

Externe Strahlentherapie beim hepatozellulären Karzinom

Von der palliativen zur kurativen Zielsetzung

Technologische Verbesserungen der externen Strahlentherapie haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass das Lebergewebe viel besser geschont werden kann. Studien zeigen eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit hoher Wahrscheinlichkeit der lokalen Tumorkontrolle, wenn genügend Dosis eingestrahlt werden kann. Strahlentherapie hat das Potenzial, in Kombination mit weiteren lokalen und systemischen Therapien zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens wesentlich beizutragen.

DANIEL M. AEBERSOLD



Daniel M. Aebersold

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist nach wie vor eine der tödlichsten Krebsarten weltweit: Das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben beträgt gerade 5% (1). Die chirurgische Resektion – entweder in Form einer Teilhepatektomie oder einer Transplantation – stellt unverändert die Therapie der Wahl dar. Bei den operierten Patienten beträgt das Fünf-Jahres-Überleben 30 bis 70% (2). Allerdings qualifizieren nur ungefähr 20% der Patienten für diese Therapie, der grossen Mehrheit muss die Resektion vorenthalten werden aufgrund verschiedener Faktoren, hauptsächlich wegen intrahepatischer Multifokalität, Involvierung von grossen Blutgefässen oder Gallengängen, extrahepatischer Tumormanifestationen oder inadäquater Leberfunktion.

Indikationen für Radiotherapieformen

Für die Behandlung der grossen Mehrzahl von Patienten, welche keiner Resektion zugeführt werden können, wurde neben der externen Strahlentherapie eine Vielzahl von radiologisch-interventionellen Therapieformen entwickelt wie zum Beispiel die Radiofrequenzablation, die perkutane Ethanolinjektion sowie die transarterielle Chemoembolisation (TACE). In den letzten Jahren kamen Versuche hinzu, mittels selektiv intrahepatischer Radiotherapie (SIRT; intraarterielle Infusion von Yttrium-90-Mikrosphären) die Resultate zu verbessern (Review in [3]).

Die externe Bestrahlung

Basierend auf der nicht invasiven, schmerzlosen Einsetzbarkeit der externen Bestrahlung wird diese The-

rapieform für die lokoregionäre Behandlung des HCC schon seit vielen Jahren angewendet. Schon früh wurde eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben mit dem Potenzial einer hohen lokalen Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bei der Applikation suffizienter Bestrahlungsdosen. Die therapeutische Zielsetzung war dabei trotzdem in früheren Jahren vor allem palliativ. Die relativ tiefe Toleranz der Gesamtleber, insbesondere auch der zirrhotischen Leber, gegenüber ionisierender Strahlung hat lange Zeit die Anwendung genügend hoher Dosen für das HCC verunmöglicht, was zu der Fehleinschätzung geführt hat, dass das HCC ein radioresistenter Tumor sei.

Die dosislimitierende Toxizität ist dabei die sogenannte «radiation-induced liver disease» (RILD): Zwei Wochen bis vier Monate nach Bestrahlung kann dieses Syndrom mit anikterischer Hepatomegalie, Aszites und erhöhten Leberwerten auftreten. Histopathologisch ist RILD als venookklusive Erkrankung charakterisiert, wobei die grösseren Venen ausgespart bleiben, die Zentralvenen aber durch Fibrodepositionen verschlossen werden. Die RILD wird in aller Regel ohne bleibende Schäden überstanden, kann aber in schweren Fällen zu Leberversagen und zum Tod führen.

