TA(C)E VON LEBERTUMOREN UND LEBERMETASTASEN MIT EMBOZENE™ 40 µM

Peter Huppert
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Klinikum Darmstadt

SAINT 2010

TACE bei HCC

Was wir wissen

- TACE ist eine effektive und nebenwirkungsarme palliative Therapie im frühen und intermediären Stadium
- Lebenszeitverlängerung bei geeigneter Selektion

Was wir nicht wissen

- Welche Selektionskriterien ?
- Welche Behandlungs-methode (n) ?
- Additiver Vorteil i.a. ChTh ?
- Welche Therapieintervalle ?
- Stimulation der Angioneogenese?
- Additive Pharmakotherapie ?

TACE bei CCC und Lebermets.

Was wir wissen

- Hypervaskularisierte Tumoren zeigen eine ähnliche lokale Response wie HCC (CT, Tumormarker).
- Definierte Cytostatika sind bei systemischer Gabe effektiv.
- Lokaler Vorteil der i.a. Therapie (Collins-Relation)

Was wir nicht wissen

- Wird eine Verlängerung des Überlebens erzielt ?
- Welche Methodik ist am effektivsten ?
- Welcher Zeitpunkt in Relation zur Systemtherapie ?
- Welche Tumorarten sind geeignet ?
- Welche Selektionskriterien ?
-

Transarterielle Therapie hepatischer Neoplasien: neue Konzepte

- SIRT
- Cytostatica-beladbare Mikrosphären
- Partikuläre Embolisate < 100 µm

Rationale für TACE mit <100µm

- Experimentelle und klinische Daten (MRT, Histol.) lassen vermuten, dass transsinusoidale Verbindungen von 10-140µm Kaliber zwischen hepatischen und intratumoralen Arterien bestehen*.

- Die Penetration partikulärer Embolisate in intratumorale Gefäßnetze ist daher größenabhängig.

- Eine komplette Devaskularisation eines Tumorgefäßnidus setzt voraus, dass keine präterminale Okklusion proximaler Äste der Tumorfeeder durch (einzelne) große Partikel oder Partikelaggregate erfolgt.

---

* Übersicht: Benomo et al. (2009) Vascular Disease Management 6:129-34

TA(C)E hepatischer NPL mit 40 µm

Potenzielle Vorteile

- Okklusion kleiner intratumoraler Gefäße
- Verhinderung früher kollateraler Reperfusion
- Komplette Ischämie verhindert Stimulation der Angioneogenese
- Transsinusoidale pv Embx.
- Verzicht auf additive i.a. Chemotherapie

Potenzielle Risiken

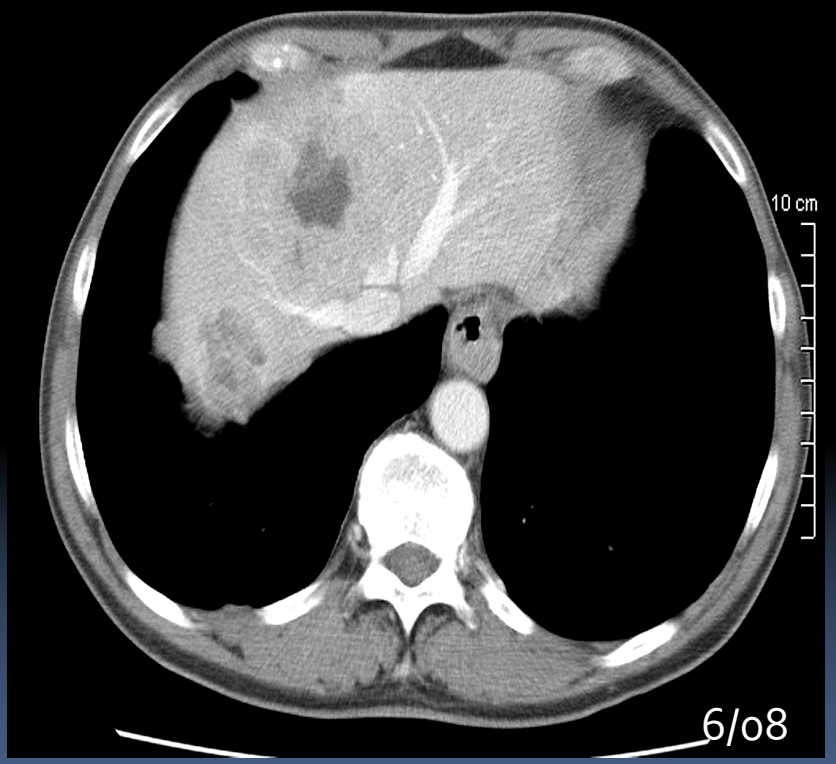
- Pulmonale Mikroembolien
- Transsinusoidale Passage in peribiläre arterielle Plexus
- Komplikationen durch exzessive Tumornekrose (Infektion, Tumorlyse-Syndrom, transvenöse Tumor-Embolisation)
- Induktion von Inflammation und Angioneogenese

Rationale für <100µm-Partikel-Embolisation von Lebertumoren

- Intratumorale Okklusion kleinkalibriger Gefäße
- Verhinderung peritumoraler arterieller Kollaterialisationen
- Okklusion peritumoraler Portalvenen via transsinusoidale und peribiliäre Kommunikationen

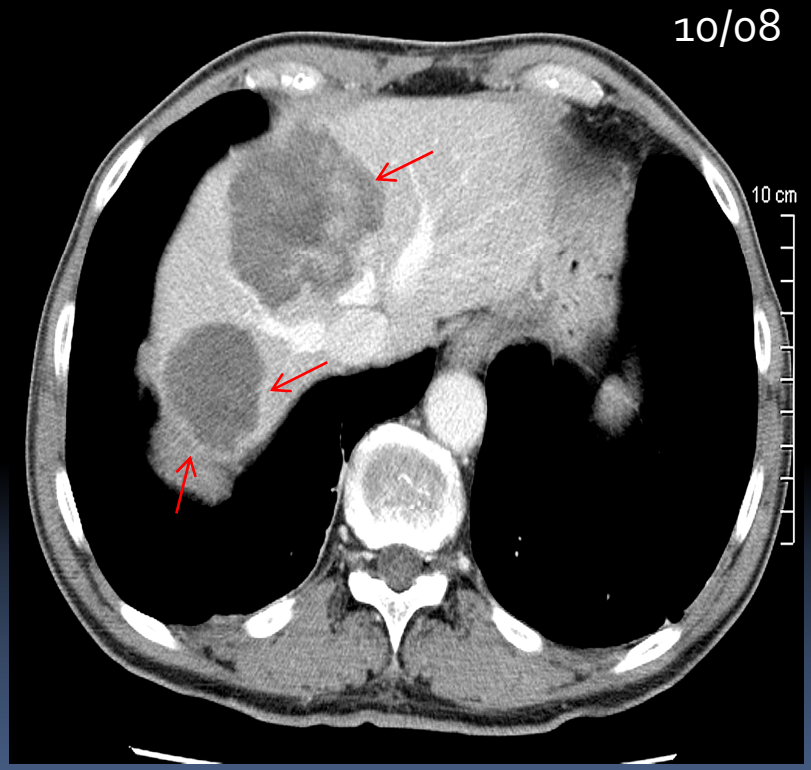
Rationale für <100µm-Partikel-Embolisation von Lebertumoren

- Intratumorale Okklusion kleinkalibriger Gefäße
- Verhinderung peritumoraler arterieller Kollaterialisationen
- Okklusion peritumoraler Portalvenen via transsinusoidale und peribiliäre Kommunikationen
- Erzeugung einer kompletten Tumorischämie zur Vermeidung von Kollateralisation und hypoxie-induzierter Angioneogenese



Rationale für <100µm-Partikel-Embolisation von Lebertumoren

- Intratumorale Okklusion kleinkalibriger Gefäße
- Verhinderung peritumoraler arterieller Kollaterialisationen
- Okklusion peritumoraler Portalvenen via transsinusoidale und peribiliäre Kommunikationen
- Erzeugung einer kompletten Tumorischämie zur Vermeidung hypoxie-induzierter Angioneogenese*

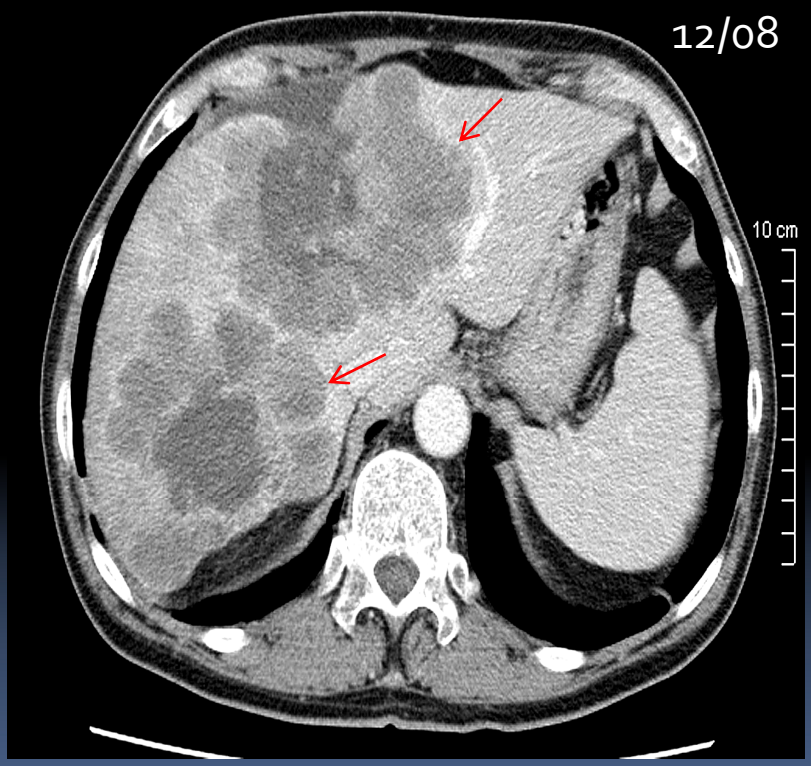


*Sergio et al.: TACE in HCC: The role of Angiogenesis and Invasiveness. Am J Gastroenterol 2008;103:914-21

02/07/08: 200 mg Irinotecan, 50 mg HepaSphere
05/08/08: 150 mg Irinotecan, 38 mg HepaSphere
10/09/08: 200 mg Irinotecan, 50 mg HepaSphere

Rationale für <100µm-Partikel-Embolisation von Lebertumoren

- Intratumorale Okklusion kleinkalibriger Gefäße
- Verhinderung peritumoraler arterieller Kollaterialisationen
- Okklusion peritumoraler Portalvenen via transsinusoidale und peribiliäre Kommunikationen
- Erzeugung einer **kompletten Tumorischämie** zur Vermeidung hypoxie-induzierter Angioneogenese*



*Sergio et al.: TACE in HCC: The role of Angiogenesis and Invasiveness. Am J Gastroenterol 2008;103:914-21

02/07/08: 200 mg Irinotecan, 50 mg HepaSphere
05/08/08: 150 mg Irinotecan, 38 mg HepaSphere
10/09/08: 200 mg Irinotecan, 50 mg HepaSphere

Spezifische Merkmale von Embozene®-Partikeln (40µm)

- Enge Größenkalibierung

  40 µm +/- 10 µm (30-50 µm)
  100 µm +/- 25 µm (75-125 µm)

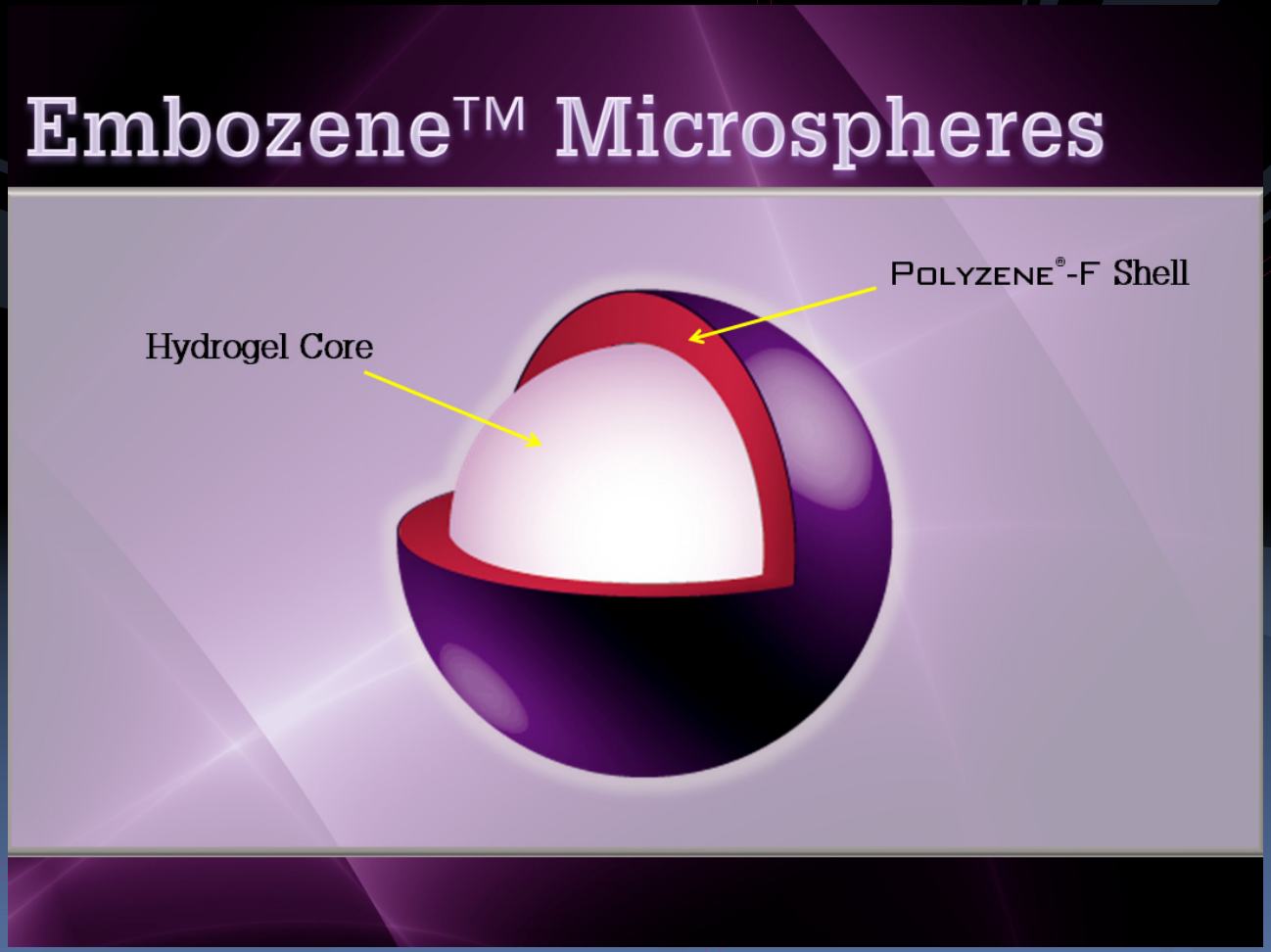
  potenzieller Vorteil: homogene Verschlussebene, keine proximale Okklusion

- Polyzene F-Beschichtung (lange Polymerketten)

  homogene, elastische, hydrophobe Beschichtung mit geringer inflammatorischer Potenz (Vasculitis)[1], resistent gegen bakterielle Besiedlung

[1]Stampfl et al. (2009) CVIR 32:303-12;
Bilbao et al. (2009) CVIR 32:727-36

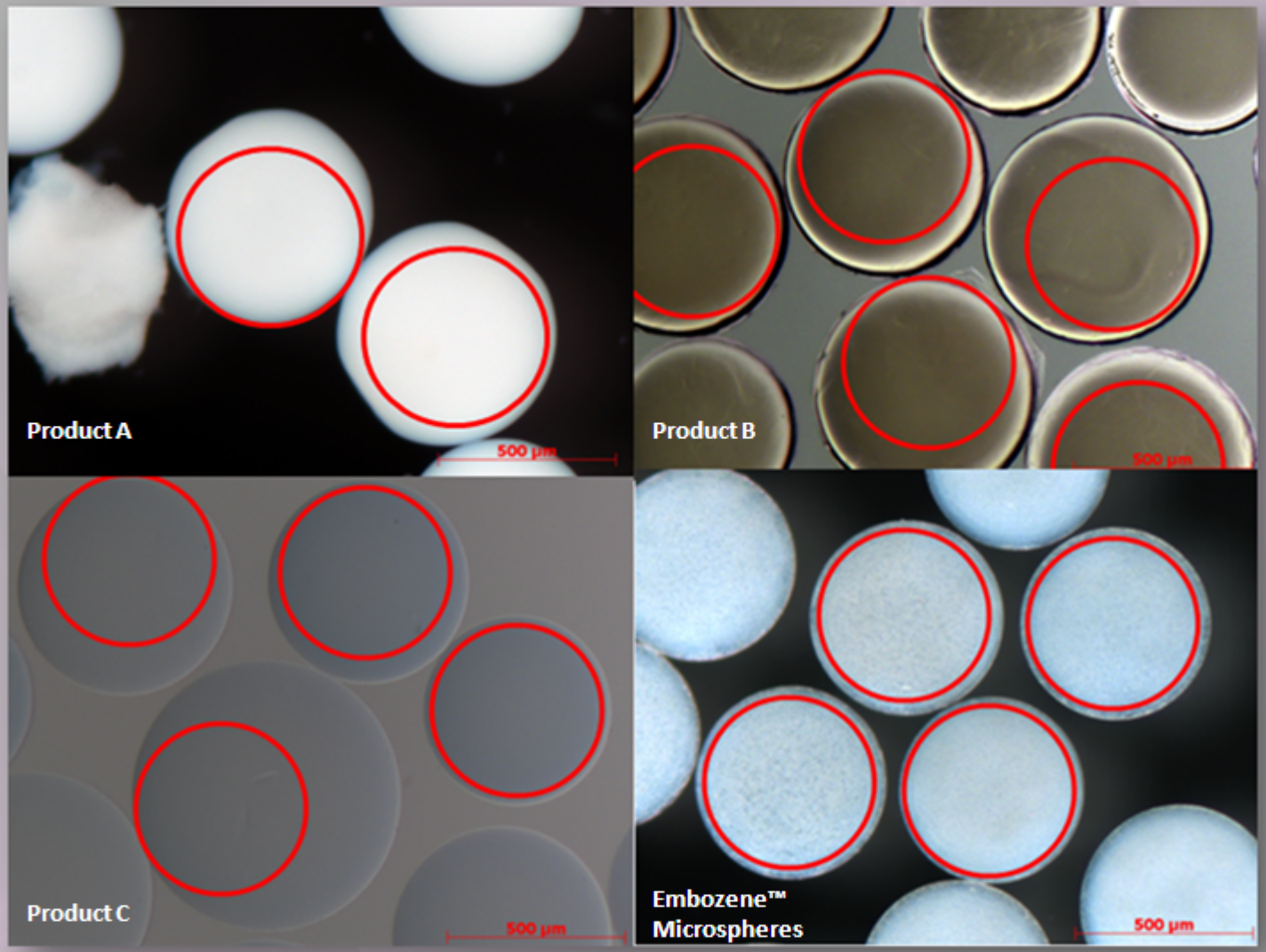
Struktur der Embozene®-Partikel



Charakteristika partikulärer Embolisate

Merkmal	Embozene®	Embosphere®	BeadBlock®	Contour SE®	Contour
Material	Hydrogel-Kern Polyzene-F Beschichtung	Trisacryl, Gelatine	PVA	PVA	PVA
Form	sphärisch	sphärisch	sphärisch	sphärisch	irregulär
Größen-Streuung	40µm ± 10µm 100µm ± 25µm	± 40-120µm	± 50-100µm	± 50-100µm	± 50-100µm
Aggre-gation	keine	wenig	wenig	mäßig	stark
Kompres-sibilität	30-35%	20-33%	20-30%	bis 80%	keine
Inflam-mation	minimal	<100µm stark	wenig	mäßig	stark

Precise Calibration with Embozene™



EMBOZENE MICROSPHERES

500 µm

Precise Calibration

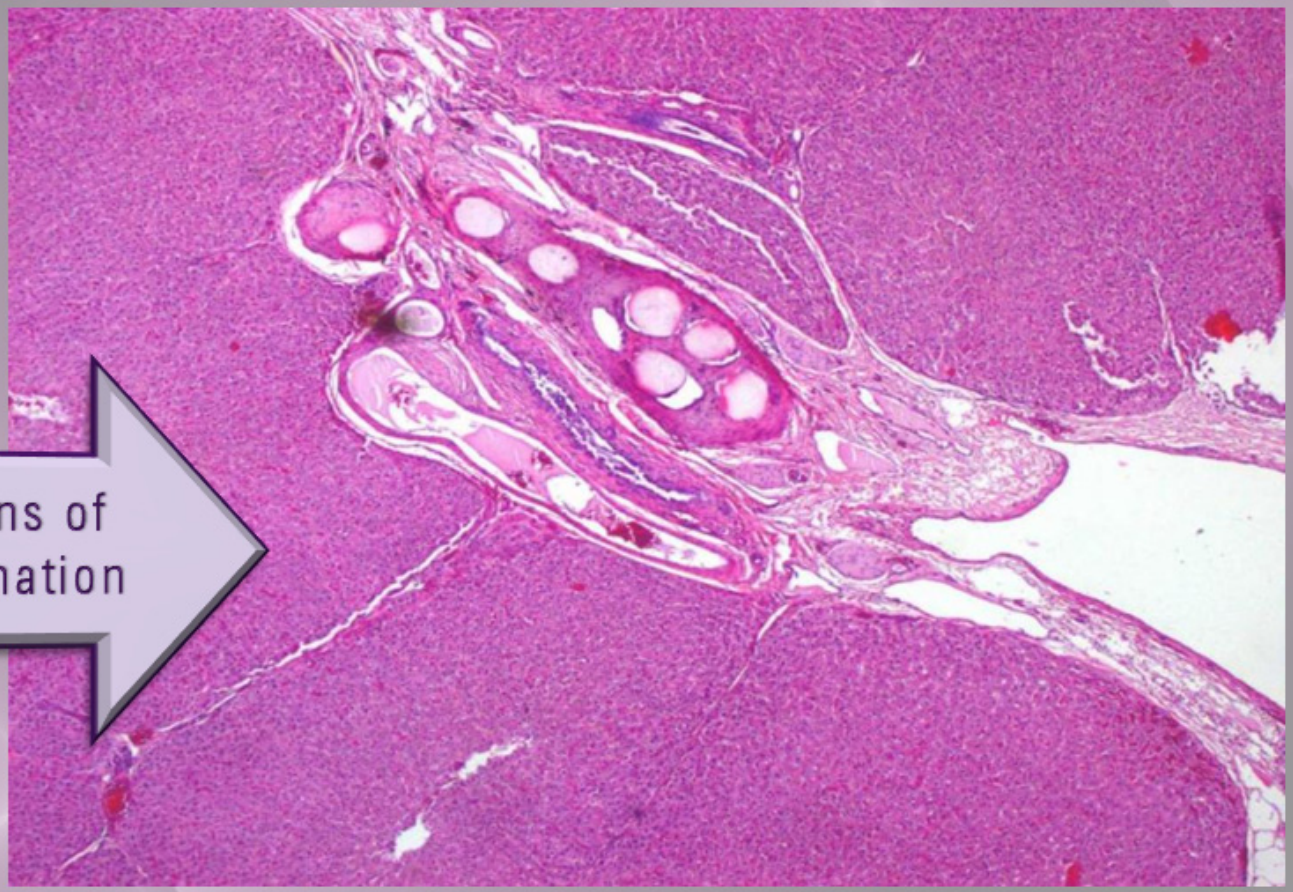
- Other Microspheres
  - 40-120 ± ?µm
  - 100-300 ± ?µm
  - 300-500 ± ?µm
  - 500-700 ± ?µm
  - 700-900 ± ?µm
  - 900-1200 ± ?µm

- Embozene™ Microspheres
  - 40 µm ± 10 µm
  - 100 µm ± 25 µm
  - 250 µm ± 50 µm
  - 400 µm ± 50 µm
  - 500 µm ± 50 µm
  - 700 µm ± 50 µm
  - 900 µm ± 75 µm
  - 1100 µm ± 75 µm
  - 1300 µm ± 75 µm

1100 µm and 1300 µm Embozene™ Microspheres Not Yet Available in the US

POLYZENE®-F is Anti-Inflammatory

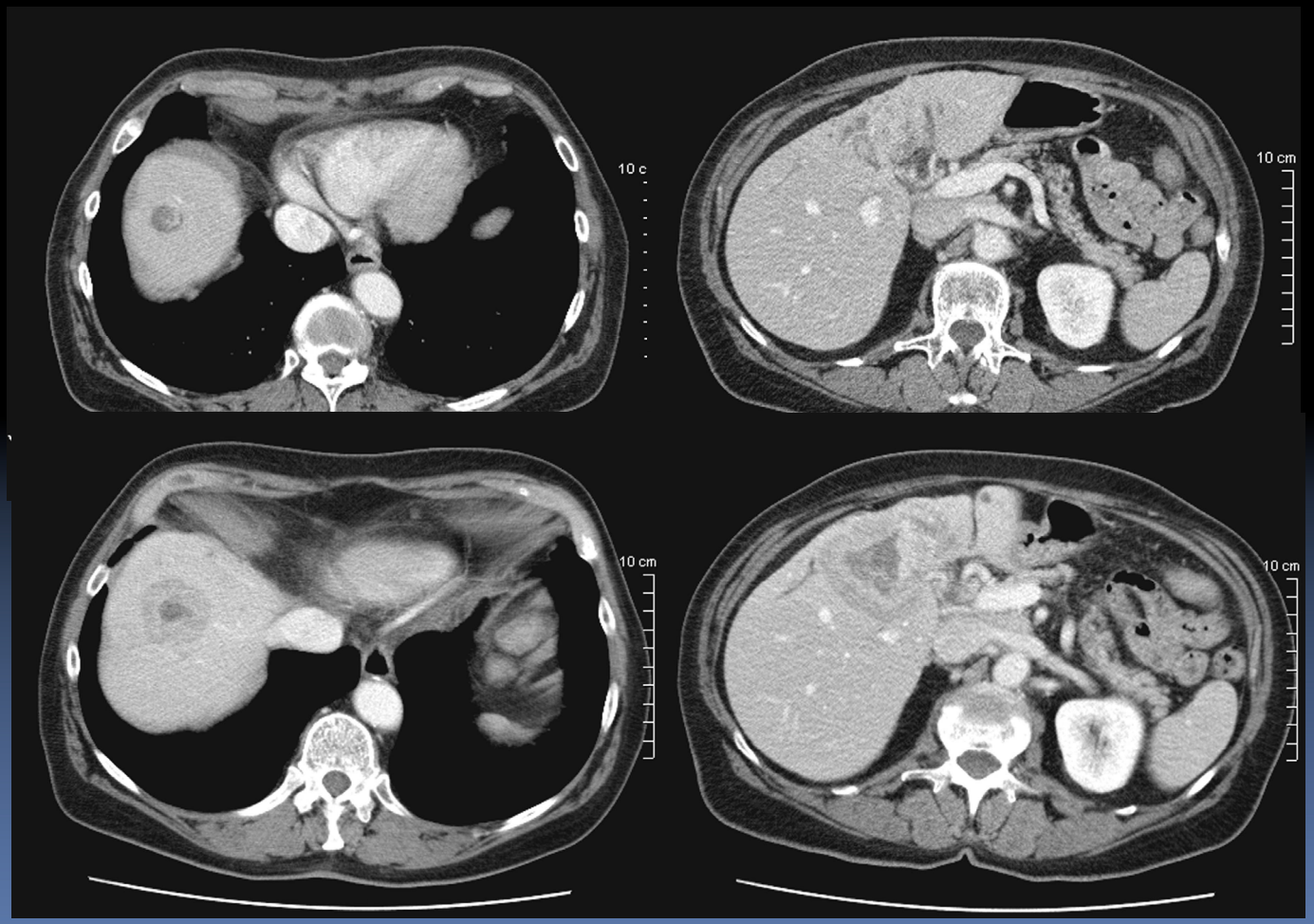
Superselective Renal Embolization in Mini-Pig



courtesy
Richter G.
et al.

Kasuistik #1

- N.A.; 78a; w; CCC (hist.); Gemzar 5-10/08: .....PD
- TACE 10/08, 1/09, 2/09, 4/09 (MMC, Oxaliplatin, Gemcitabin, PVA 150-250 µm)

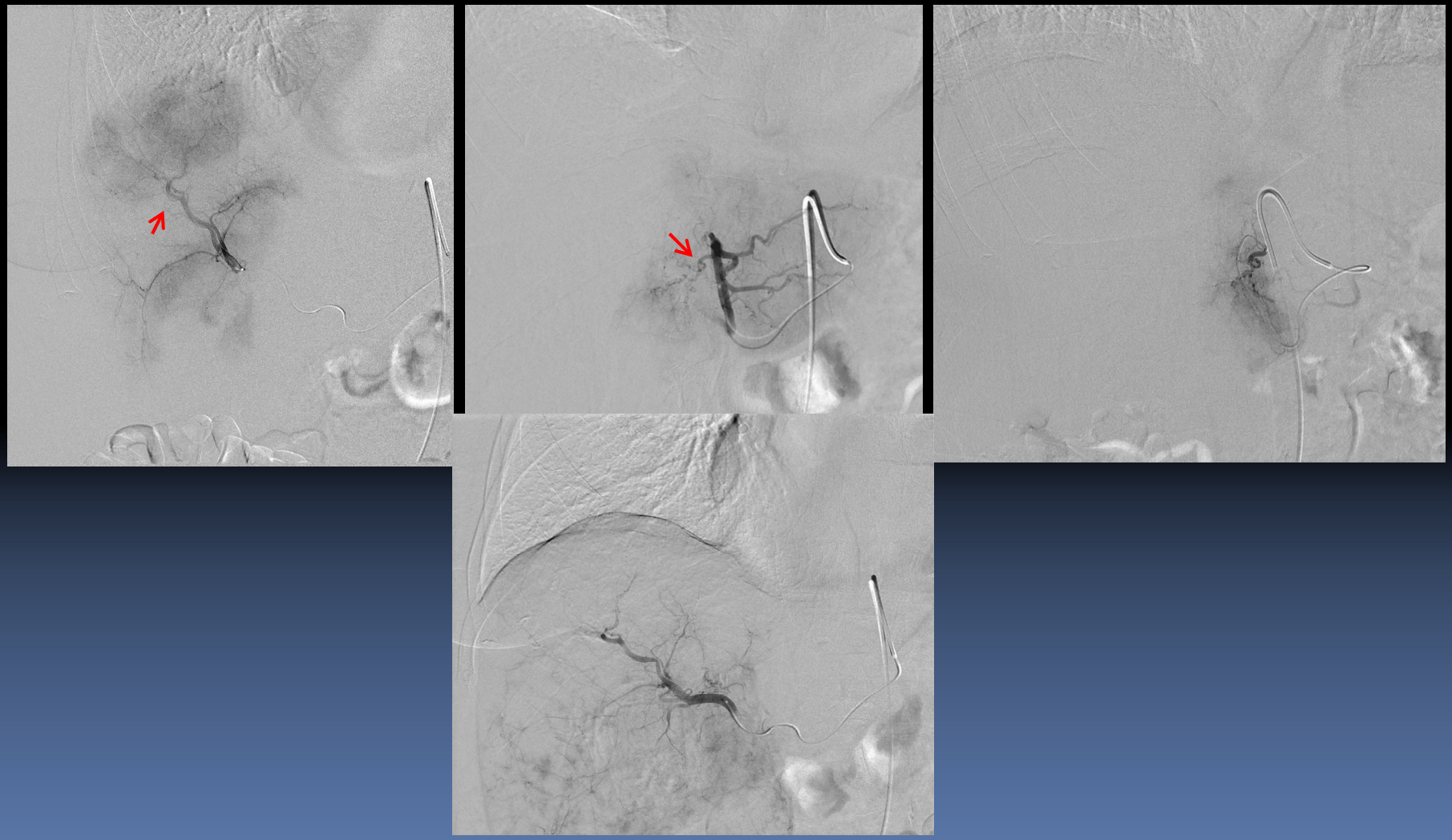


4/09

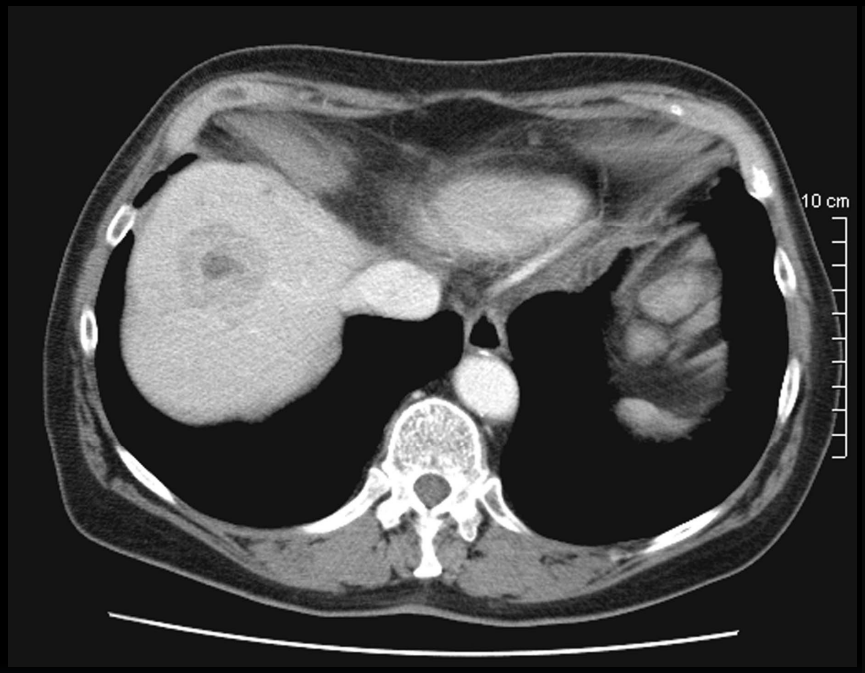
7/09

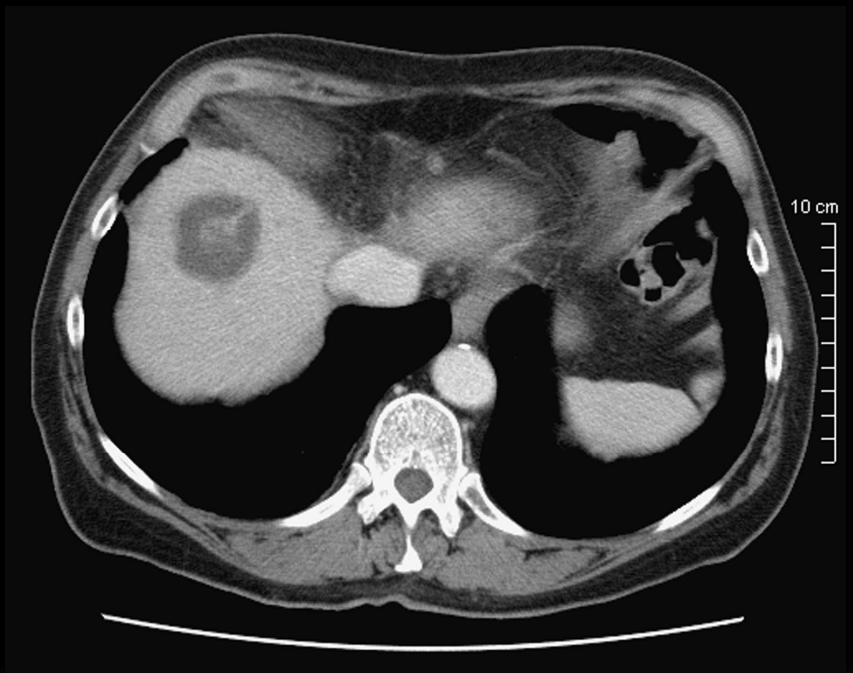
Kasuistik #1

- TACE 9/09, 11/09 (MMC 15 mg, EZ 40 µm 0,5-1,5 ml)



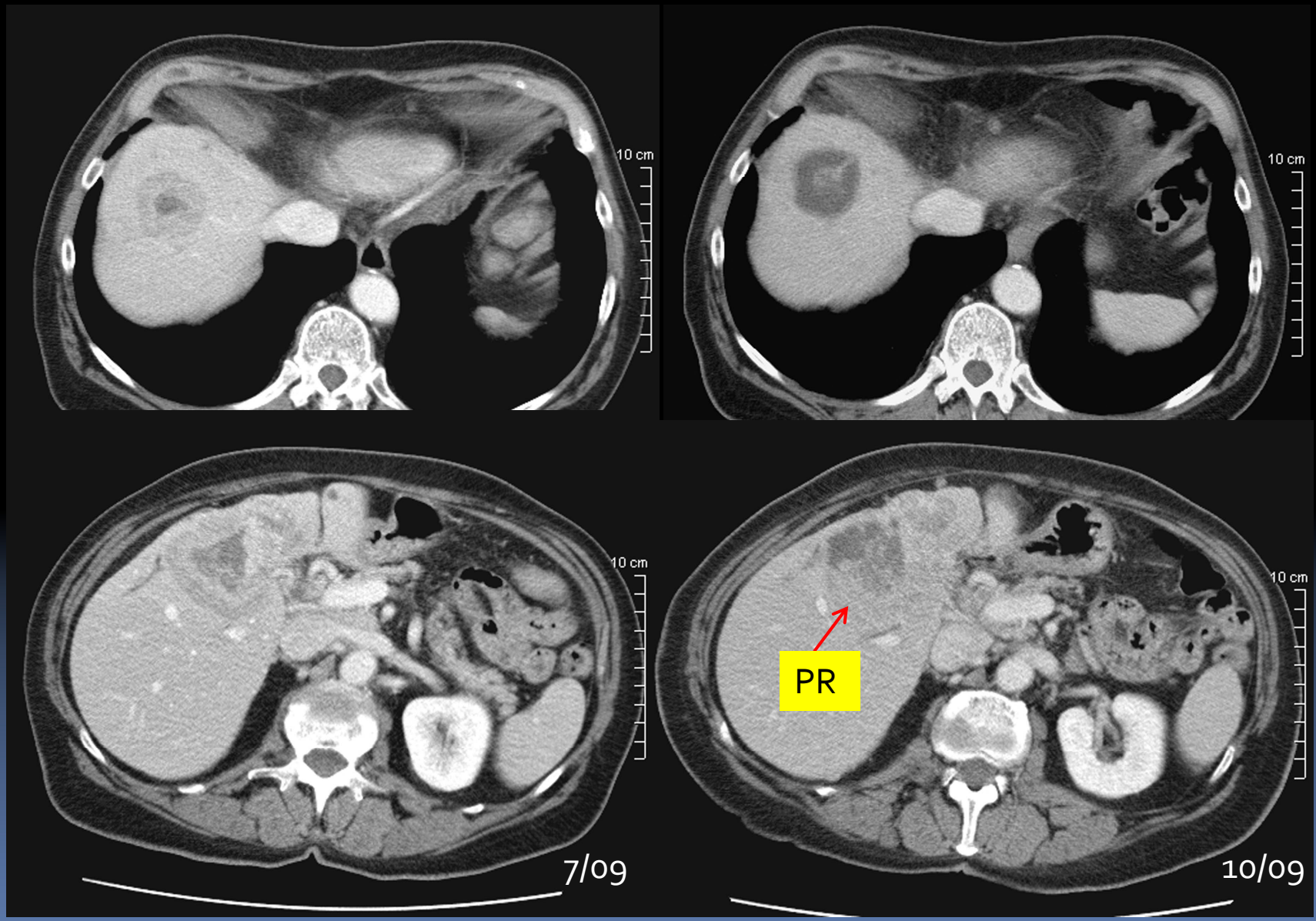
Kasuistik #1



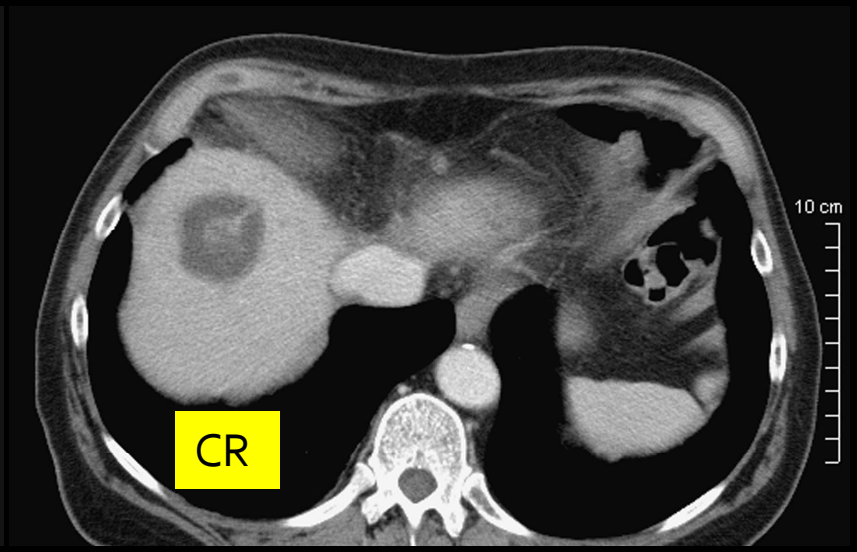


N
>90%

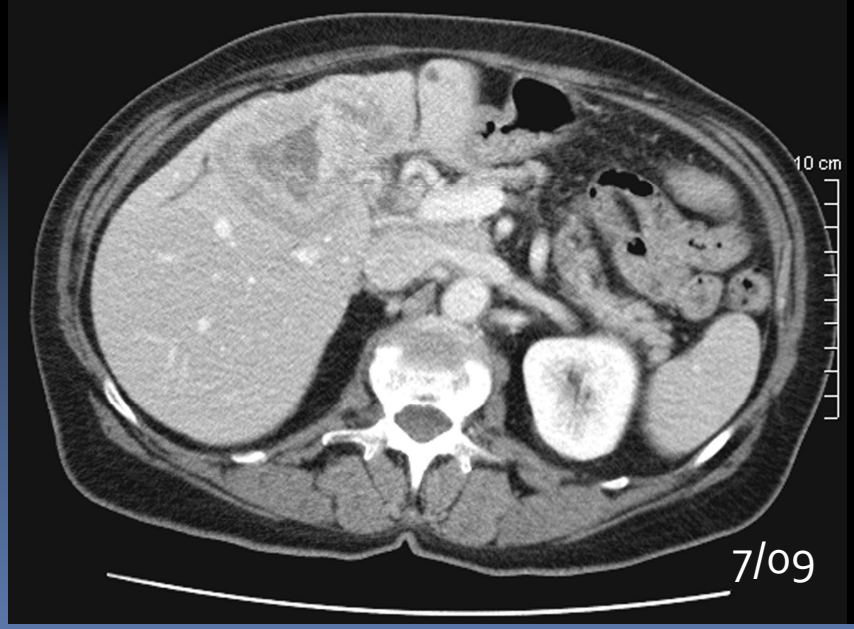
Kasuistik #1

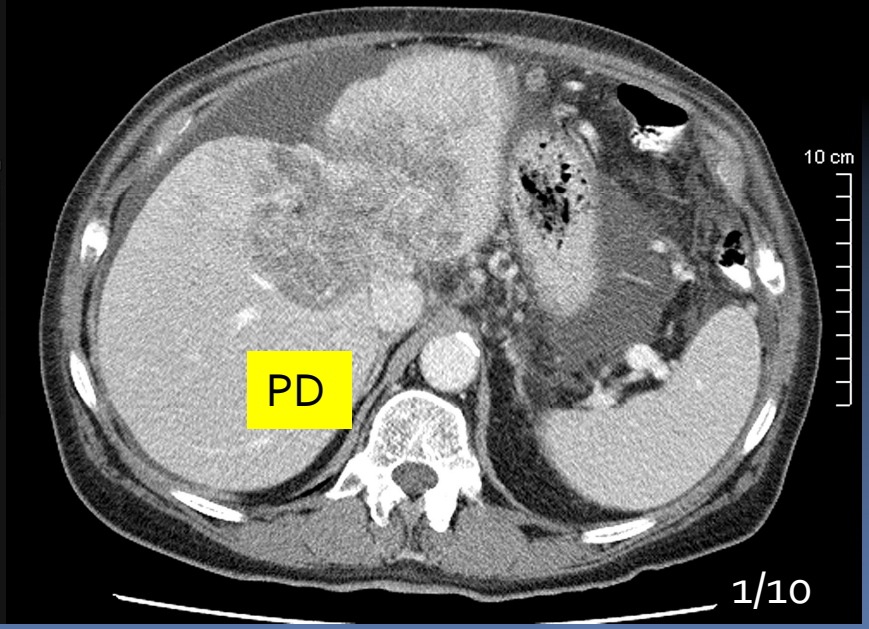


Kasuistik #1



N
>90%

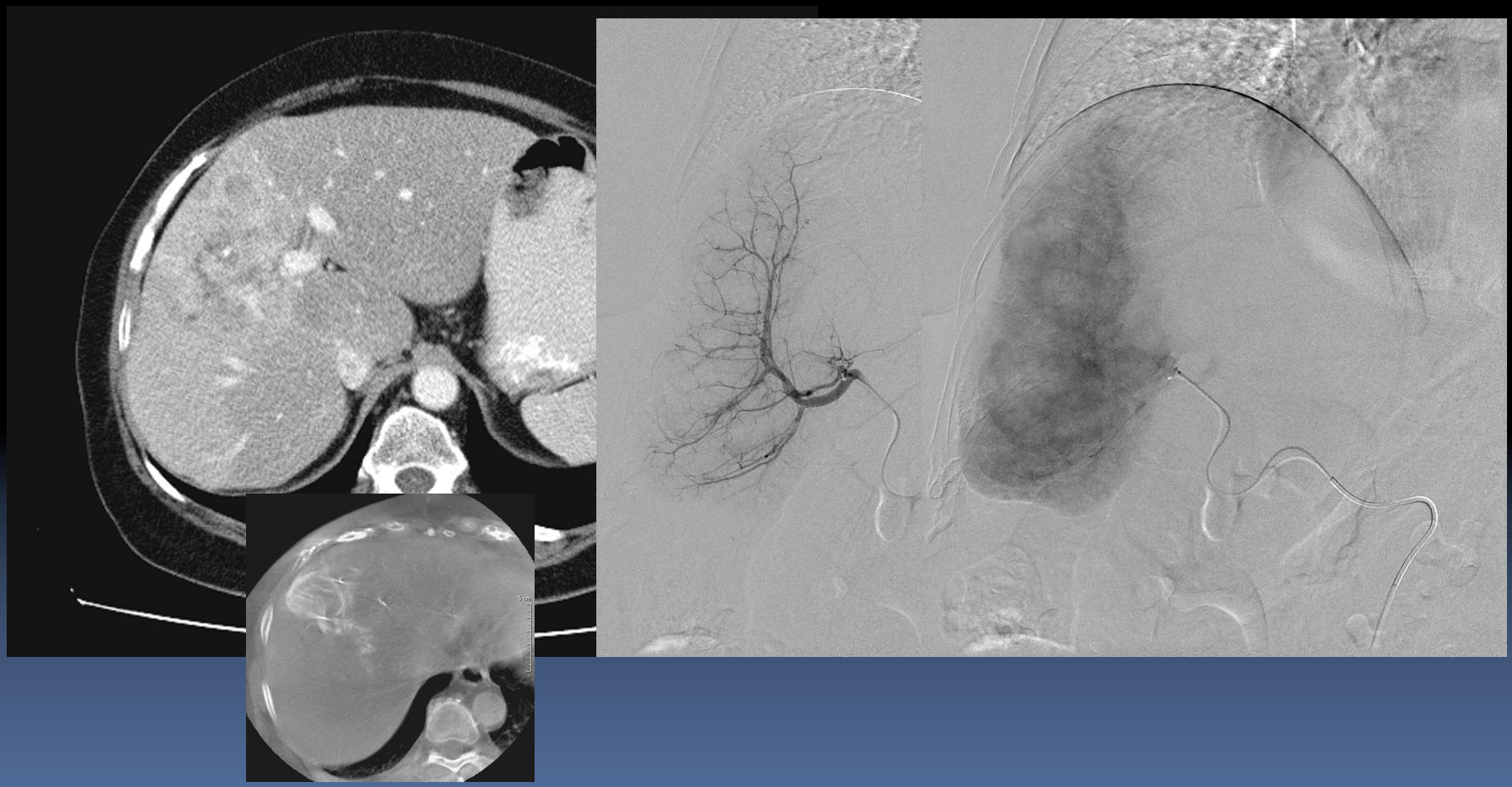




N
>30%

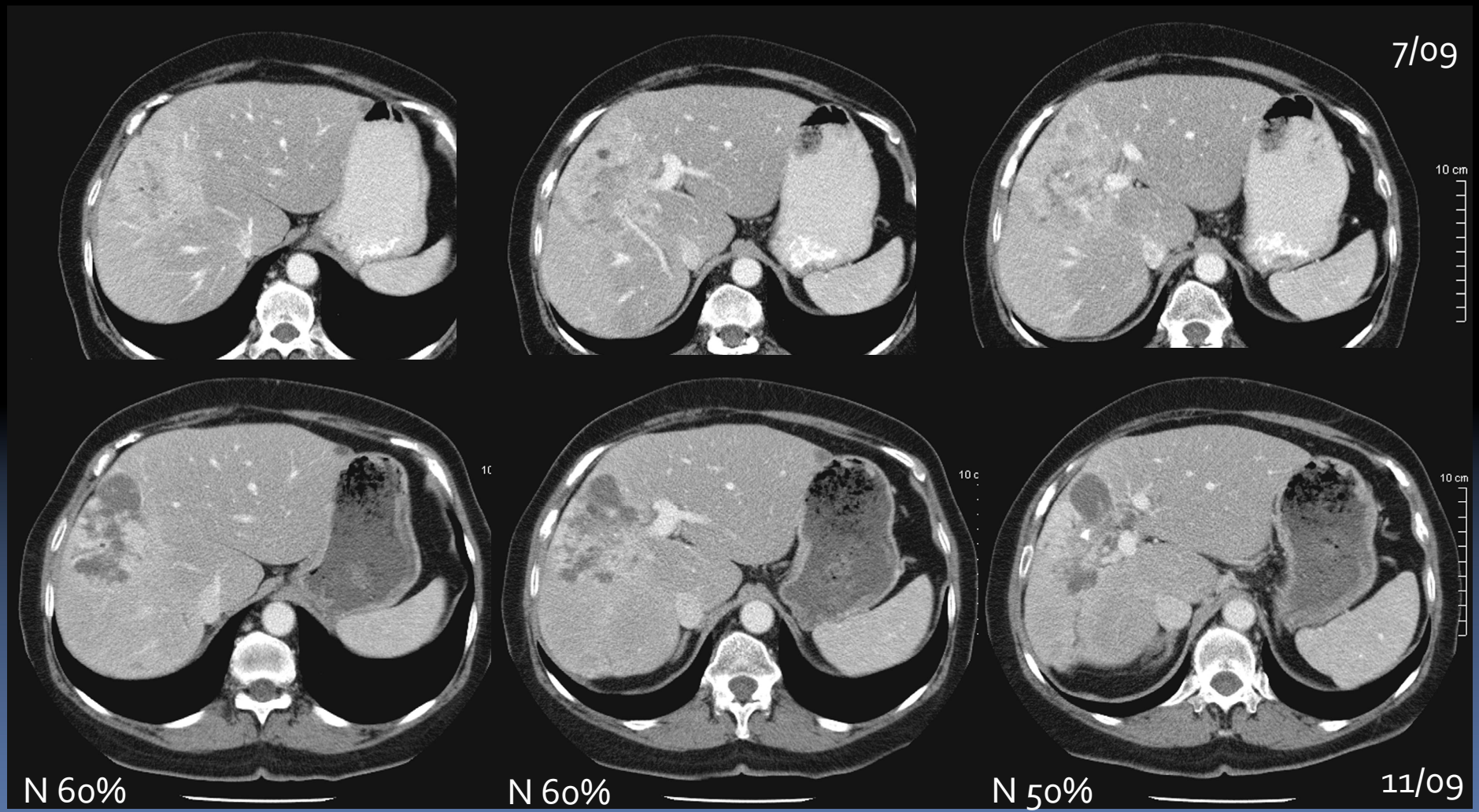
Kasuistik #2

- S.R.; 66a; w; CCC (hist.); Cis., 5FU, Oxpl., Folfiri: 7/07-7/09: ....PD



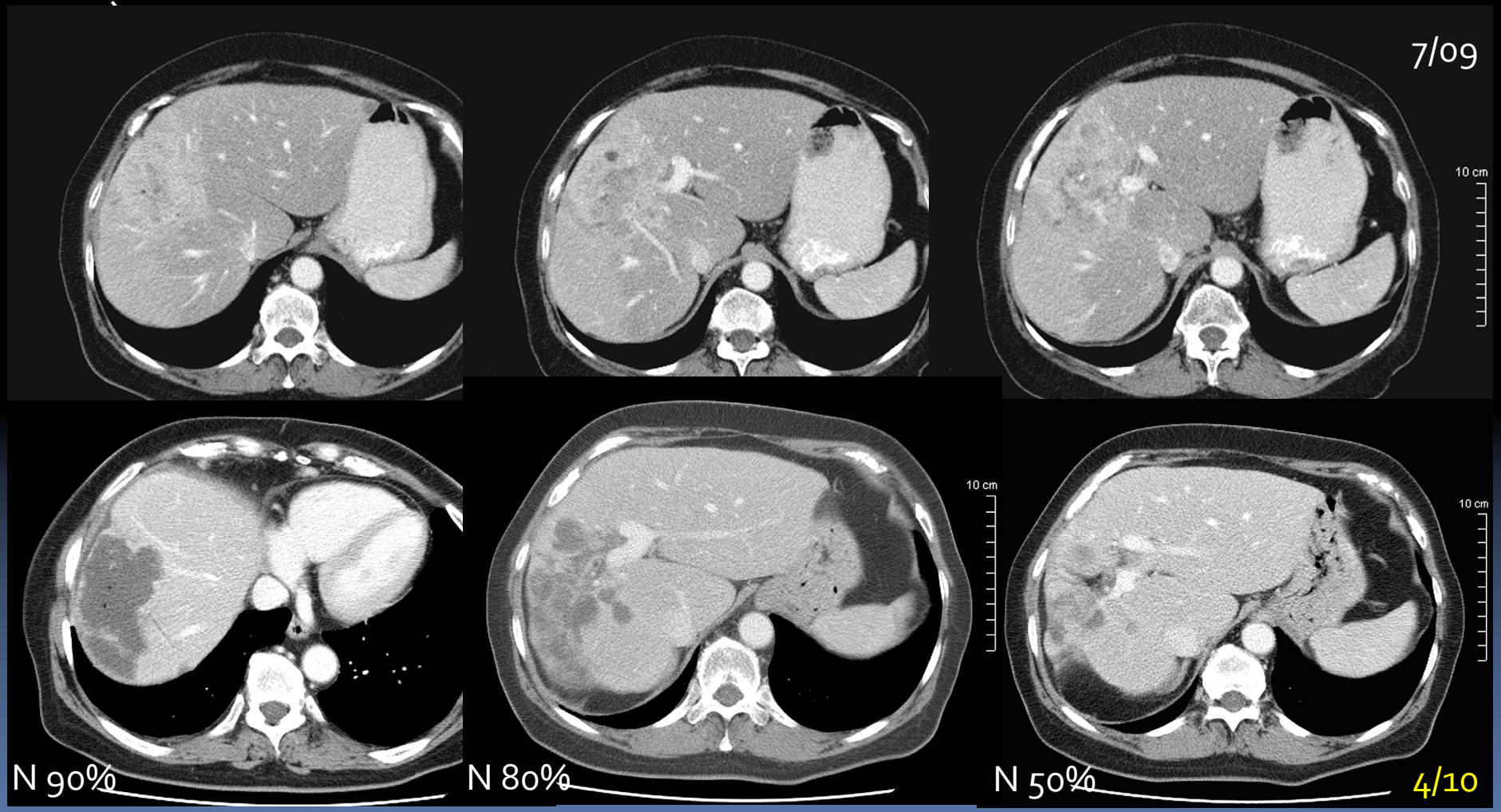
Kasuistik #2

- TACE 9/09, 10/09 (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ 40 µm 0,7-1,0 ml)



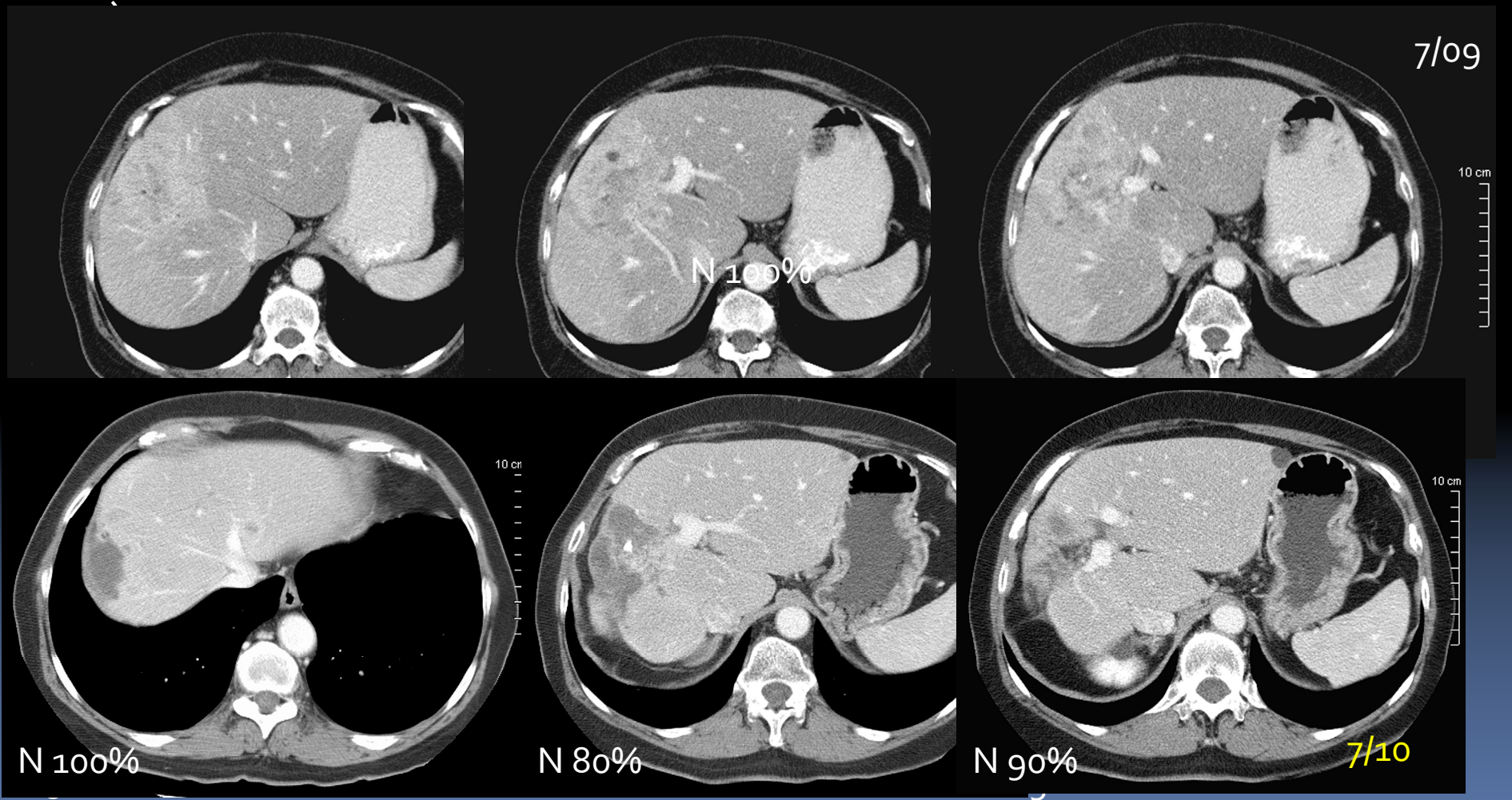
Kasuistik #2

- TACE 9/09, 10/09, 1/10 (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ 40 µm 0,7-1,0



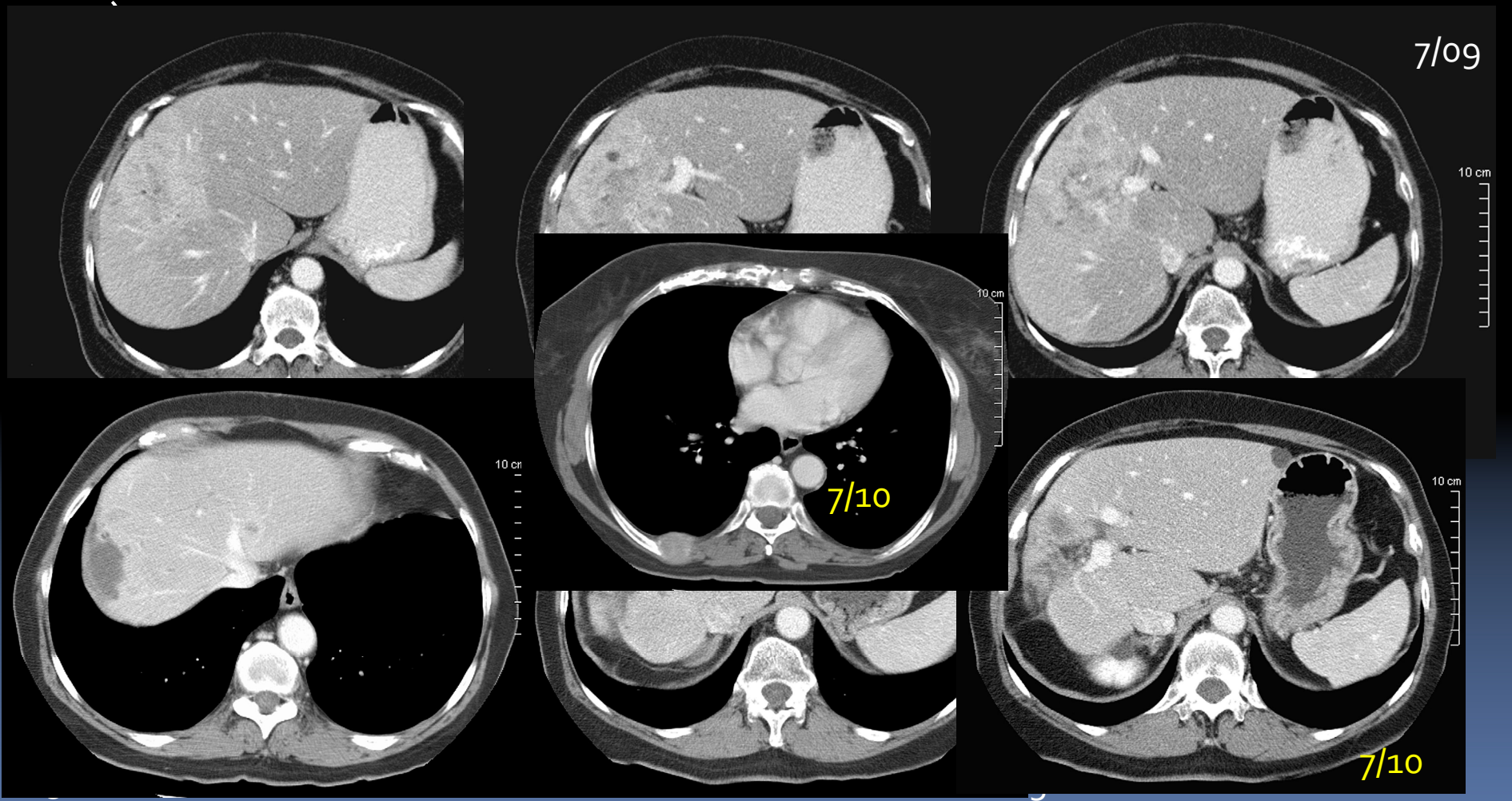
Kasuistik #2

- TACE 9/09, 10/09, 1/10 (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ 40 µm 0,7-1,0



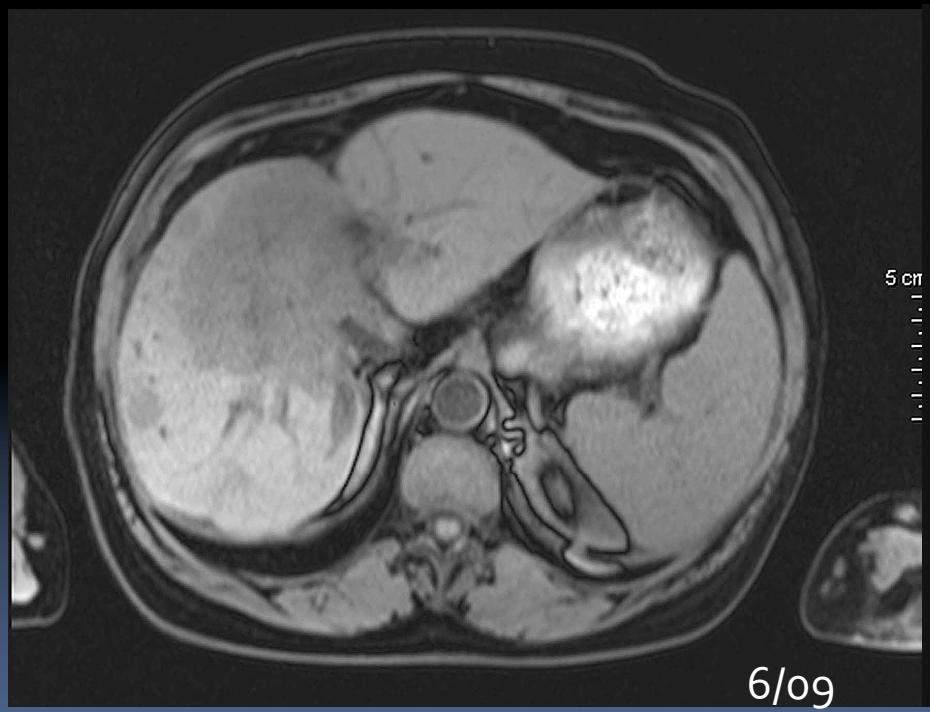
Kasuistik #2

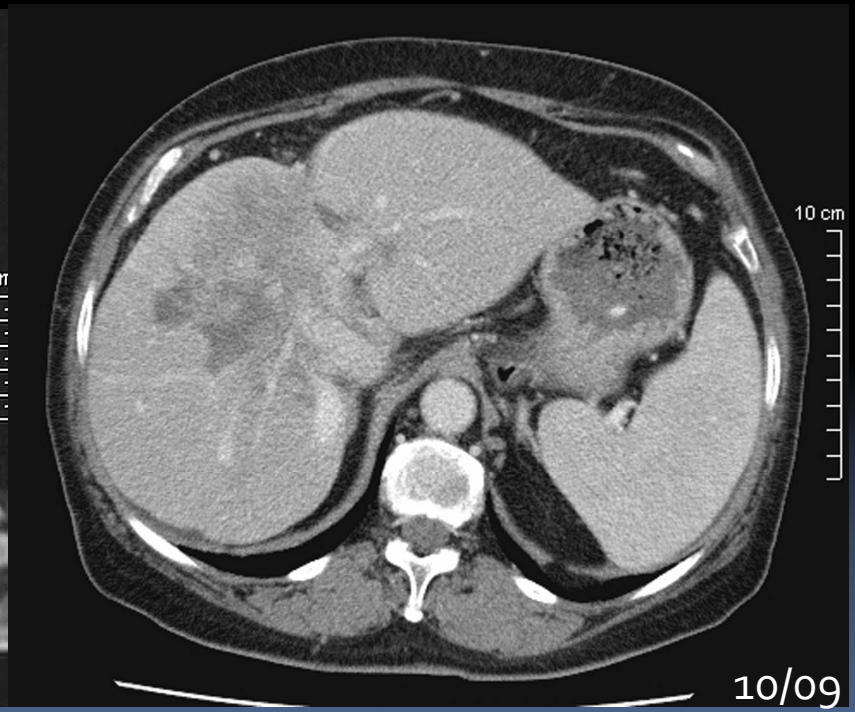
- TACE 9/09, 10/09, 1/10 (Gemcitabin, Oxaliplatin, MMC, EZ 40 µm 0,7-1,0



Kasuistik #3

- H.R.; 71a; w; CCC (hist.); keine syst. Vorbehandlung
- TACE 7/09, 7/09, 9/09 (Gemcitabine, Oxaliplatin, MMC, PVA 150-250 µm)



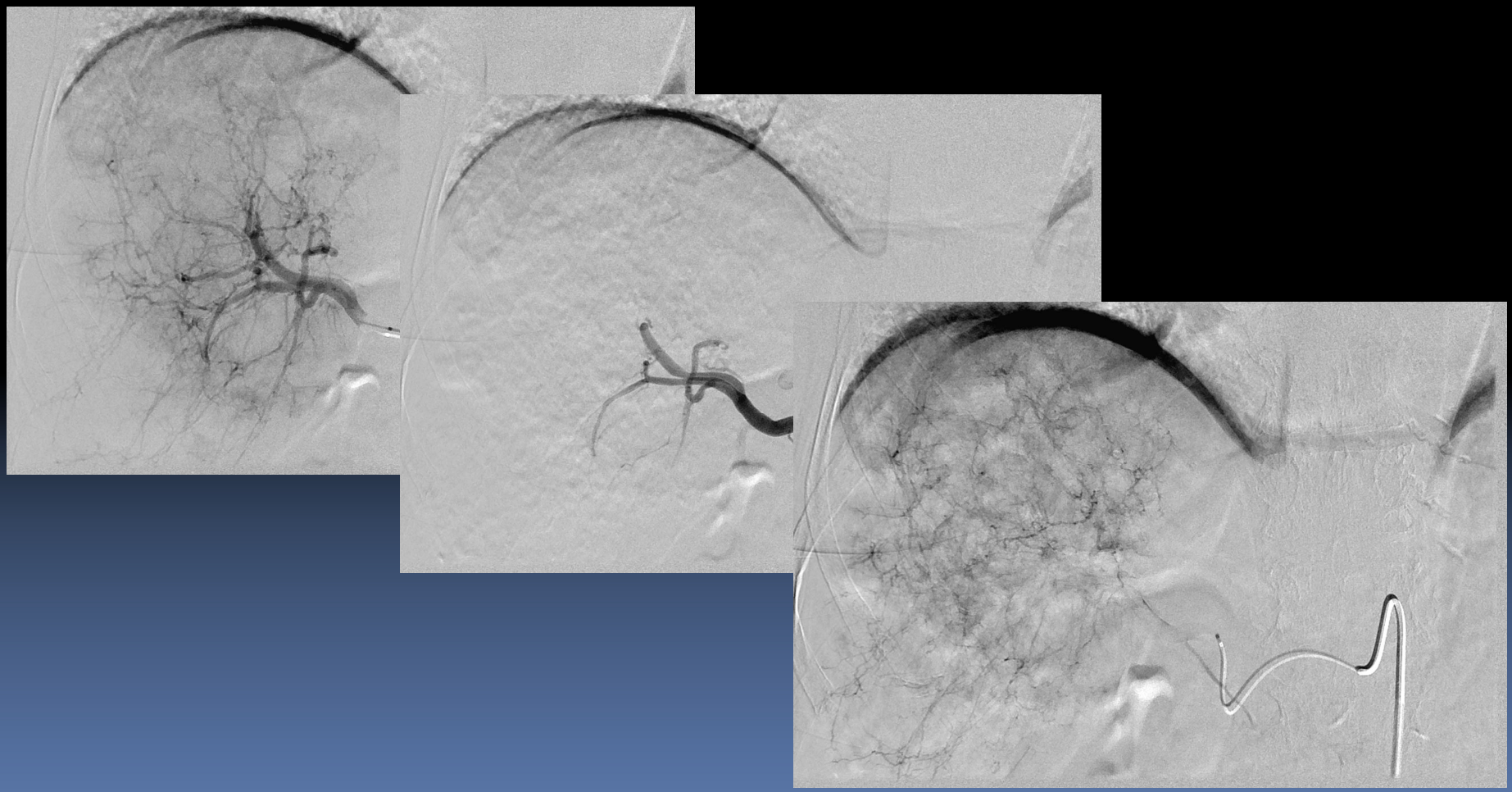


Kasuistik #3

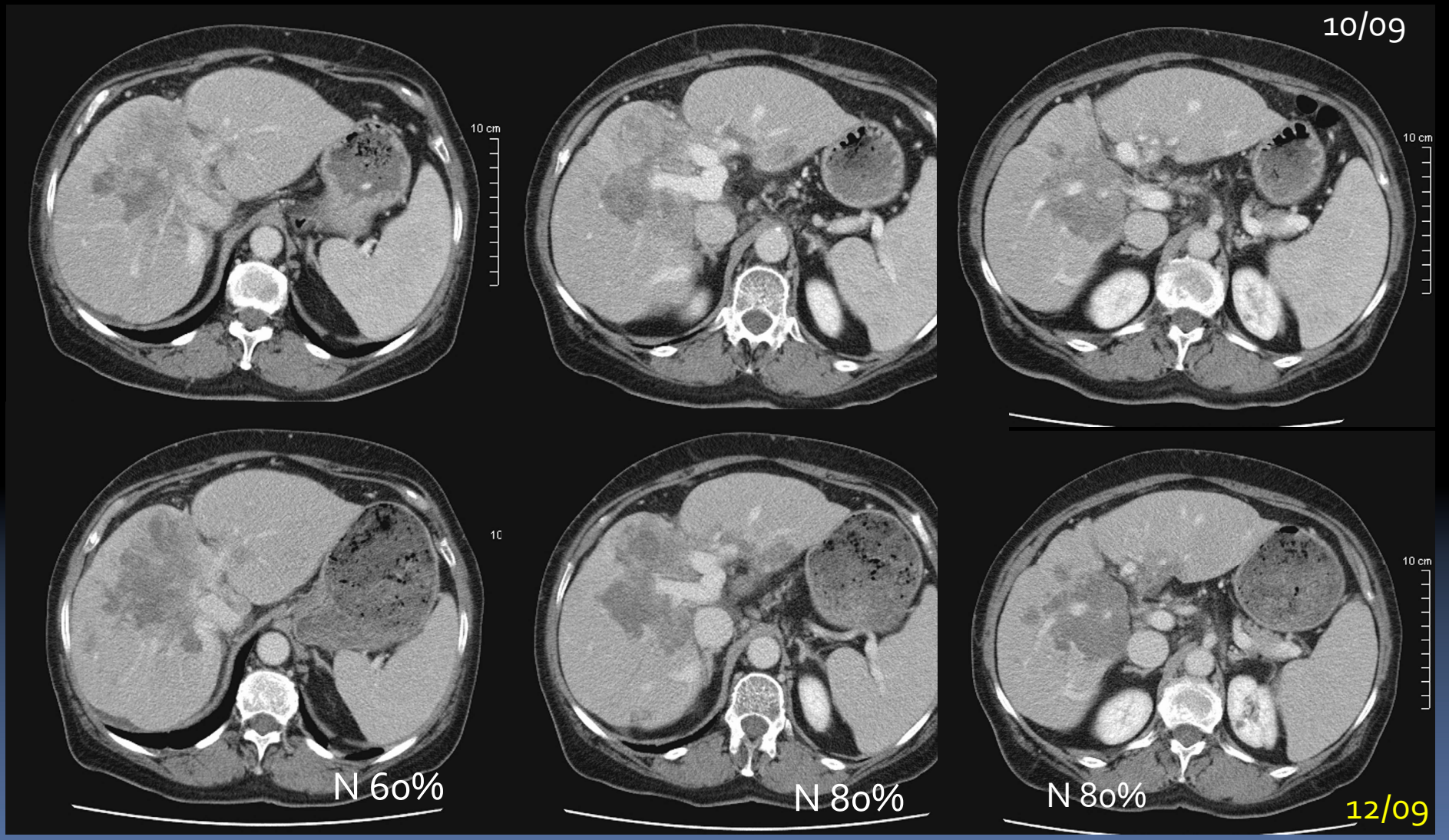
Gemcitabin 1.500 mg/20 min
Oxaliplatin 50 mg
MMC 10 mg
PVA 150-250 µ 6-12 ml

Kasuistik #3

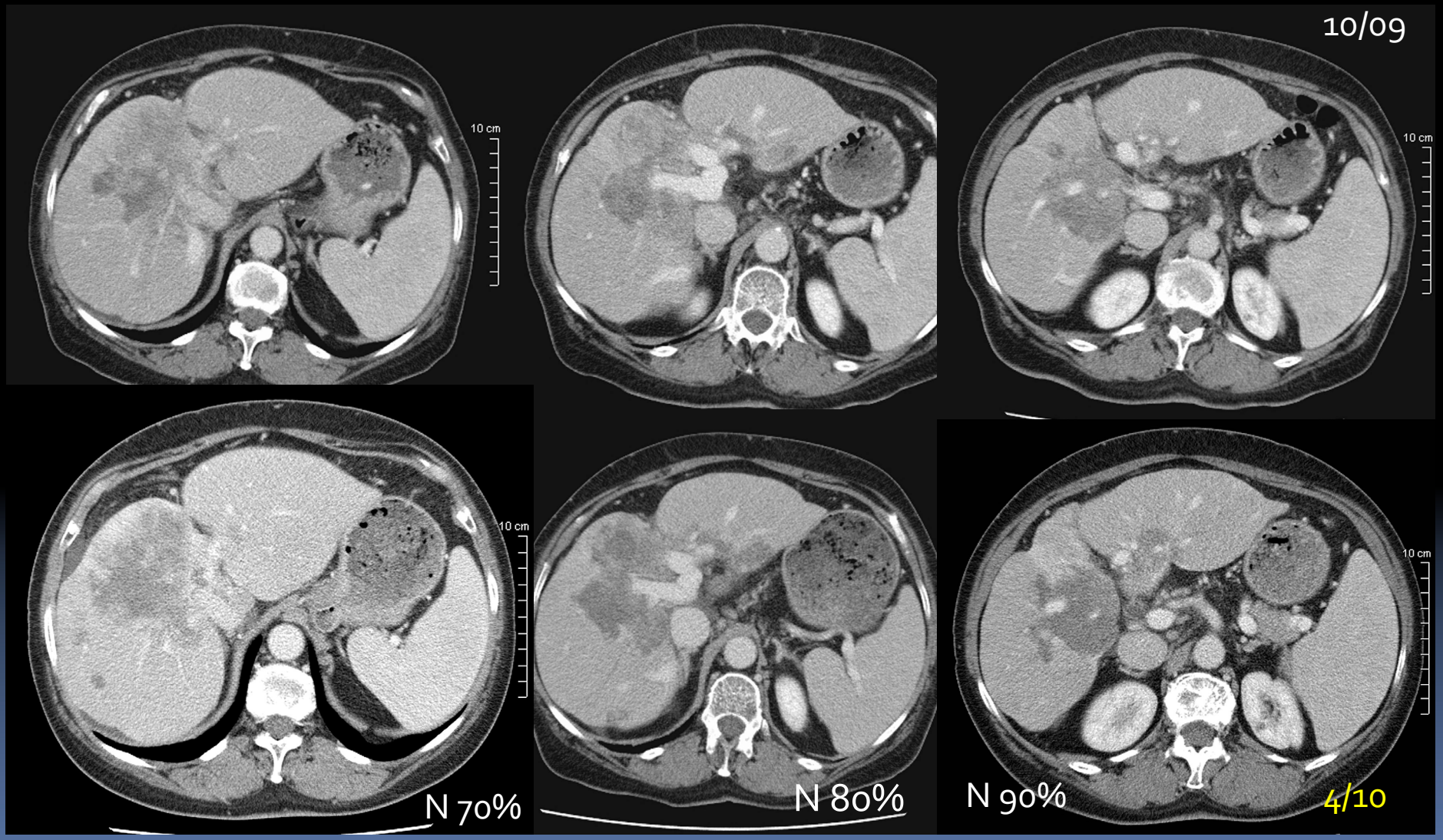
- TAE 12/09 (EZ 40 µm 1ml, EZ 100 µm 1ml)
  (wegen Leukopenie keine i.a. Chemotherapie mgl.)



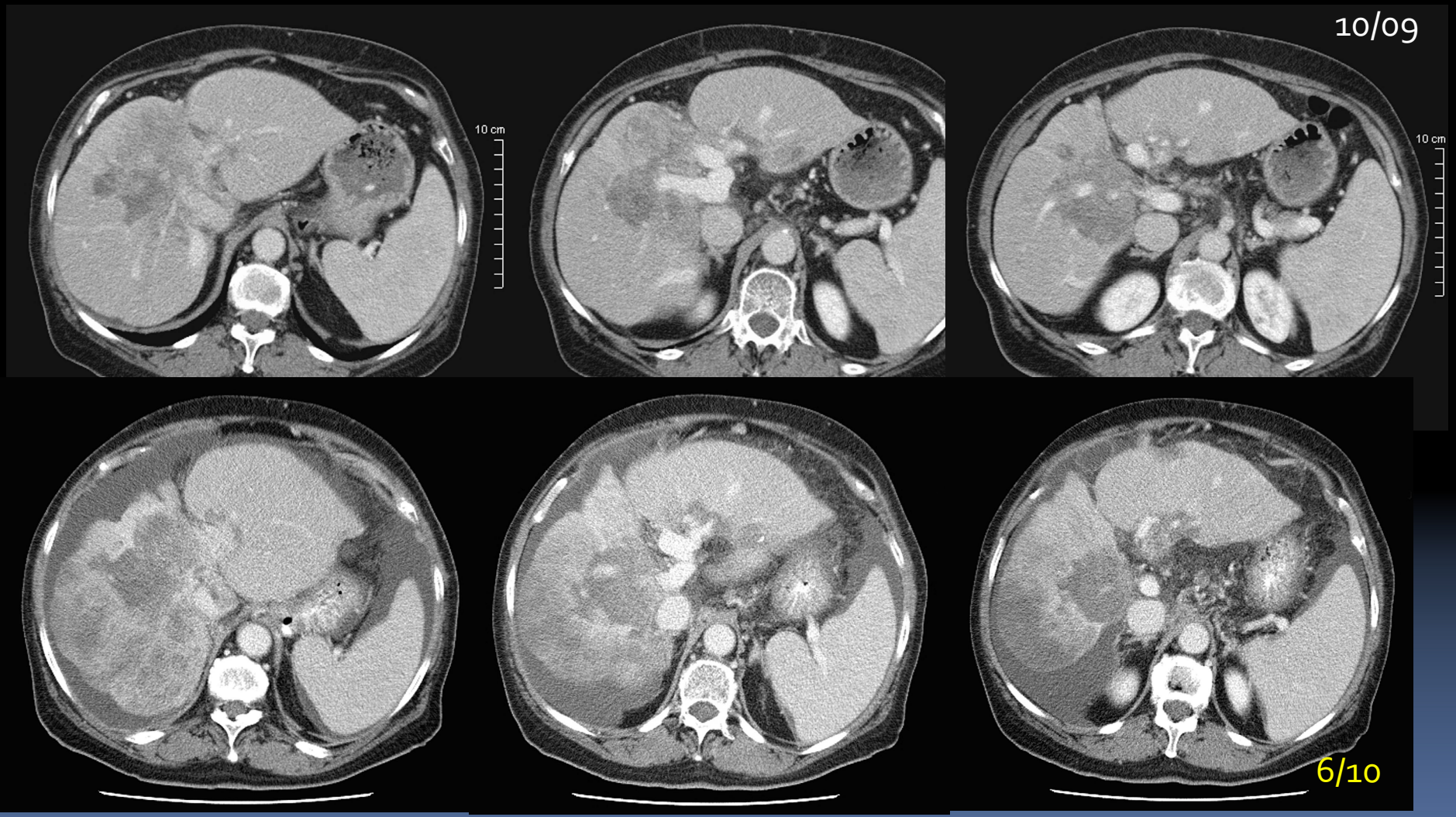
Kasuistik #3



Kasuistik #3



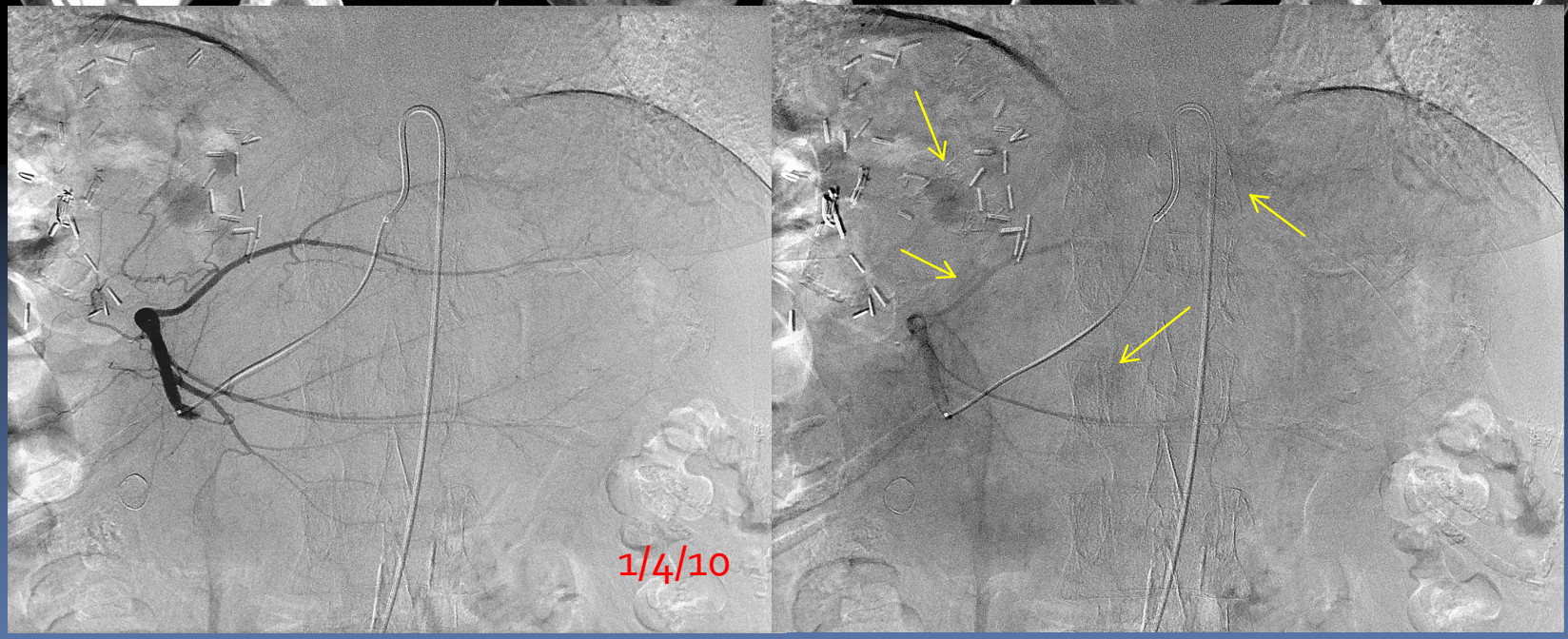
Kasuistik #3



Kasuistik #4 multifokales CCC

Gemcitabin 1.500 mg/20 min Oxaliplatin 50 mg MMC 10 mg PVA 150-250 µ 6-12 ml

19/2/10 22/4/10 20/8/10



Kasuistik #4

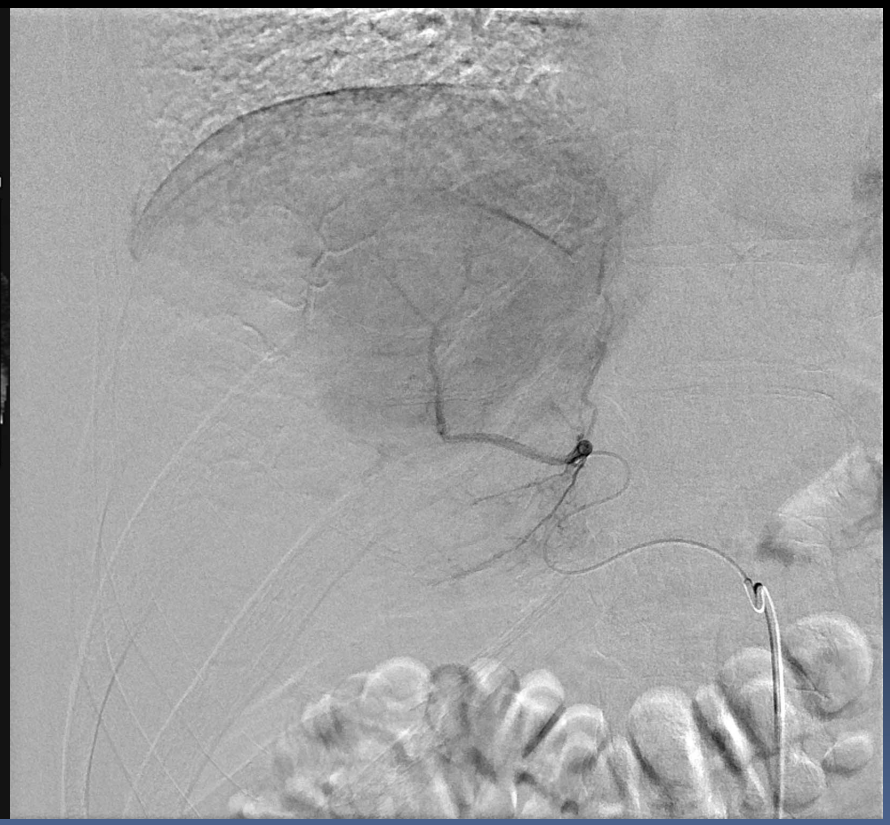
2/10

4/10

8/10

Kasuistik #5

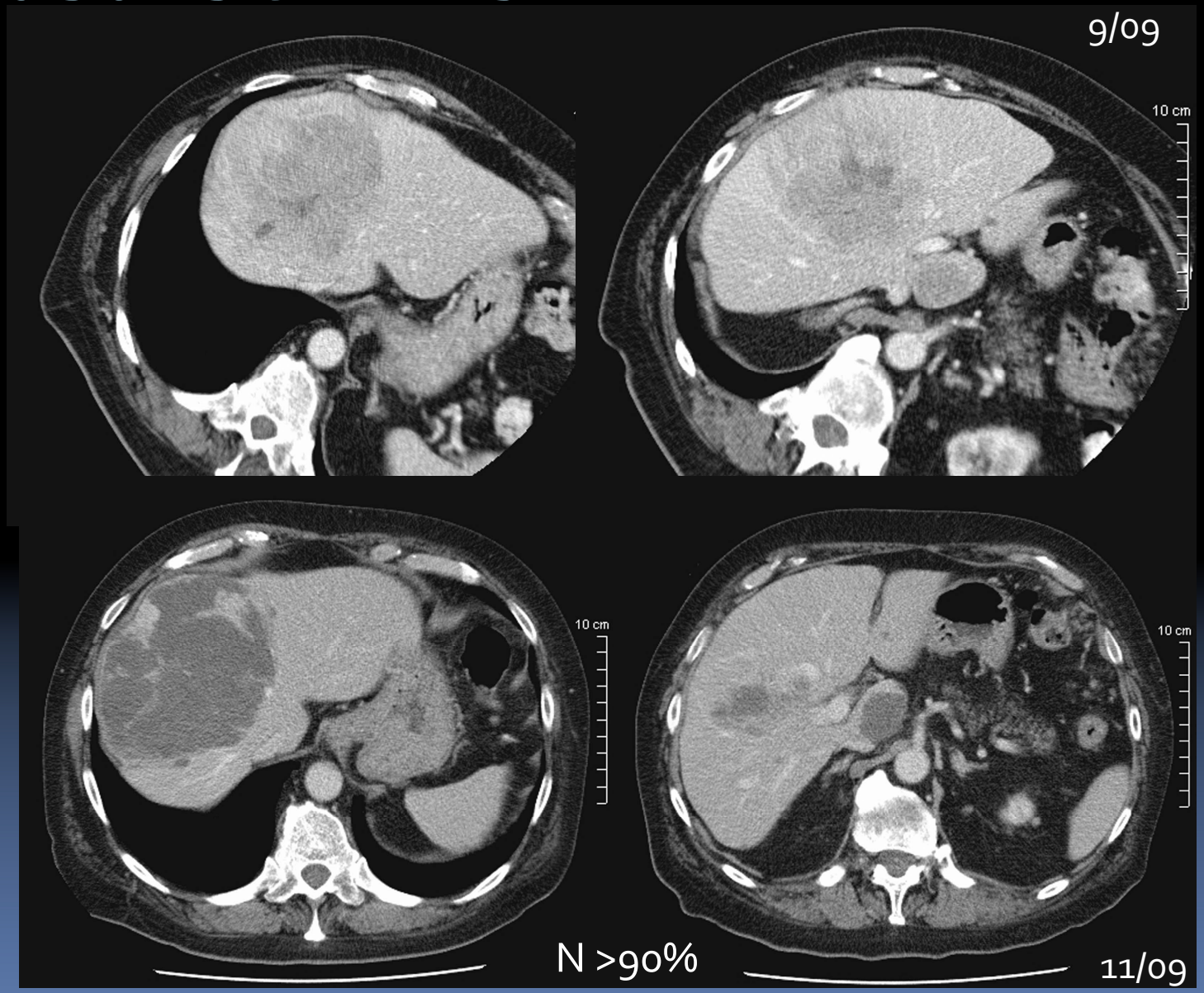
- K.H.; 71a; m; uveales Melanom (hist.) keine syst. Vorbehandlung



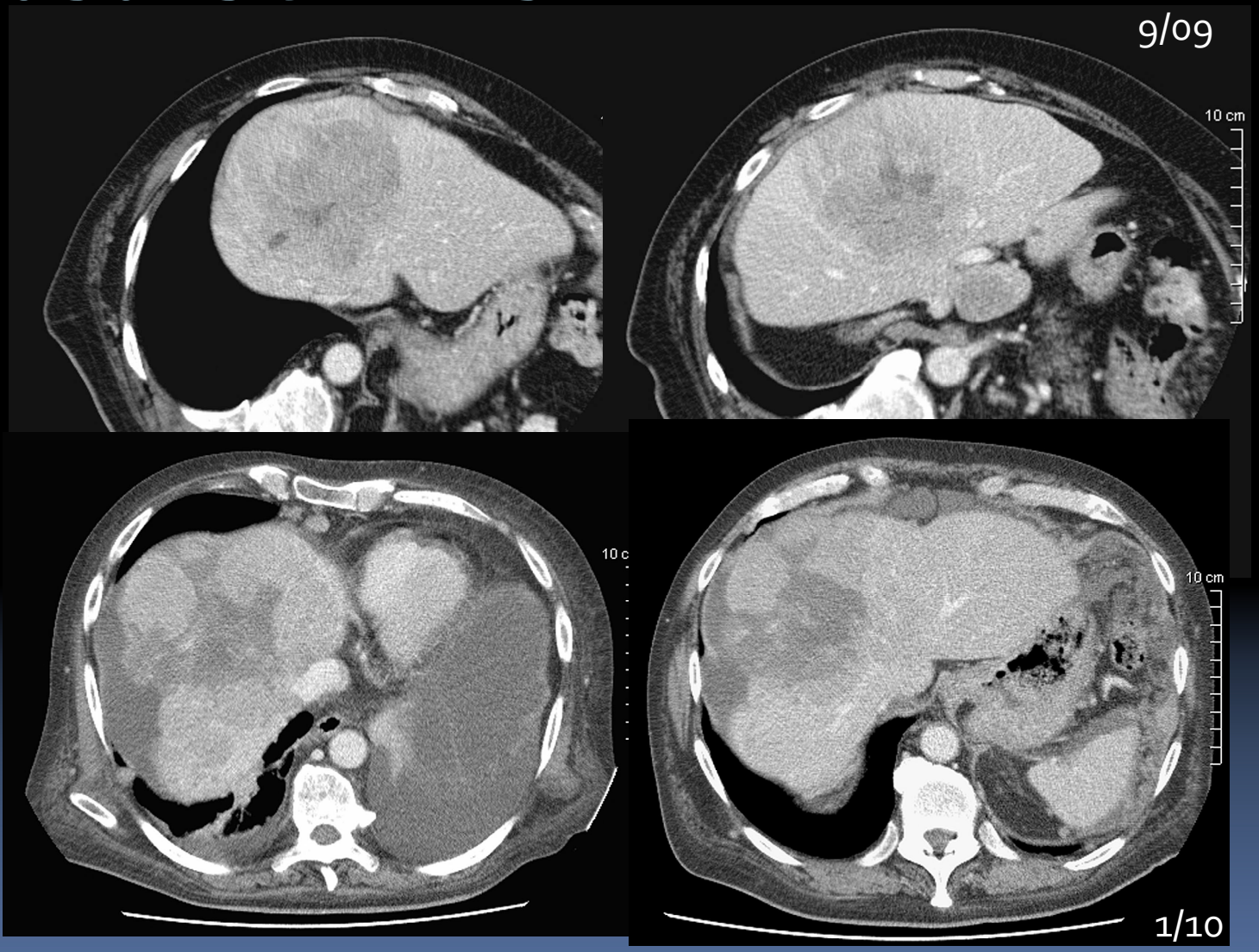
Kasuistik #5

- K.H.; 71a; m; uveales Melanom (hist.) keine syst. Vorbehandlung
- TACE 10/09, 10/09 (Cisplatin 150 mg, EZ 40 µm 2 ml / 1 ml)

Kasuistik #5

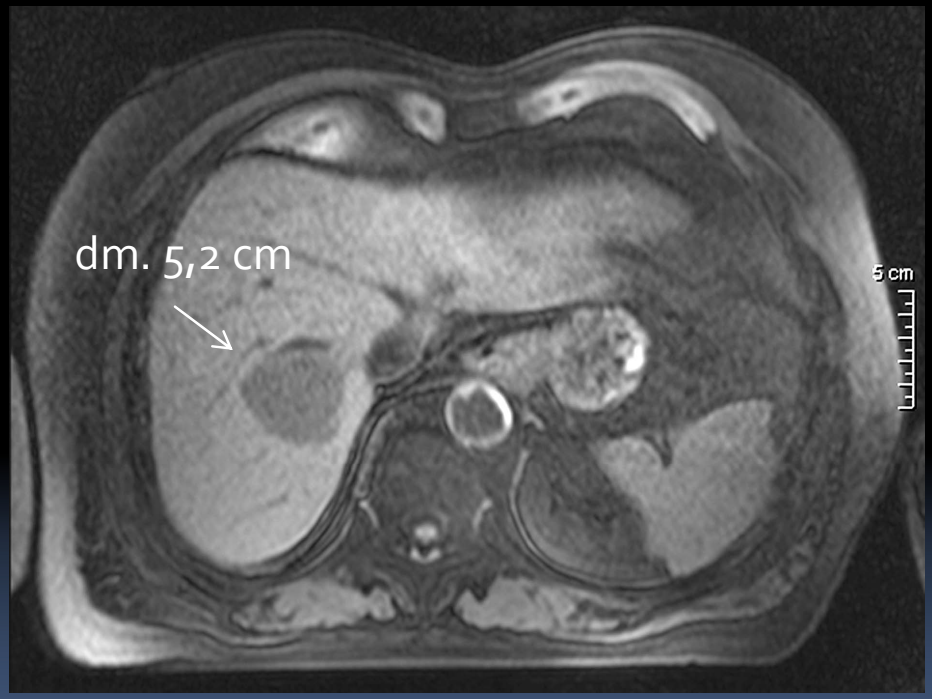


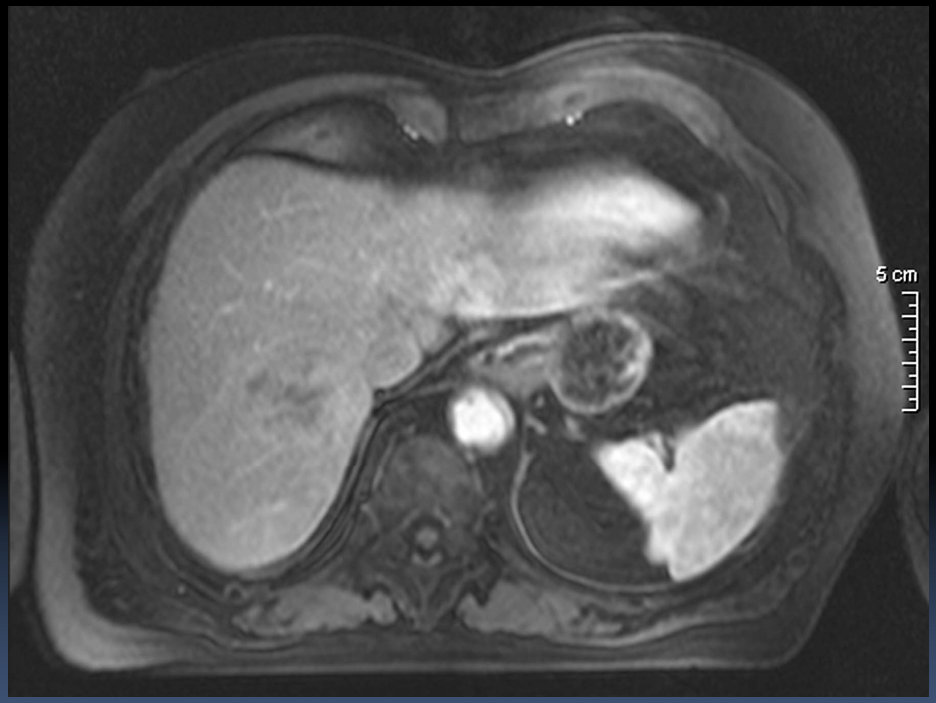
Kasuistik #5



Kasuistik #6

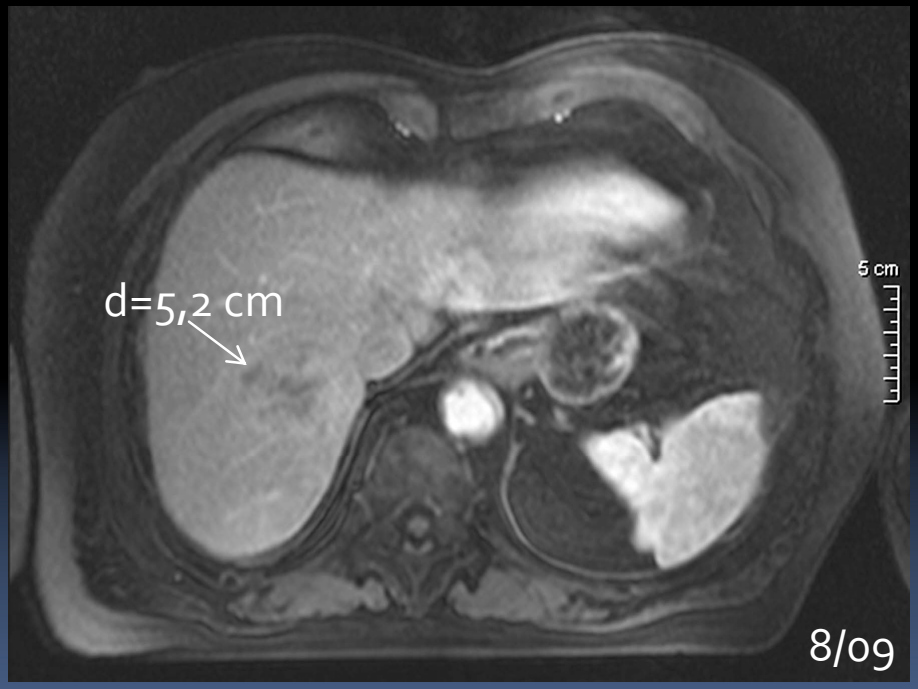
- H.K.; 78a; m; singuläre Mts. Magen-Ca. (hist.); keine syst. Vortherapie

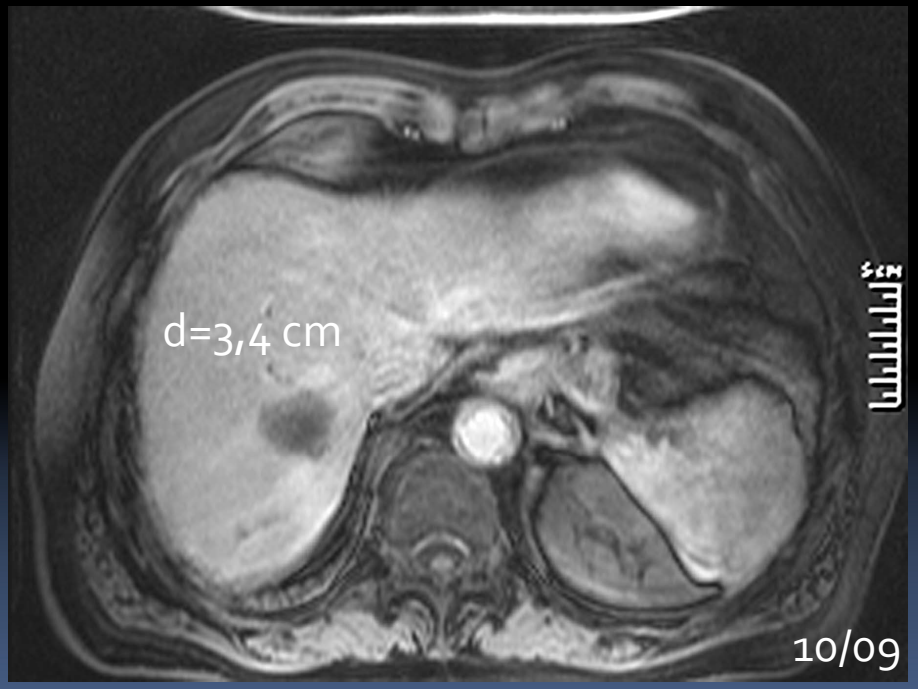




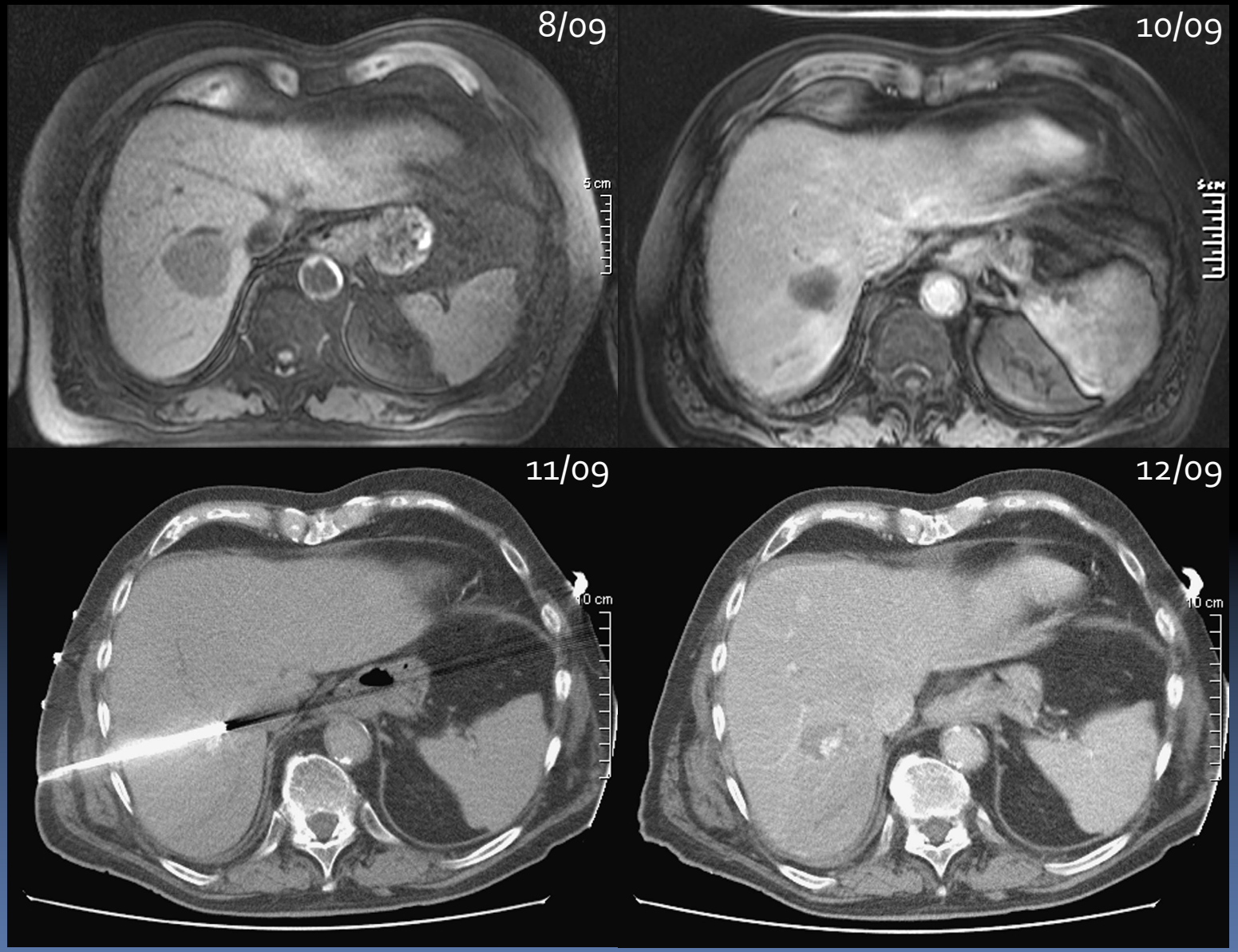
Kasuistik #6

- H.K.; 78a; m; singuläre Mts. Magen-Ca. (hist.); keine syst. Vortherapie
- TACE 9/09 (MMC 15 mg, