschied betreffend des „disease-free survival“ zwischen Resektion und intraoperativer oder perkutaner RFA nachweisen (16).

Ein interessanter Ansatz ist derjenige des Universitätsklinikums Mainz (17). Die perkutane RFA wurde prospektiv als Erstlinienthe-rapie bei synchronen und frühen Metastasen (innerhalb des ers-ten Jahres nach der kolorektalen Chirurgie) evaluiert. Anatomische Kontraindikationen der RFA waren Grösse (< 5 cm), Anzahl (mehr als 5) und Lokalisation (subkapsulär, Nachbarschaft zu Hohlorga-nen) der Metastasen. Unter diesen Prämissen wurde die RFA primär bei 25% der Patienten (28 RFA vs 82 Resektionen) durch-geführt. Die Rate lokaler Rezidive und hepatischer de-novo-Meta-stasen war in der RFA-Gruppe signifikant höher. Kein Unterschied wurde aber betreffend des Auftretens systemischer Metastasen oder des 3-Jahresüberlebens (67% vs. 60%) festgestellt.

In den retrospektiven RFA-Studien zur RFA stand die Rolle der zusätzlichen systemischen Chemotherapie nicht im Fokus und war entsprechend kaum standardisiert. In einer prospektiven, randomi-sierten Studie an Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen konnte kürzlich durch die zusätzliche RFA im Vergleich zur alleinigen, systemischen Chemotherapie (Folfox, Folfox + Bevacizumab) eine Verbesserung des „overall survival“ nach 30 Monaten (62% vs. 58%), des medianen Überlebens (45 vs 40 Monate) und des medi-anen „progression-free survival“ (16.8 vs. 9.9 Monate) dokumen-

Take-Home Message

- ◆ Die perkutane durch Bildgebung gesteuerte Ablation solitärer kolorek-taler Lebermetastasen mit einem maximalen Durchmesser ≤ 3 cm kann als Erstlinientherapie erwogen werden
- ◆ Bei mehreren (≤ 5) und grösseren Lebermetastasen (3–5 cm) sollten bei der interdisziplinären individuellen Therapieempfehlung Faktoren wie Ko-Morbidität, Leberoperationsanamnese, Leberfunktionsreserve, lokale Erfahrung, Wunsch des Patienten und anatomische Lokalisation der Metastasen berücksichtigt werden
- ◆ Wenn Ablationen durchgeführt werden, sollten sie in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie durchgeführt werden

Message à retenir

- ◆ L'ablation de métastases du cancer du côlon solitaires hépatiques avec un diamètre maximal ≤ 3 cm contrôlée par imagerie peut être considérée comme traitement de première ligne
- ◆ Lors de plusieurs (≤ 5) et de plus grandes (3–5 cm) métastases hépa-tiques des facteurs telles que la co-morbidité, l'histoire de la chirurgie du foie, la réserve de fonction du foie, l'expérience locale, la demande du patient et la localisation anatomique des métastases devraient être envisagées lors d'une recommandation interdisciplinaire de thérapie
- ◆ Si des ablations sont effectuées, elles devraient être menées en com-binaison avec la chimiothérapie systémique

tiert werden. Die gleichzeitige systemische und lokale Therapie ist also vorteilhaft.

Ausblick

Eine komplette Ablation der Metastase inklusive eines 5–10 mm breiten Saums des nicht-tumorinfiltrierten Lebergewebes wird vorausgesetzt, um die bislang relativ hohe Lokalrezidivrate bei Metastasen mit einem maximalen Durchmesser grösser als 3 cm zu reduzieren. Einige der Lösungsansätze, die das Potential ablativer Verfahren aufzeigen seien hier erwähnt.

Komplexe, CT-assistierte, stereotaktische Ablationssysteme (18) oder die Immobilisation der Metastase durch eine Allgemeinnarkose mit „jet-ventilation“ (19) erlauben eine Vergrößerung des Ablationsvolumens durch Platzierung mehrerer überlappender Applikatoren.

In einer ersten klinischen Studie liess sich eine Reduktion der Lokalrezidive durch neuere, energiebasierte Applikatoren mit grösseren Ablationsvolumina, wie die MWA, dokumentieren (7).

Weltweit ist die Sonographie die am häufigsten angewendete Bildgebung zur intrahepatischen Platzierung der Applikatoren. Wegen der Lokalisation, der Grösse oder der Echogenizität sind

leider in der MRT, CT, oder PET sichtbare Metastasen manchmal sonographisch okkult. Mit Echtzeit-Fusion von präakquirierten MR- oder CT-Bildern und adhoc-Sono-Bildern könnte die Detektion künftig erleichtert werden (20).

Nach mehr als einer Dekade klinischer Erfahrung mit der RFA gibt es ausreichend retrospektive Studien, in denen bei selektierten Patienten mit der Resektion vergleichbare Überlebensdaten dokumentieren konnten. Die Forderung nach prospektiven randomisierten Vergleichsstudien wurde wiederholt in neueren Arbeiten geäussert (4, 5, 16, 17).

Prof. Dr. med. Thomas Pfammatter, EBIR, FCIRSE

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsspital
8091 Zürich
thomas.pfammatter@usz.ch

Literatur

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