Technologische Fortschritte

Die Entstehung einer RILD ist neben hepatischen Komorbiditäten in erster Linie abhängig von dem bestrahlten Lebervolumen und der darauf applizierten Gesamtdosis. Dies unterstreicht, wie entscheidend eine maximierte Leberschonung ist, um das therapeutische Potenzial der Bestrahlung auszuloten. Nun

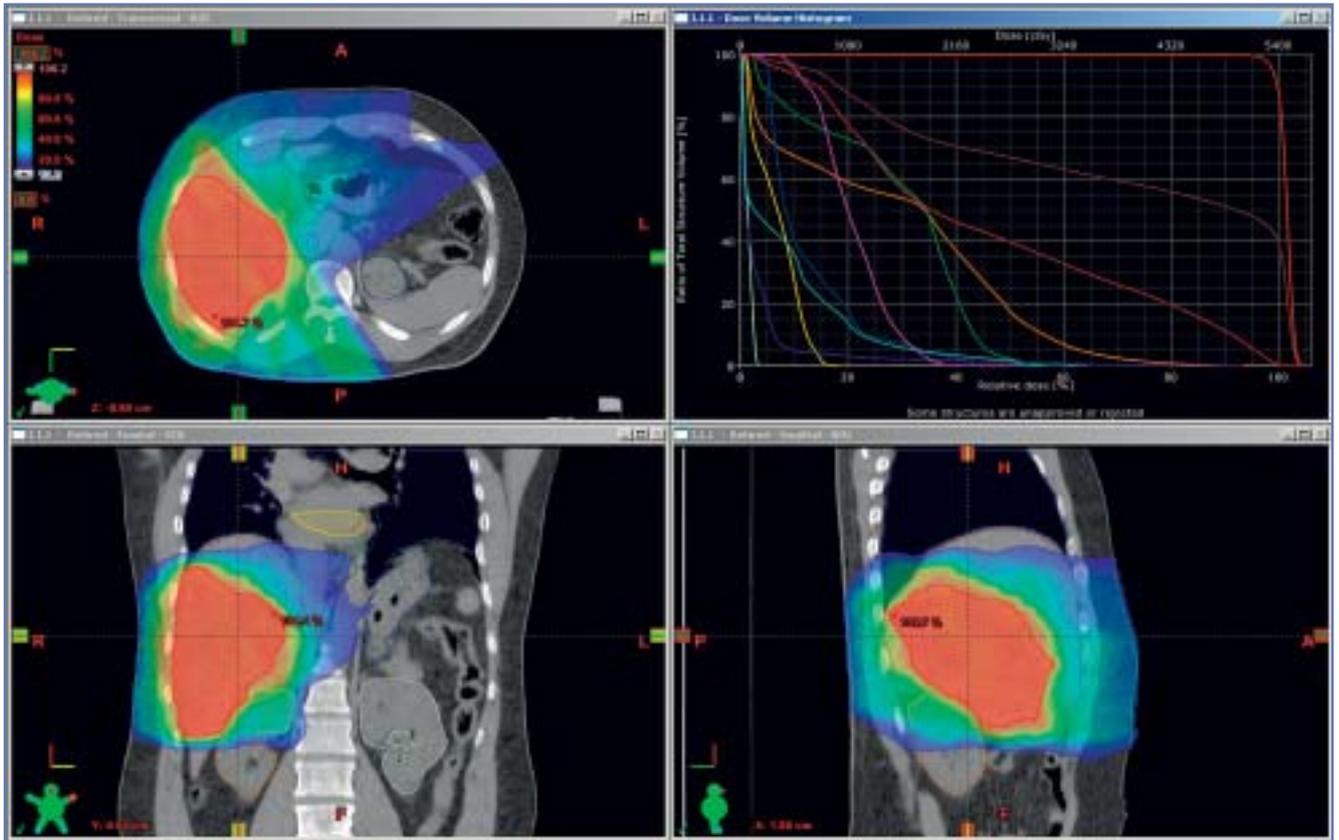


Abbildung 1: Konformale Dosisverteilung durch IMRT, dargestellt in axialer, koronarer und sagittaler Perspektive. Dosis-Volumen-Histogramm für alle definierten Risikoorgane.

hat tatsächlich die Radiotherapie in den letzten 10 bis 20 Jahren in mehrerer Hinsicht erhebliche technologische Fortschritte gemacht, deren wichtigste Aspekte hier erwähnt sind:

▲ *Optimierung der Dosisverteilung*

Die Entwicklung verschiedener Formen der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) sowie stereotaktischer Bestrahlungstechniken (SBRT;

stereotactic body radiotherapy) lassen es zu, die Restleber deutlich besser zu schonen, als dies vor Jahren möglich war (Abbildung 1 und 2). Auch die international zunehmende Kapazitätsentwicklung im Bereich der Partikeltherapie mit Protonen lässt vermehrt die Anwendung dieser hochkonformen Bestrahlungstechnik bei HCC-Patienten zu.

