

TACE MIT LIPIODOL BEIM HCC: EIN AUSLAUFMODELL?

Peter Huppert
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Klinikum Darmstadt

SAINT 2009

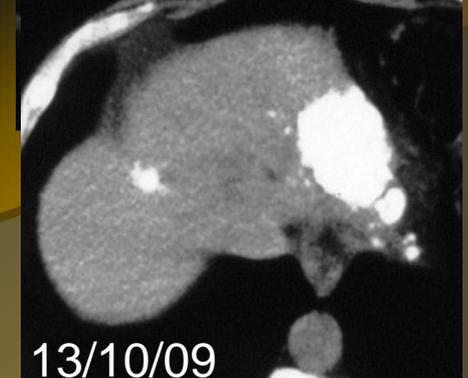
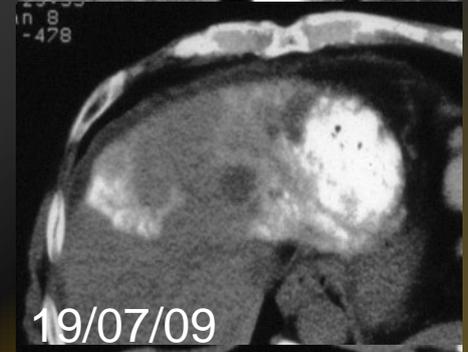
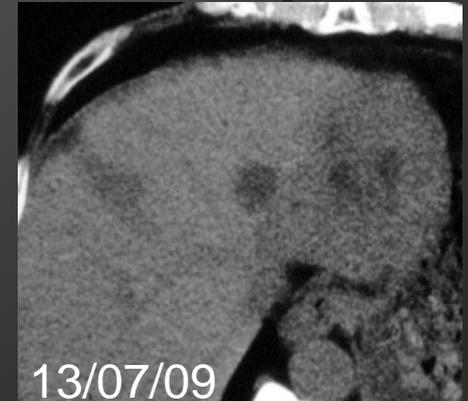
Transarterielle Therapie des HCC

- ◎ „Konventionelle“ TACE
 - Cytostatika
 - Carrier Lipiodol
 - Embolisat GF, PVA
- ◎ Cytostatika-beladbare Mikrosphären
 - PVA-basiert: DC-BEADSTM (Biocompatibles)
 - Na-Acrylat/Vinyl-Alkohol-basiert: HepaSphereTM (Biosphere)
- ◎ Radioembolisation
 - Yttrium-90 beladene Resin/Glas Mikrosphären

Konventionelle TACE

Prinzip

- ⊙ Akkumulation einer Öl-in-Wasser-Emulsion bestehend aus Lipiodol und Cytostatika in präkapillären Tumorarterien
- ⊙ Lokale hochkonzentrierte Cytostatika-Wirkung mit verlängerter Kontaktzeit
- ⊙ Periphere Okklusion durch Lipiodol und
- ⊙ Zentrale partikuläre Okklusion durch GF, PVA führt zur Ischämie



Konventionelle TACE Methodik / Substanzen

- ⊙ Doxorubicin 45-75 mg/m²
- ⊙ Epirubicin 50 mg/m²
- ⊙ Cisplatin 100 mg/m²
- ⊙ Mitomycin 10 mg/m²
- ⊙ Lipiodol 6-10 (20) ml
- ⊙ PVA 150-250 μm
250-350 μm

Präparation Lipiodol-Cytostatika-Emulsion

60 mg Epirubicin in 6 ml NaCl + 6 ml Lipiodol 1-2 min intensiv mischen

Präparation PVA

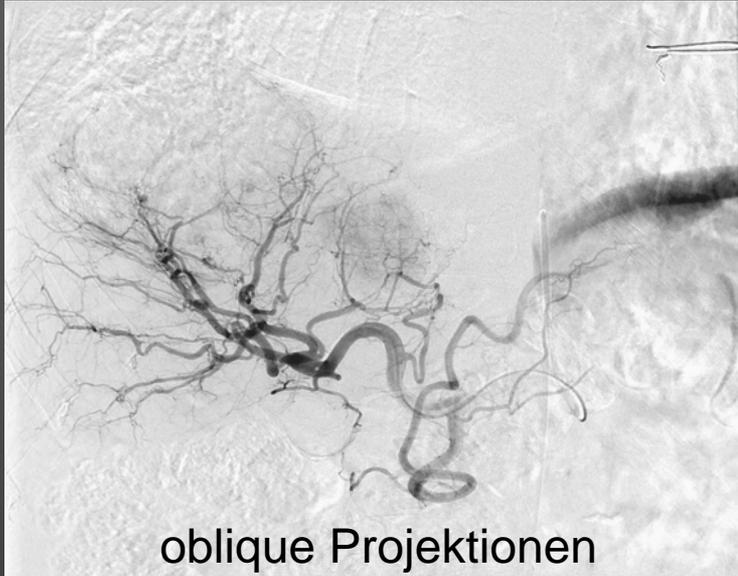
Partikelgröße 1 Vial mit 10 ml NaCl + 10 ml KM mischen (20-30 P/ml)