▲ *Image-guided Radiotherapie (IGRT) und Gating*

Die Integration bildgebender Verfahren (z.B. kV-Imaging, Cone-Beam-CT) in die Linearbeschleuniger lässt eine deutlich präzisere Patientenlagerung zu. Bei Lebertumoren mit ausgeprägter atemabhängiger Beweglichkeit können zudem Gatingtechniken zum Einsatz kommen, welche diese Be-

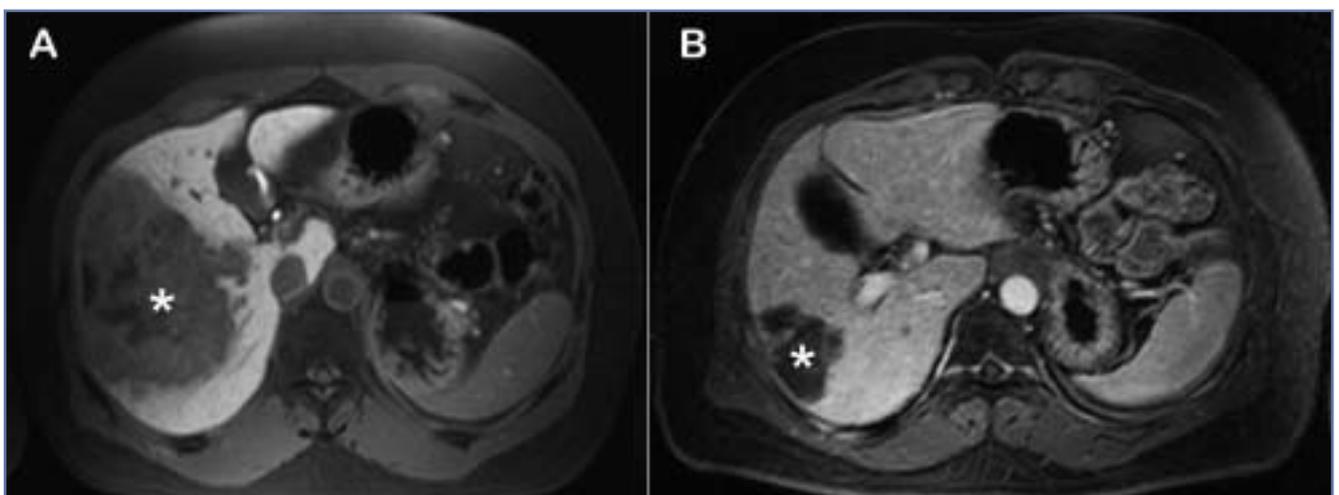


Abbildung 2: Tumorausdehnung (*) vor (A) und nach (B) Applikation von 54 Gy mittels IMRT (gleicher Patient wie in Abbildung 1).

weglichkeit berücksichtigen und den Strahl gezielt nur in definierten Atemzyklen zum Einsatz kommen lassen. Somit lassen sich die Bestrahlungsvolumina reduzieren und die Schonung der Restleber verbessern.

▲ Bildgebende Diagnostik

Die verbesserte Bildgebung, insbesondere die kontrastmittelverstärkte MRI, trägt wesentlich zur genaueren Zielerfassung bei. Alle lokalen Therapiemassnahmen profitieren signifikant von Fortschritten in der Bildgebung – in der Radiotherapie werden Unsicherheiten in der Zielvolumendefinition verringert, was in einer Reduktion des Sicherheitssaumes um den sichtbaren makroskopischen Tumor resultiert, mit entsprechender Reduktion des bestrahlten Lebervolumens.

Konventionell fraktionierte Photonenbestrahlung

Die meiste Erfahrung wurde bisher mit der konventionell fraktionierten Photonenbestrahlung gesammelt. Der breite Bereich von Ansprechraten (48%–91%) und Überlebensraten (42%–94% nach 1 Jahr; 6%–19% nach 5 Jahren) reflektiert primär unterschiedliche Patientenselektionen, Vorbehandlungen, Bestrahlungsplanungskonzepte, Leberfunktionszustände, Methoden der Verlaufsbeurteilung und Definitionen der Zeitintervalle zwischen Therapie und Evaluation. Die Tabelle fasst die wichtigsten Studien der konventionellen Photonentherapie beim HCC zusammen (gemäss Review [4]). Die Studien begründeten die Feststellung, dass bei selektionierten Patienten mittels konventionell fraktionierter konformaler Radiotherapie (3-D-konformal oder IMRT) ein Langzeitüberleben mit akzeptabler Toxizität erreichbar ist. Sie sind die Basis dafür, die Rolle der kurativen Bestrahlung weiter zu optimieren. Neben der Evaluation verbesserter technologischer Verfahren sind auch systematische prospektive Daten über die Verträglichkeit von Leberpartialdosen notwendig, insbesondere bei eingeschränkter Leberfunktion. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung SAKK führt mit diesem Ziel zurzeit eine Phase-I-Dosis-Eskalations-Studie durch (SAKK 7707).

Stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung

Die stereotaktische Hochpräzisionsbestrahlung (SBRT) ist eine Bestrahlungsform, welche maximale Positionierungsgenauigkeit mit hohen Einzeldosen verbindet. Erfahrungen mit dieser Methode bei inoperablen Stadium-I-Lungenkarzinomen und Lebermetastasen haben sehr hohe lokale Tumorkontrollraten bei minimalen Toxizitäten gezeigt. Die Situation von inoperablen Stadium-I-Lungentumoren hat viele Gemeinsamkeiten mit nicht resektablem HCC:

▲ Erstens sind Stadium-I-Lungentumore insbesondere bei Patienten mit schweren (vor allem kardiopulmonalen) Komorbiditäten nicht operabel, was die Applikation von genügend hohen Strahlendosen erschwert.

▲ Zweitens zeigten Resultate mit konventioneller Fraktionierung (2 Gy Einzeldosis) nur bescheidene lokale Kontrollraten von deutlich unter 50%, während die Hypofraktionierung mit hohen Einzeldosen (z.B. 3 x 20 Gy) langfristige Ablationsraten von 80 bis 90% erbrachten.

▲ Drittens haben die Lunge und die Leber hinsichtlich Toxizitätsrisiken eine ähnliche Parenchym-Architektur: Bei beiden Organen kann das parallele radiobiologische Modell angenommen werden, bei dem trotz Inaktivierung einzelner Sektoren das Gesamtorgan noch genügend Funktion ausüben kann.

Damit ist das Risiko dosislimitierender Toxizität (radiogene Pneumonitis respektive RILD) in aller Regel proportional zu der mittleren Dosis des Gesamtorgans und nicht zu der maximal in einem limitierten Volumen applizierten Dosis. Entsprechend sollte die Gabe von hohen, Tumor-ablativen Dosen tolerabel sein, solange die normalen Parenchymanteile genügend geschont sind. Die SBRT ist unterdessen als Alternative zur Resektion bei medizinisch inoperablen Patienten mit Stadium-I-NSCLC gut etabliert (5). Erste Studienresultate mit SBRT bei HCC haben vielversprechende Daten gezeigt: So berichtete beispielsweise Seo et al. von Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 61% im Gesamtkollektiv, von 81% gar bei denjenigen Patienten, bei

welchen eine maximierte Strahlendosis gegeben werden konnte (6).

Protonentherapie

Die Strahlentherapie mit Protonen kann in aller Regel eine im Vergleich selbst mit der bestentwickelten Photonentherapie nochmals deutlich gesteigerte Dosiskonformität erreichen. Dadurch lässt sich gesundes Lebergewebe zusätzlich schonen, die applizierbaren Strahlendosen können entsprechend gesteigert werden. Die grösste Erfahrung mit der Protonentherapie wurde in Tsukuba/Japan gesammelt. Die 2005 publizierten Daten von 162 Patienten ergaben eine Fünf-Jahres-Rate an lokaler Kontrolle von 87% und eine Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate von 23,5% (7). In einer Untergruppe von Patienten mit solitären Tumoren und Child-Pugh-Klasse-A-Zirrhose wurde gar eine beeindruckende Fünf-Jahres-Gesamtüberlebens-Rate von 53,5% erreicht. Diese Daten müssen sicher noch im multi-institutionellen Setting bestätigt werden, unterstreichen aber das grosse Potenzial, das in der Protonentherapie im Bereich nicht resektabler HCC steckt. Interessant ist auch eine Nachfolgestudie, die sich mit dem Thema der Zweitbestrahlung mit Protonentherapie bei intrahepatischem Rezidiv auseinandersetzt: Repetitive Protonentherapie ist demnach insbesondere bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse-A-Zirrhose und peripheren Läsionen effizient und sicher (8).

Kombinationsstrategien

Das hohe lokale, regionäre und systemische Rezidivrisiko beim HCC begründet ein kombiniertes Vorgehen verschiedener ergänzender Behandlungsmassnahmen. Die Kombination von Strahlentherapie mit TACE ist eine der am meisten untersuchten Strategien. Die Effizienz von TACE als alleiniger Therapieoption ist aufgrund verschiedener Faktoren limitiert, unter anderem wegen Präsenz von Gefäss-Shunts, unmöglicher Okkludierung aller zuführenden Gefässe und Rekanalisierung von Vaskulaturen. Entsprechend ergibt sich das Rationale, die Resultate der TACE durch Bestrahlung zu verbessern. Ausserdem kann sich bei Vorbehandlung mit TACE für die Radiotherapie der Vorteil ergeben, dass

Tabelle:

Klinische Ergebnisse der konventionell fraktionierten Strahlentherapie beim HCC (4)

Studie	n	RT	Zusätzliche Therapie/Vorbehandlung	Objektive Ansprechrate	Grade ≥ 3 Toxizitätsrate	In-situ-Rezidivrate	Multifokale Rezidivrate	Medianes Überleben (Monate)	Überlebensraten
Dawson et al., 2000	27	30-90 Gy	HAI FUDR	45%	10%	-	-	11	-
Park et al., 2002	158	40-60 Gy	TACE	67%	-	7%	34%	10	42% (1 J.) 20% (2 J.)
Chia-Hsien Chen et al., 2001	26	41-53 Gy	TACE	-	-	11%, 12%	33%, 59%	-	57% (2 J.)
Guo et al., 2003	76	30-50 Gy	TACE	48%	-	13%	-	19	64% (1 J.) 19% (5 J.)
Li et al., 2003	45	50,4 Gy	TACE	91%	27%	27%	-	24	69% (1 J.) 23% (3 J.)
Chen et al., 2004	89	36-66 Gy	TACE	-	-	-	-	-	-
Liu et al., 2004	44	40-60 Gy	-	61%	0%	0%	43%	15	61% (1 J.) 40% (2 J.)
Wu et al., 2004	94	48-60 Gy	TACE	91%	-	3%	-	25	94% (1 J.) 26% (3 J.)
Ben-Josef et al., 2005	35	40-90 Gy	HAI FUDR	56%	30%	0%	64%	15	-
Park et al., 2005	59	30-55 Gy	-	66%	0%	24%	-	10	27% (2 J.)
Mornex et al., 2006	27	66 Gy	-	92%	41%	22%	41%	-	-

Abkürzungen:

RT, Radiotherapie; HAI, hepatisch-arterielle Infusion; FUDR, Floxuridin; TAE, transarterielle Embolisation; PEI, perkutane Ethanolinjektion; TACE, transarterielle Chemoembolisation

das Tumolvolumen verkleinert wird und somit die gesunde Restleber besser geschont werden kann. Basierend auf ermutigenden ersten Resultaten koreanischer Kollegen in den Neunzigerjahren wurde das Potenzial dieser Kombinationsstrategie insbesondere bei sehr ausgedehnten Tumorumfängen weiter evaluiert. Zum Beispiel berichteten Guo et al. 2000 von vielversprechend hohen Gesamtüberlebensraten (59,4%, 28,4 und 15,8% nach 1, 3 und 5 Jahren) in einem Kollektiv mit sehr hohem Tumorload (9). Da bis anhin prospektive Trials weitgehend fehlen, kann allerdings die systematische Kombination von TACE und Bestrahlung noch nicht als Standard gelten. Die Gesamtergebnisse beim HCC können nur verbessert werden, wenn neben der lokalen Tumorkontrolle auch die intrahepatische, regionäre und systemische Rezidivierung reduziert wird. Auf Seite der Systemtherapien haben diesbezüglich Wachstumsfaktor-Inhibitoren im Allgemeinen und Angiogenese-Inhibitoren im Speziellen kürzlich ein grosses Interesse hervorgerufen. Neben der systemischen Wirkung ist deren Einsatz kombiniert mit Bestrahlung auch aus einem anderen Grund attraktiv: Viele dieser Wachstumsfaktor-Inhibitoren weisen ein erhebliches Potenzial auf, Tumorzellen durch die Interferenz mit Zellabwehrmechanismen zu radiosensibilisieren. Auch in diesem Bereich sind erste ermutigende klinische

Resultate vorhanden, so zum Beispiel Berichte über die Kombination von Radiotherapie mit Sunitinib (Sutent®), einem Multi-Target-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor mit starker antiangiogenetischer Wirkung (10).

Schlussbemerkungen

Vieles spricht dafür, dass in Zukunft probatere Mittel zur Verfügung stehen werden, welche das Schicksal von Patienten mit HCC wesentlich verbessern. Die Sicherstellung der lokalen Tumorkontrolle wird neben der regionären und systemischen Tumorelimination weiterhin eine zentrale Rolle spielen. Die Radiotherapie bietet sich hierfür aufgrund der hohen lokalen Effizienz als wesentlicher Partner im interdisziplinären Setting an. Denkbar ist dabei nicht nur ein primärer radikaler Einsatz, sondern auch ein Einsatz als Option zur Überbrückung von Wartezeiten bis zur Organtransplantation oder aber als Salvagemassnahme bei lokalisierten Rezidiven. Entscheidend wird sein, die Radiotherapie in interdisziplinären Kombinationskonzepten systematisch zu validieren. ▲

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold
 Direktor und Chefarzt
 Universitätsklinik für Radio-Onkologie
 Inselspital
 3010 Bern
 E-Mail: daniel.aebersold@insel.ch

Quellen:

1. Parkin DM, Bray F, et al.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Bruix J, Sherman M.: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
3. Rahbari NN, Mehrabi A, et al.: Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011; 55: 453-69.
4. Krishnan S, Dawson LA, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: an overview. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1015-24.
5. Timmerman R, Paulus R, et al.: Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-76.
6. Seo YS, Kim MS, Yoo SY, et al.: Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 209-14.
7. Chiba T, Tokuuye K, et al.: Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3799-805.
8. Hashimoto T, Tokuuye K, et al.: Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 196-202.
9. Guo WJ, Yu EX.: Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2000; 73: 1091-97.
10. Chi KH, Liao CS, et al.: Angiogenic blockade and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 188-93.