Konventionelle TACE

Methodik / Therapieschritte

- ◎ Identifizierung tumorversorgender Arterien

Identifizierung tumorversorgender Arterien



oblique Projektionen



selektive Darstellung

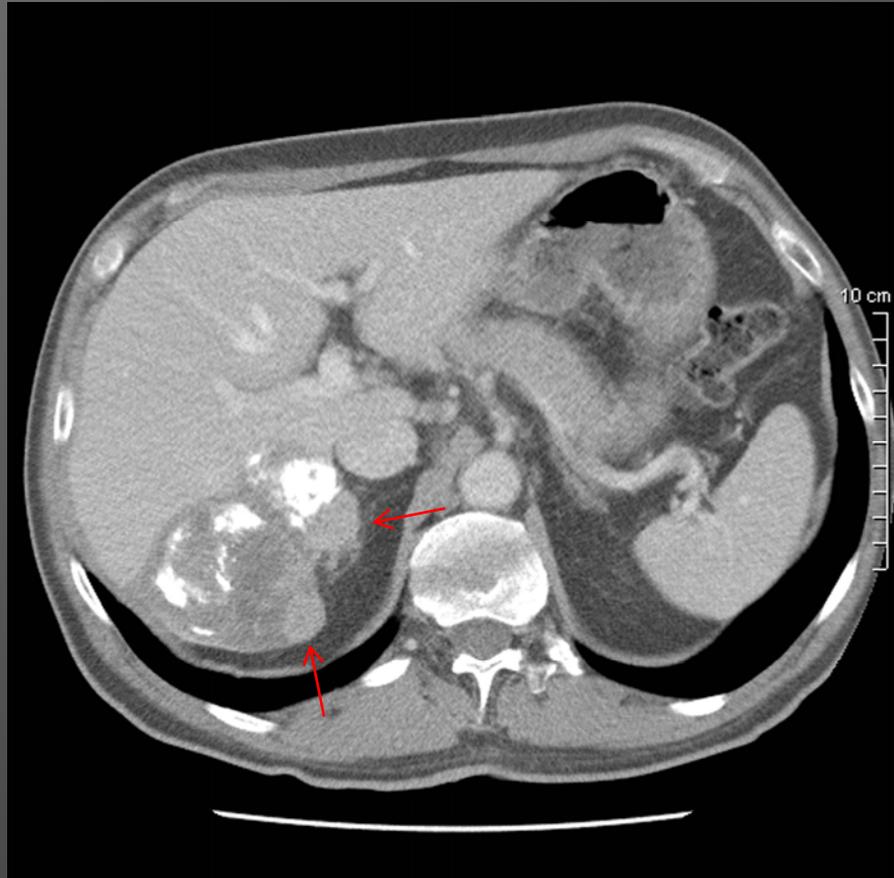


Perfusions-CT

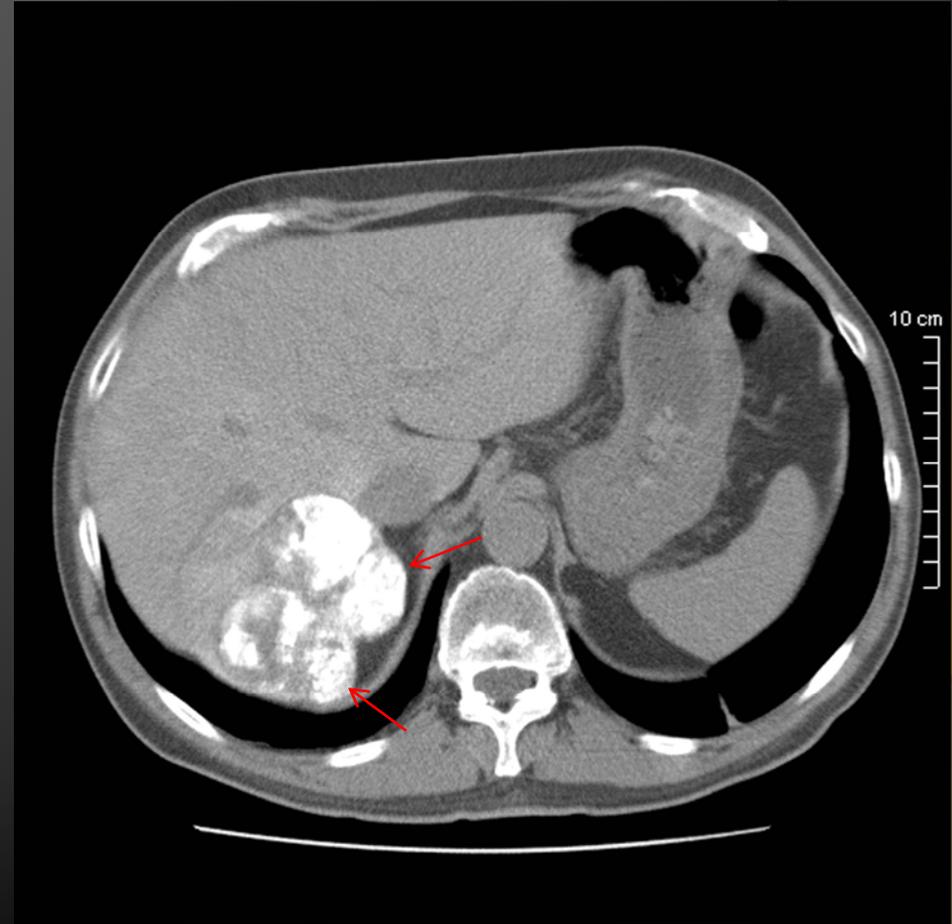
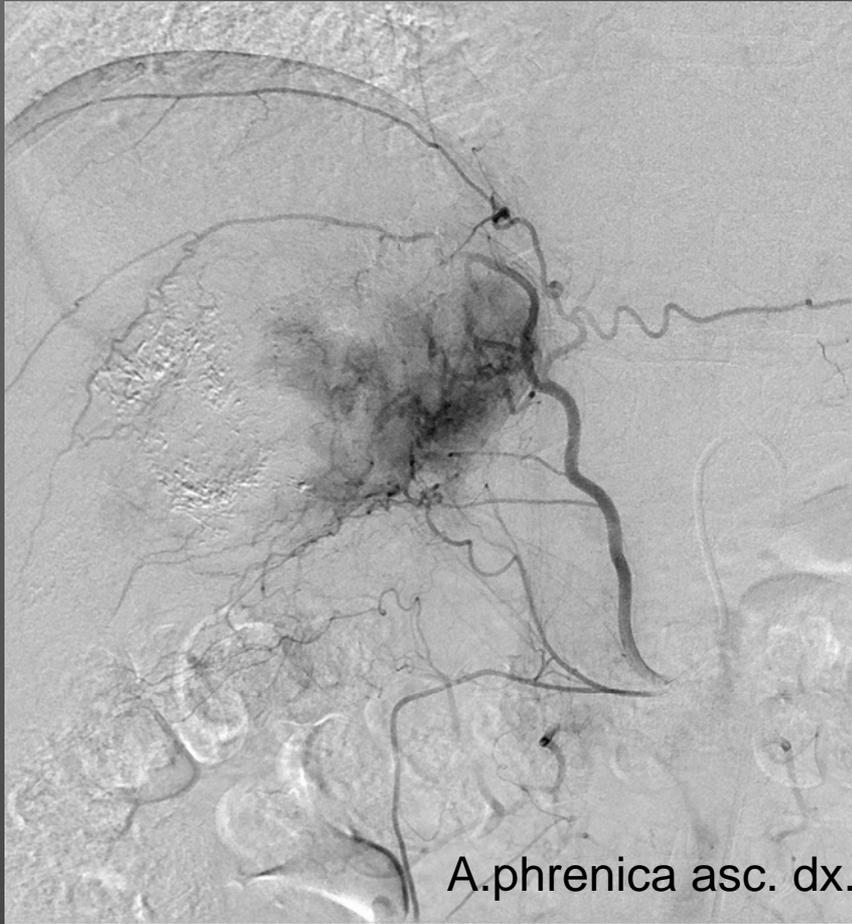
Identifizierung **extrahepatischer** tumorversorgender Arterien



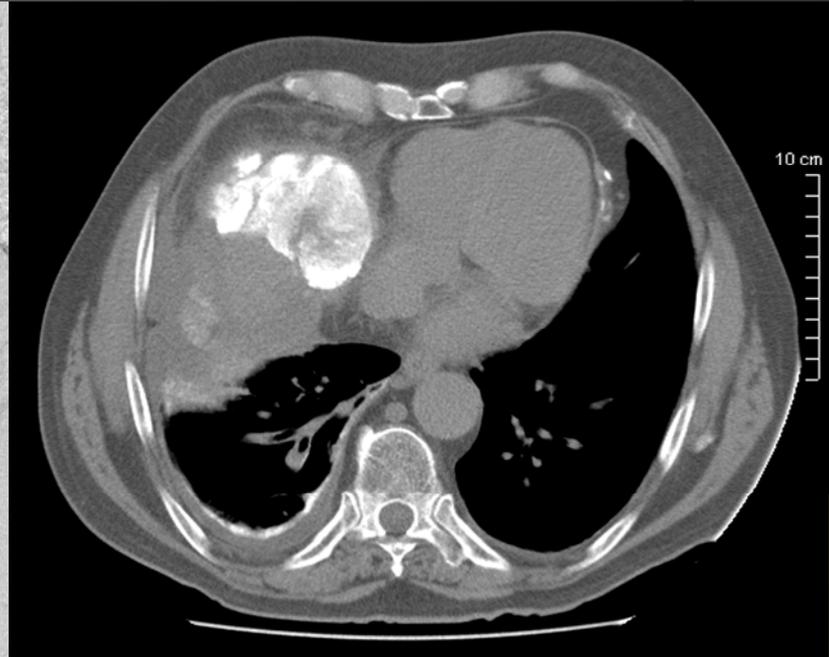
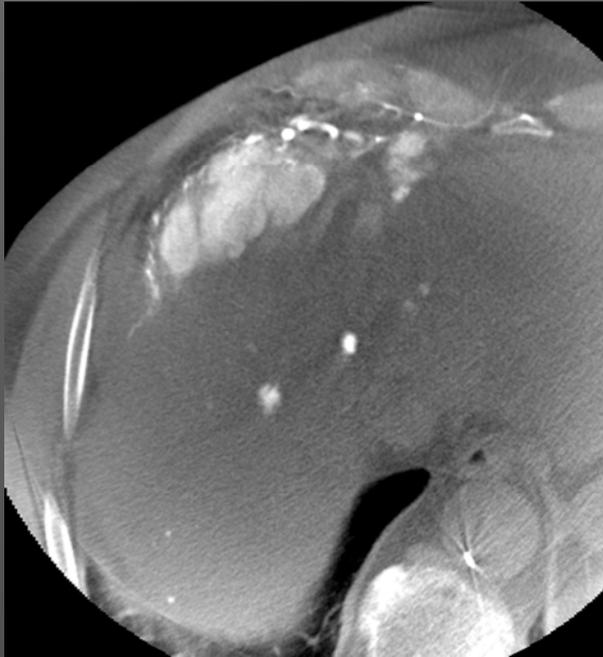
Identifizierung extrahepatischer tumorversorgender Arterien



Identifizierung extrahepatischer tumorversorgender Arterien



Identifizierung **extrahepatischer** tumorversorgender Arterien



Kim et al. 2008 JVIR 19; 1419-26 und 1551-57

Lee et al. 2009 JVIR 20; 22-29

Hieda et al. 2008 JCAT 32;877-81

Konventionelle TACE

Methodik / Therapieschritte

- ◎ Identifizierung tumorversorgender Arterien
- ◎ **Selektive Therapie mittels Mikrokatheter**

Selektive TACE mit Mikrokatheter

28.7.99

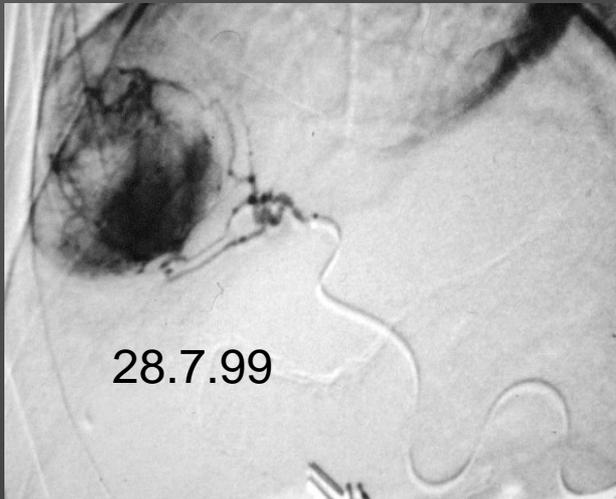


S7

15.11.99



S1



28.7.99



8.11.99

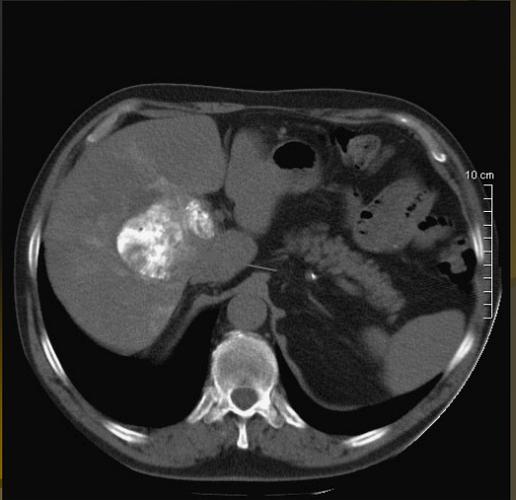
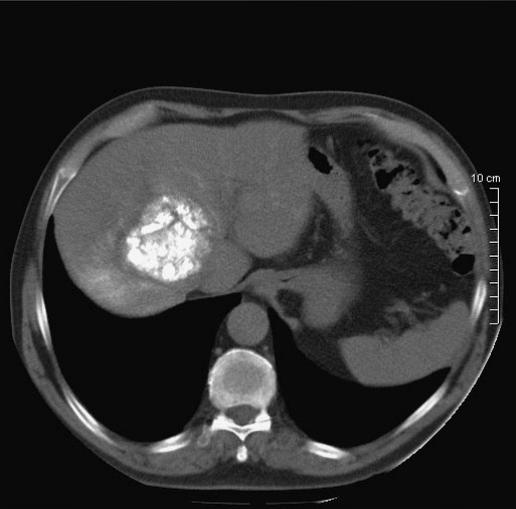
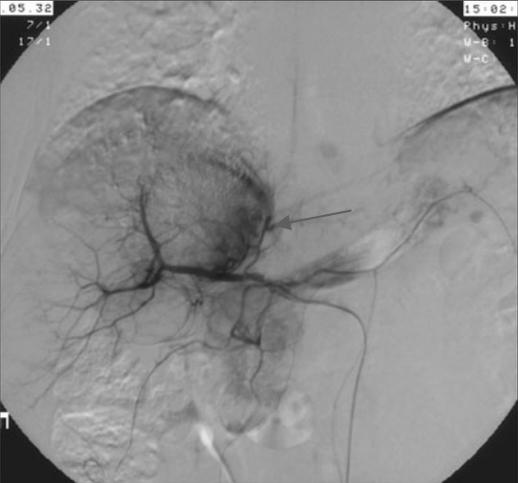
Ziel: Lipiodol-Speicherung
Grad 1-3 (Maki-Klassifikation)

Konventionelle TACE

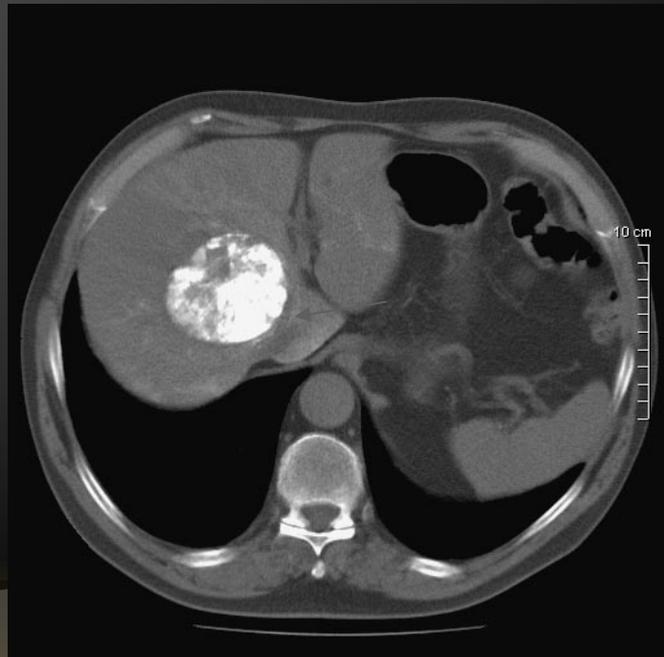
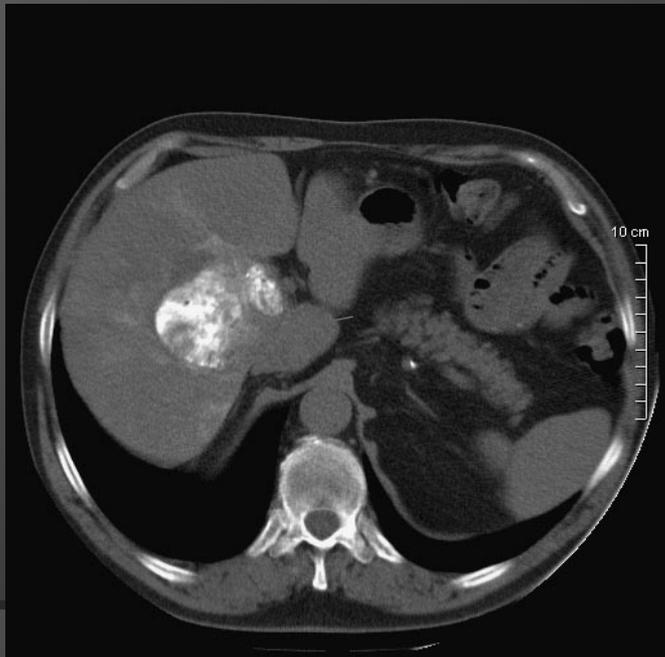
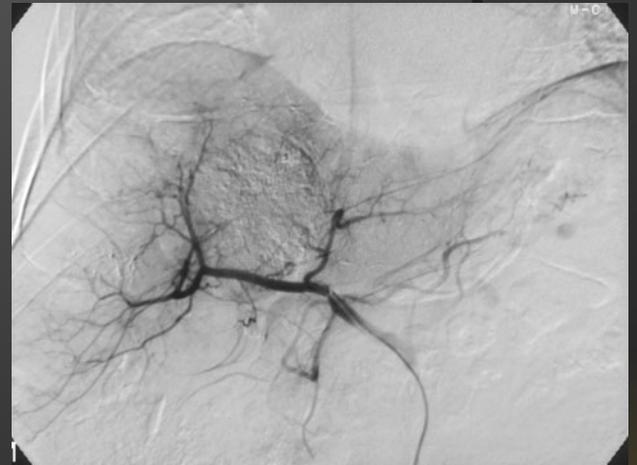
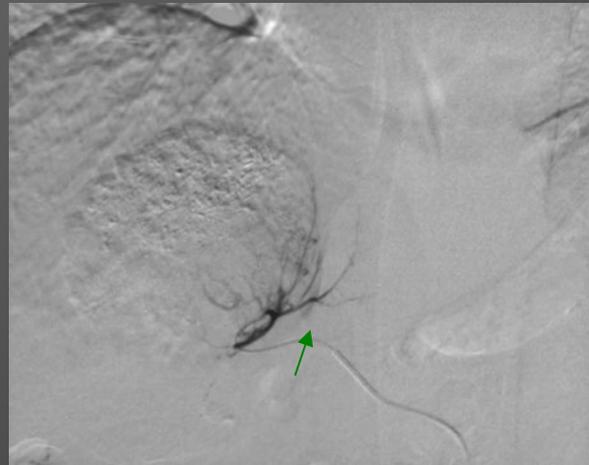
Methodik / Therapieschritte

- ◎ Identifizierung tumorversorgender Arterien
- ◎ Selektive Therapie mittels Mikrokatheter
- ◎ Tumorzahl und Vaskularisationsmuster bestimmen die Behandlungsstrategie

Nodulär-enkapsuliertes HCC, 1 Herd, 2 Feeder



Nodulär-enkapsuliertes HCC, 1 Herd, 2 Feeder

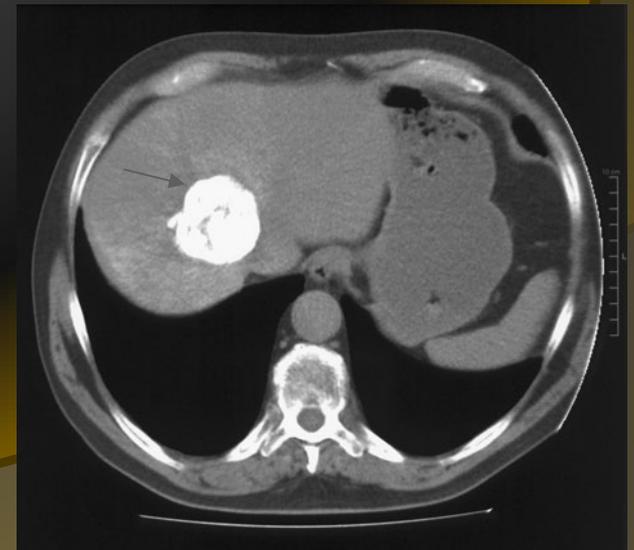
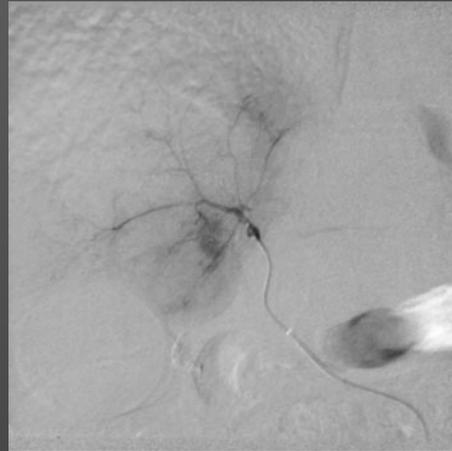
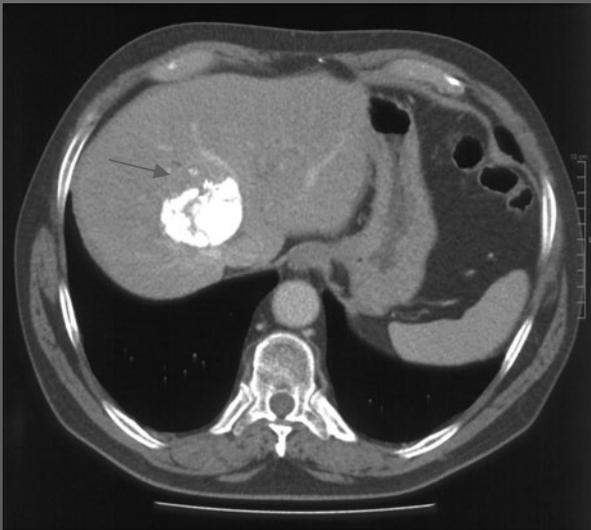


Konventionelle TACE

Methodik / Therapieschritte

- ◎ Identifizierung tumorversorgender Arterien
- ◎ Selektive Therapie mittels Mikrokatheter
- ◎ Tumorzahl und Vaskularisationsmuster bestimmen die Behandlungsstrategie
- ◎ CT(MRT)-Restaging mit befundbezogenen Folgebehandlungen

Fokale Entspeicherung nach TACE: erneute TACE



5/05 (3 Monate nach II. TACE)

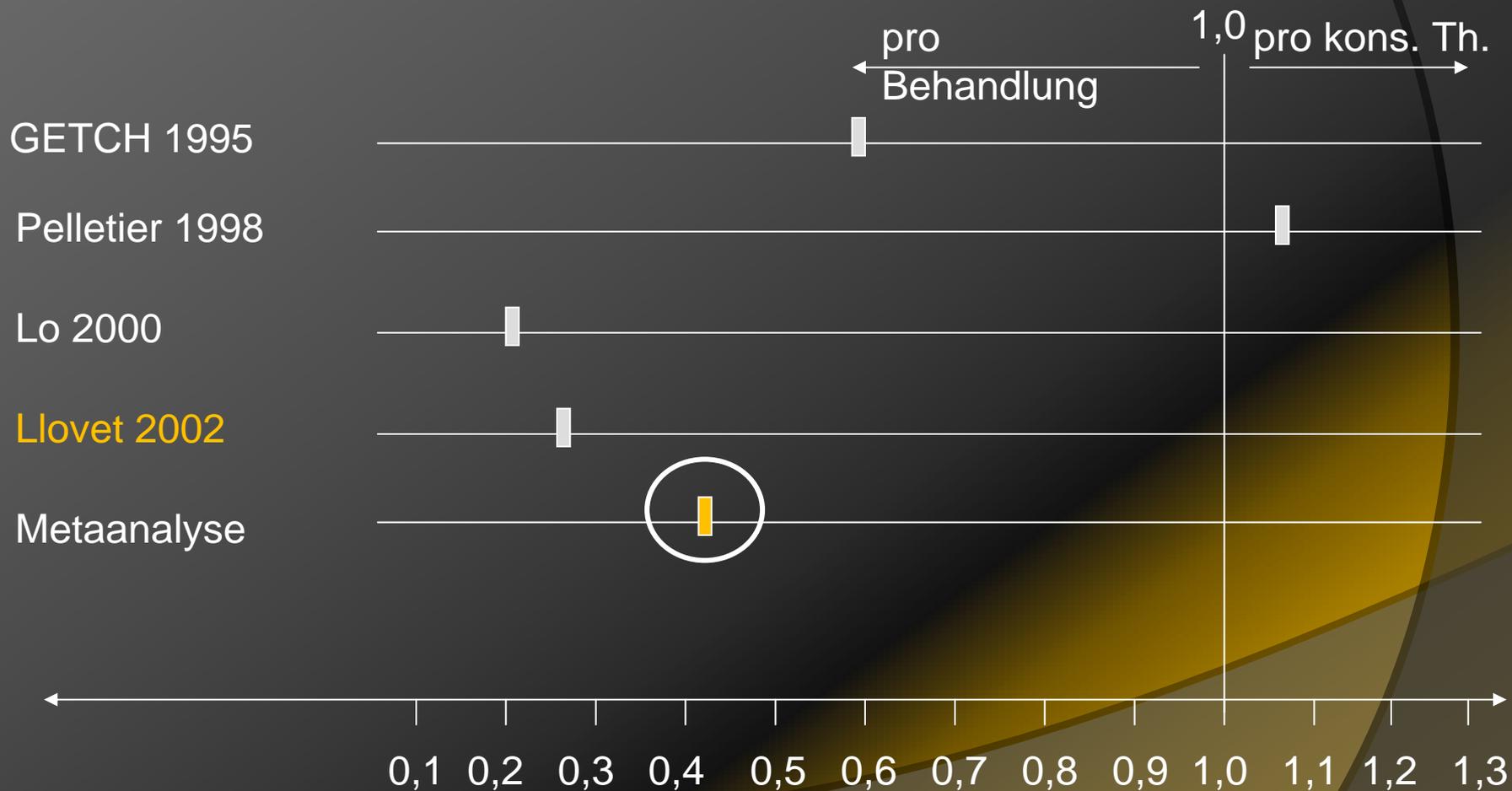
Gibt es einen methodischen Standard bei der konventionellen TACE?

- erhöhte Effizienz bestimmter Cytostatika, Embolisate oder Dosierungen ist nicht erwiesen. Kombination Antracyclin/Lipiodol/PVA bevorzugt.
- für lokale Response: Lipiodol > Embolisat > Cytostase
- selektive TACE > non-selektive TACE
- best Response > first Response (im Mittel 2,5 Behandlungen mit 2 Mo. Intervall)
- Folgebehandlungen nach CT-Befund

Stellenwert konv.TACE vs. BSC

Phase III-Studien

Random effects model pooled OR, 95 % CI)



TACE vs. symptomatische Therapie bei irresektablem HCC

Llovet et al. Lancet (2002), 359; 1734-39
prospektiv randomisierte Studie

35 Pat. **konservative Therapie**

37 Pat. **Embolisation** (GF)

40 Pat. **Chemoembolisation** (Doxorubicin 25-75 mg/m², 10 ml Lipiodol, GF)

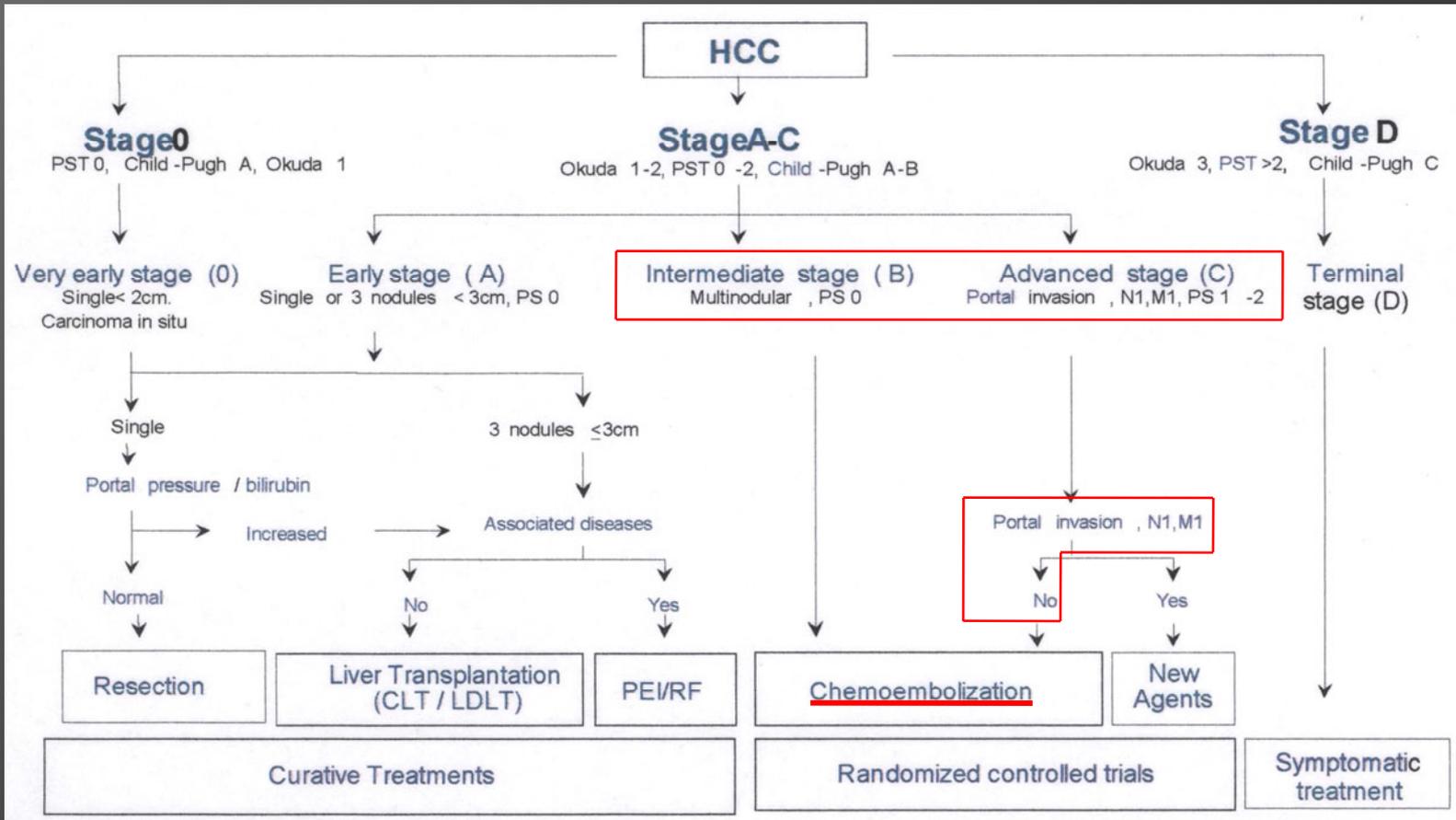
	Embolisat.	TACE	Kons. Th.
Response (WHO)	43%	35%	0 p=.004
Überleben 1a	75%	82%	63% p=.009
2a	50%	63%	27% p=.009
3a	29%	29%	17% p=.009
PV-Infiltration (2a)	n.r.	17%	58% p=.005

112 von 903 Pat. wurden selektiert (**12%**)

Charakteristika der Patienten der Phase III-Studien

	GETCH `95	Lo `02	Llovet `02
Alter (J)	43-74	53-69	61-66
Tumorgröße (cm)	n.r.	4-14 (7)	4-5.8 (4.9)
multinodular. HCC	38%	58%	65%
diffuses HCC	11%	0%	0%
Child-Pugh-Cl. A/B	100% / 0%	n.r.	78% / 22%
Okuda-Stad. 1/2	94% / 6%	48% / 52%	68% / 32%
besondere Ausschlusskriterien	-	AV-Shunts BR >50 µm/L	porto-syst. Shunts BR >85 µm/L segmentale PVI

Indikation TACE bei HCC



Unabhängige Prognosefaktoren des Überlebens nach TACE bei HCC

Metaanalyse 19 Studien 1998 - 2004

Takaysu, Cancer Chemoth. 1989	69
Akashi, Hetalogy 1991	59
Yamashita, Cancer 1991	275
Ikeda, Cancer 1991	158
Yamamoto, Cancer Chemoth.1992	240
Hsieh, Cancer Chemoth. 1992	100
Shijo, AJG 1992	150
Kantoh, NSGZ 1993	113
Mondazzi, Hepatology 1994	84
Hatanaka, Radiology 1995	297
Farinati, DigDis 1996	72
Sarastano, J Cin Gas 1999	182
Llado, Cancer 2000	143
Lleno, Cancer 2000	152
Kwok, J Hepatol 2000	100
Alvarez, Gastro Hepatol 2000	111
Takayasu, AJR 2001	54
Carr, Hepato Gastro 2002	155
Huppert, Fortschr Roentgenstr 2004	91

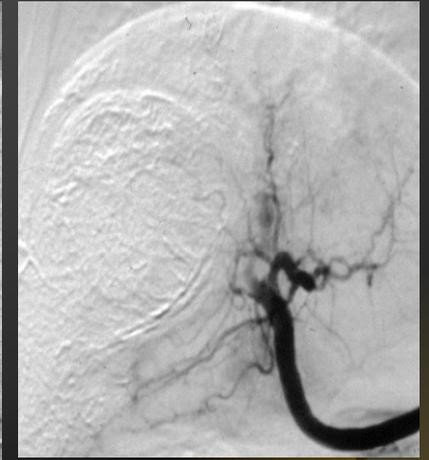
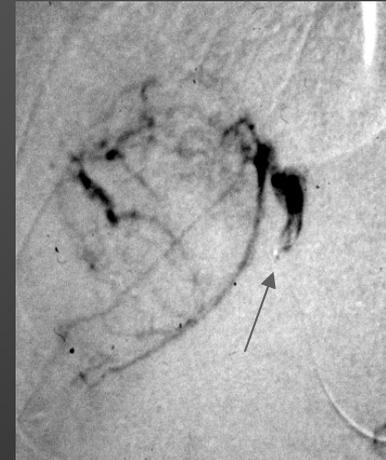
Response	100 % (6/6)
Tumorbefall (%)	100 % (4/4)
Tumortyp	78 % (7/9)
max. TumorgroÙe	64 % (9/14)
Ch-P.-Klasse	47 % (7/15)
AFP	38 % (5/13)
PVI	38 % (5/13)
Lipiodol-Aufnahme	33 % (2/6)
Tumoranzahl	18 % (2/11)

Pro TACE: Nodulär-enkapsuliertes HCC mit Satelliten

18.1.00



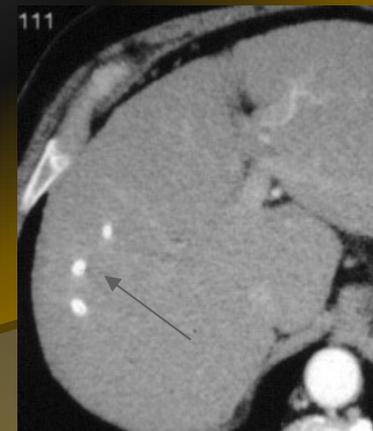
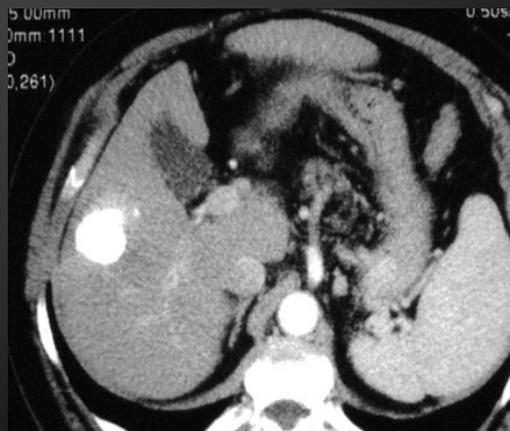
10.2.00



16.2.00

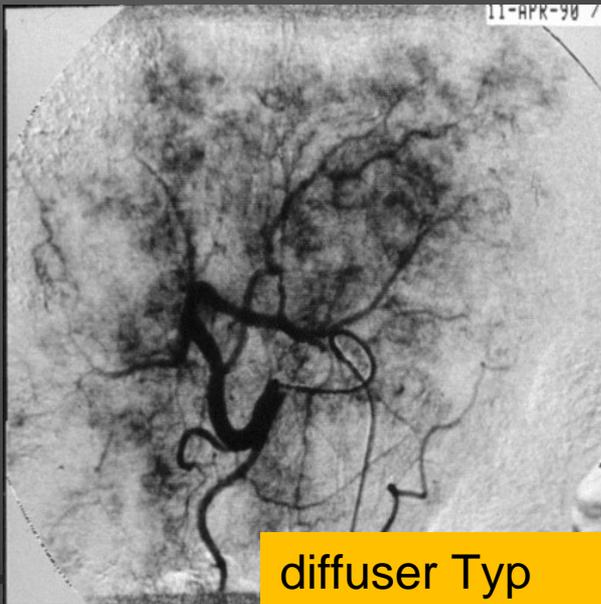
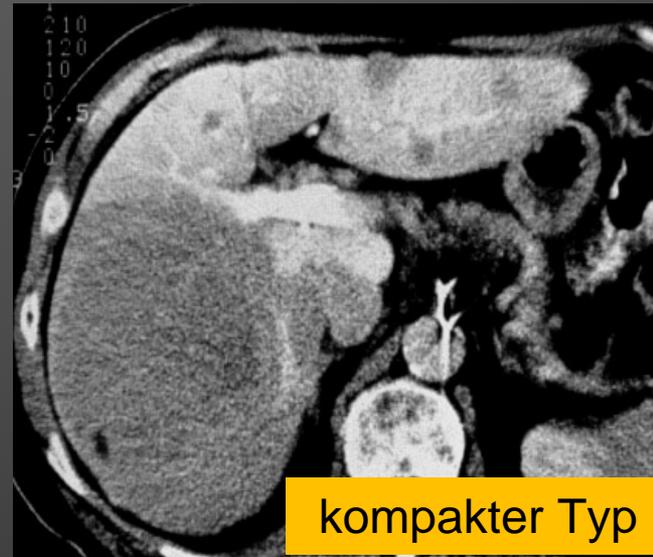
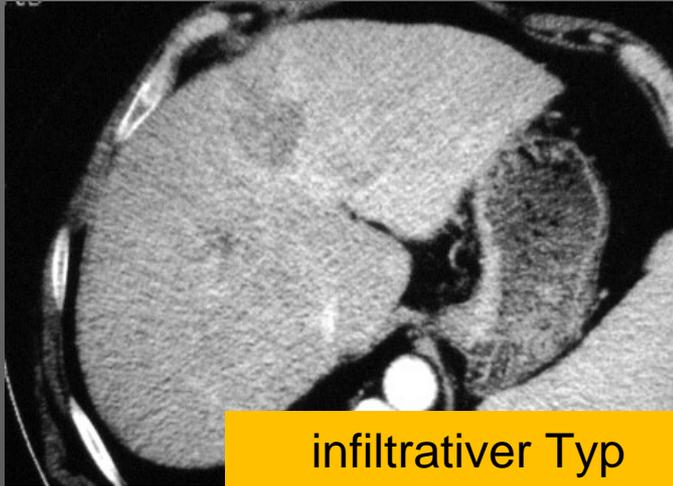


9.5.00



K.H.

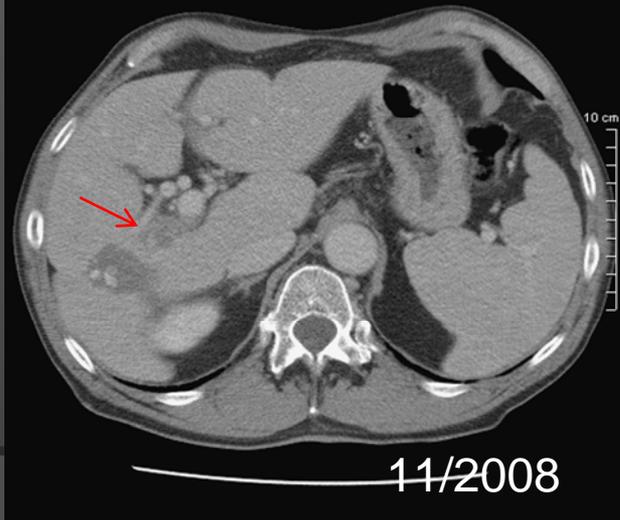
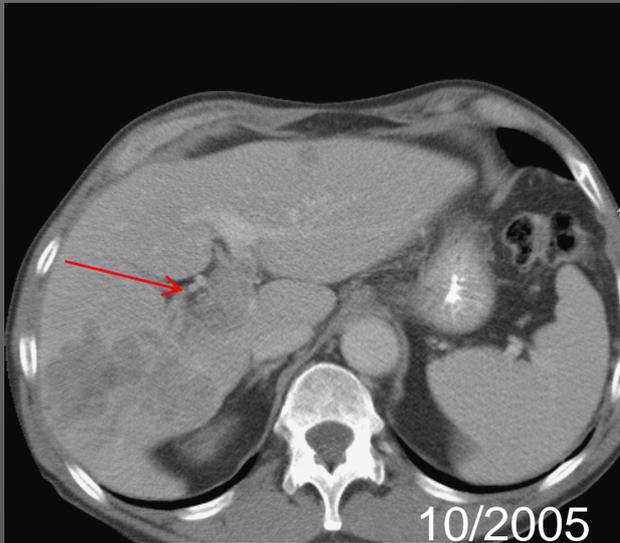
Kontra TACE:



Kontraindikationen konv. TACE/HCC

- ◎ Gesicherte, progrediente Metastasierung
- ◎ Diffuses, kompaktes und infiltrativ-hypovaskularisiertes HCC
- ◎ Max. Tumordiameter >10 cm
- ◎ Tumolvolumen >50% des Lebervolumens
- ◎ Child C-Stadium
- ◎ Relative KI: Infiltration großer Pfortaderäste

TACE bei Infiltration portaler Venen



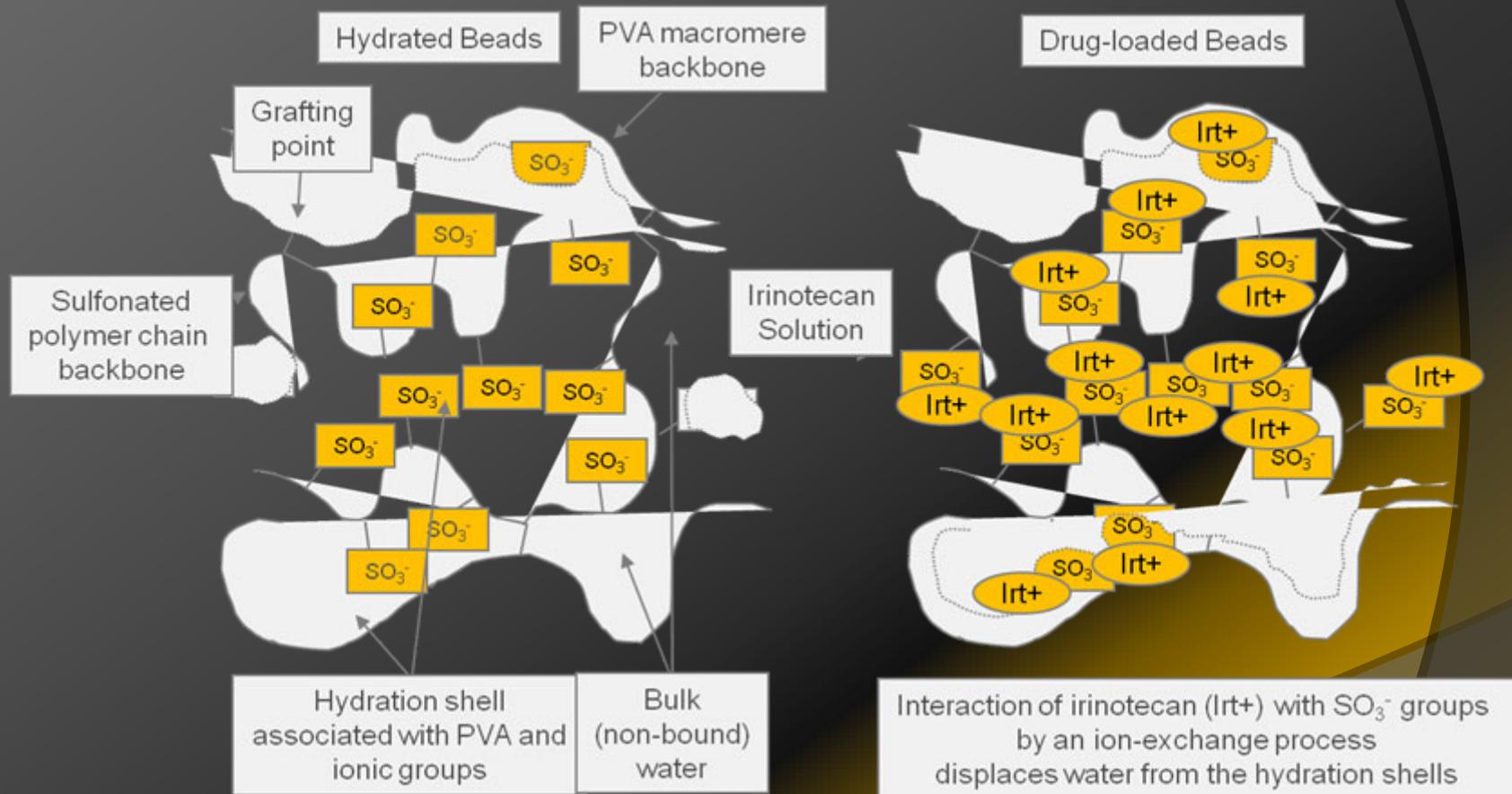
Keine absolute Kontraindikation
bei guter Leberfunktion

Georgiades et al. 2005 JVIR 16;1653-9
Kiely et al. 2006 JVIR 17;47-53

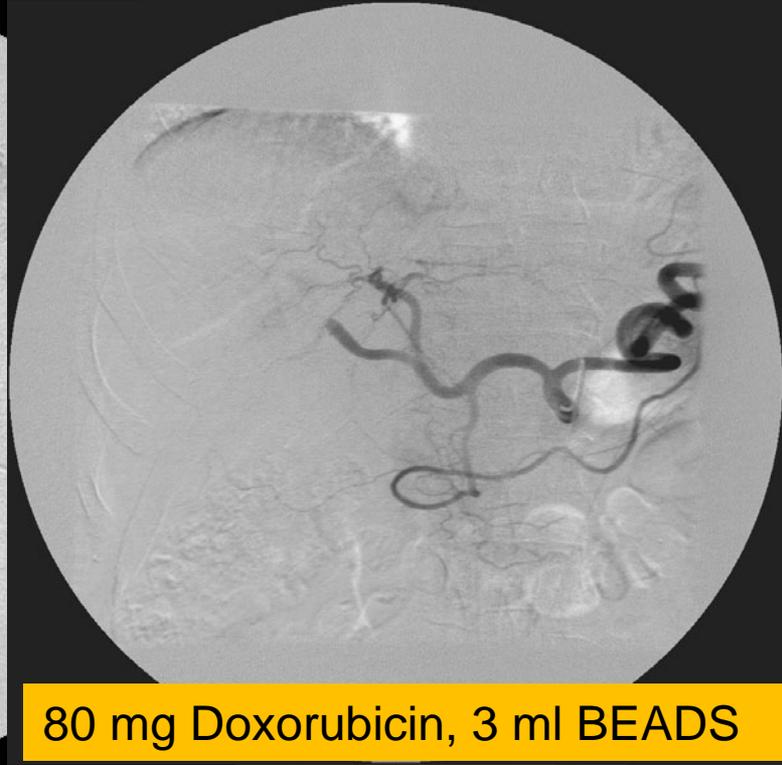
Medikamenten-beladbare Mikrosphären

	DC Beads™	Hepasphere™
Substanz	PVA-basiert mit SO ₃ ⁻ dotiert	PVA-Sodium-Acrylat/SO ₃ ⁻
Form	sphärisch	amorph
Größen	100-300 µm 300-500 µm 500-700 µm 700-900 µm	expandiert (trocken) 200-400 µm (50-100 µm) 400-600 µm (100-150µm) 600-800 µm (150-200µm)
Bindungsprinzip	elektrostatische Kopplung positiv geladener Cytostatica Ionenaustausch	elektrostatische Kopplung und Ionenaustausch hygroskopische Speicherung
Embolisations- eigenschaften	formstabil, 20-25% Größen- reduktion nach Ladung	deformierbar, adaptieren an das Gefäßlumen
erwiesene Bindungen	Antracycline, Irinotecan	Antracycline, Irinotecan, Oxaliplatin

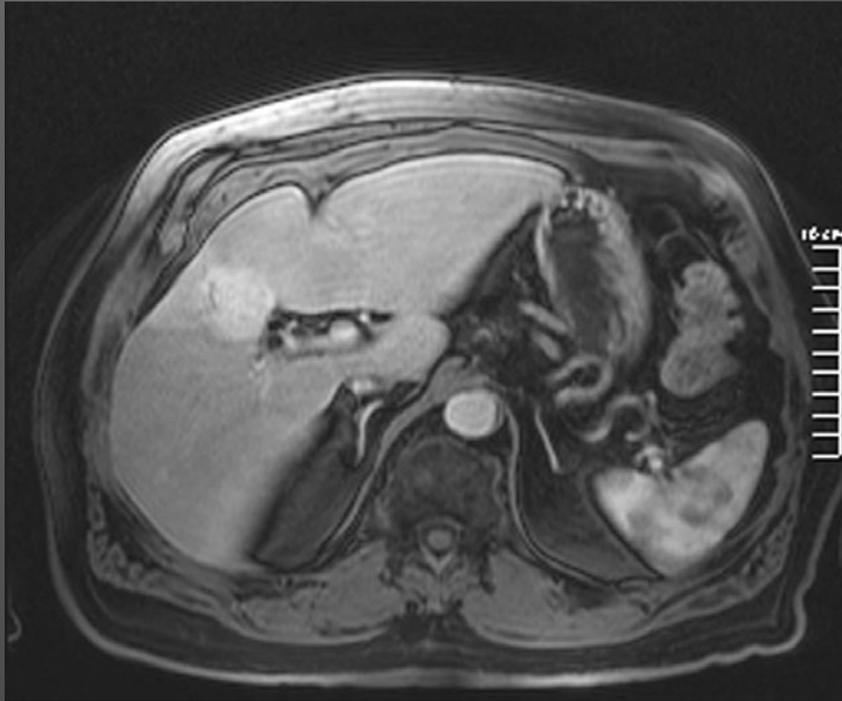
Elektrostatishes Bindungsprinzip



TACE mit DC-BEADS™ bei HCC



TACE mit DC-BEADSTM bei HCC

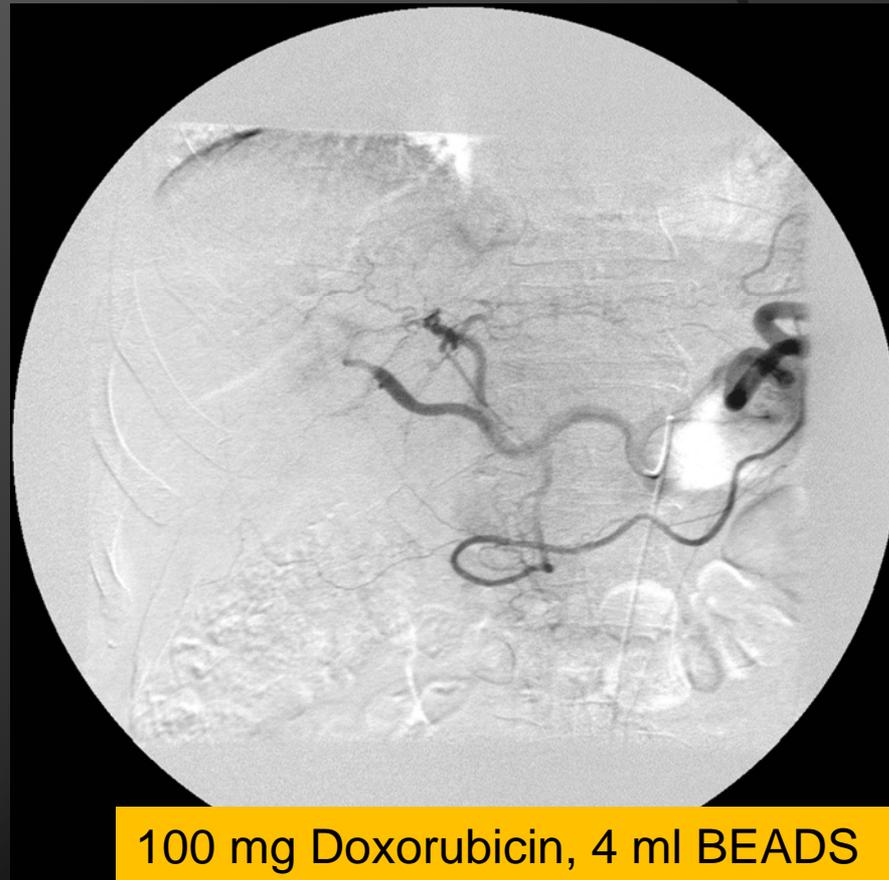
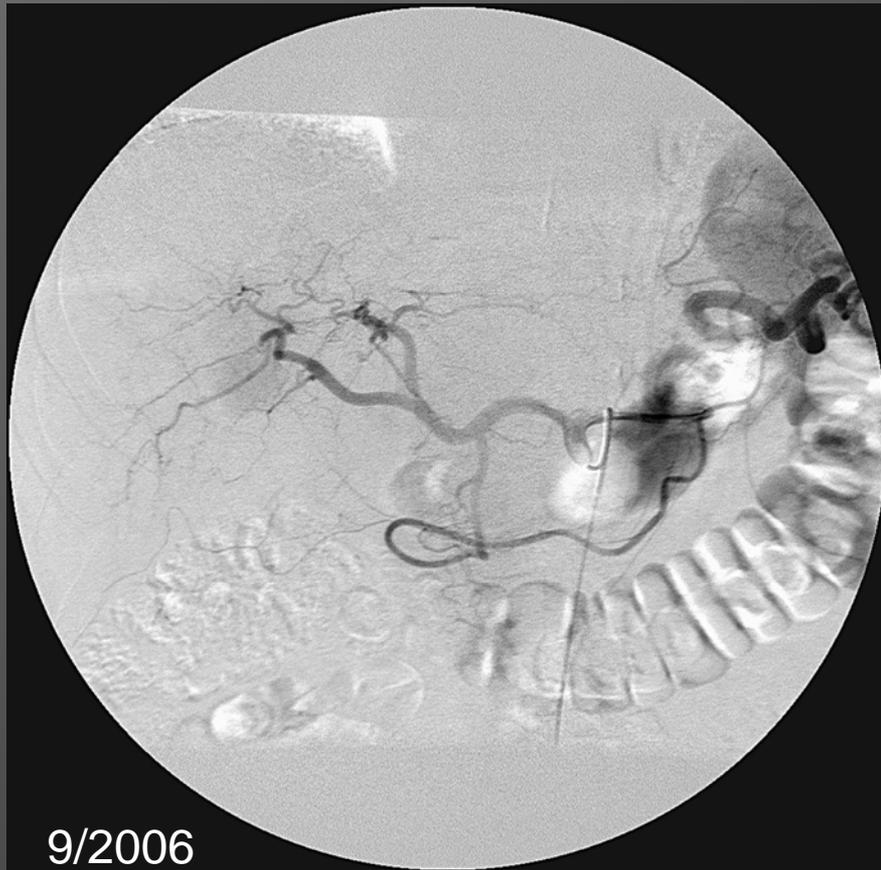


6/2006

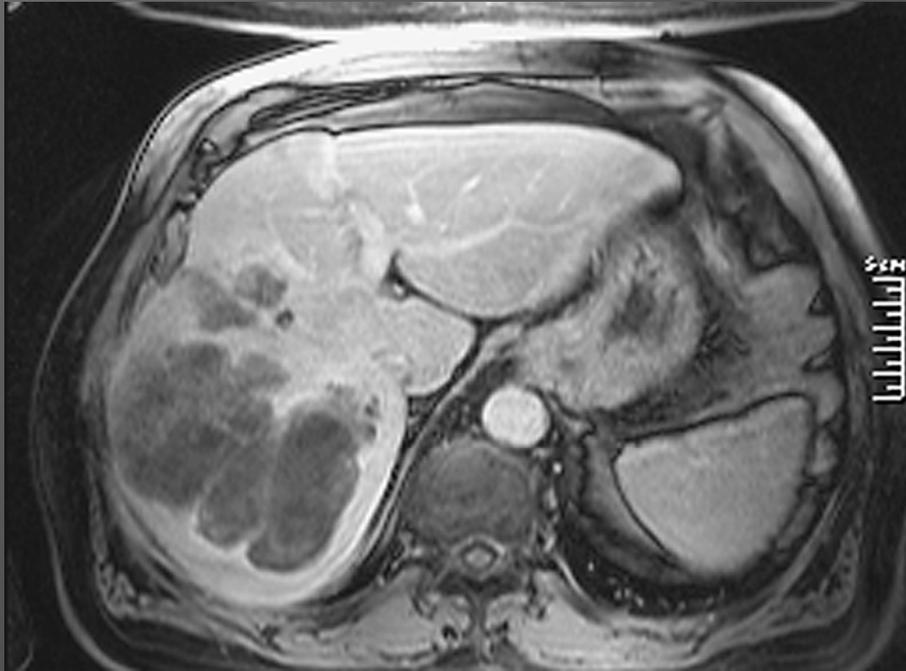


8/2006

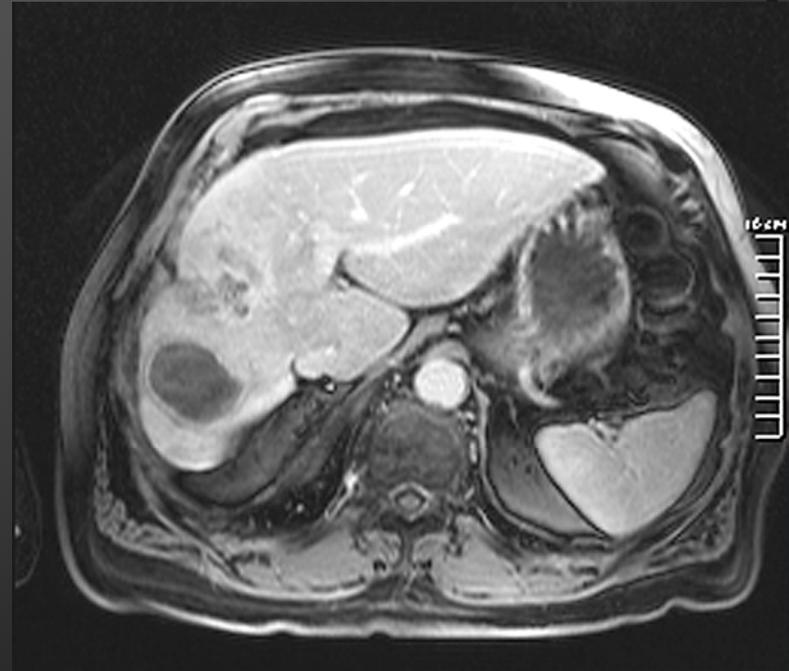
TACE mit DC-BEADS™ bei HCC



TACE mit DC-BEADS™ bei HCC



10/2006



4/2007

Ergebnisse TACE bei HCC mit cytostatikabeladenen Mikrospären

	Patienten	Methode	Response			Überleben
Varela `07	27	DC-BEADS	RECIST CR 0	PR 44%	1a 92,5%	2a 88,9%
Poon `07	30	DC-BEADS	RECIST CR 0	PR 50%	n.r.	
			EASL CR 26%	PR 41%		
			EASL CR 7%	PR 63%		
Malagari `08	62	DC-BEADS	EASL CR 12%	PR 69%	n.r.	
Grosso `08	50	HepaSphere	EASL CR 52%	PR 26%	n.r.	
Llovet `02	40	konv. TACE	WHO CR 0	PR 35%	1a 82%	2a 63%

Vergleich der Evaluierungs-Systeme

	WHO	RECIST	EASL
CR	kein Tumor	kein Tumor	kein Enhancement = komplette Nekrose
PR	Tumorverkleinerung >50%	Tumorverkleinerung >30%	Tumornekrose >50% / >30%
SD	Tumorverkleinerung <50% Tumorvergrößerung <25%	Tumorverkleinerung <30% Tumorvergrößerung >20%	Tumornekrose <30% Tumorvergrößerung <25% / 20%
PD	Tumorvergrößerung >25%	Tumorvergrößerung >20%, neue Tumorherde	Tumorvergrößerung >25% / 20%

WHO: Miller et al. 1981 Cancer 47;207-14

RECIST: Therasse et al. 2000 J Natl Cancer Inst 92; 206-26

EASL (mod. nach WHO oder RECIST): Bruix et al. 2001 J Hepatol 35;421-30

Schlussfolgerungen

- ⊙ Die konventionelle TACE ist für die transarterielle Therapie des HCC Methode der ersten Wahl.
- ⊙ Sie hat zwar keine definierte Standardmethodik, wohl aber seit langem bewährte Prinzipien.
- ⊙ Richtige Indikationsstellung und damit Wahl geeigneter Patienten sowie methodische Perfektion sind sehr bedeutsam.
- ⊙ Neue Verfahren wie zytostatika-beladene Mikrosphären und die Radioembolisation sind vielversprechend, ihr Stellenwert ist aber noch nicht bekannt.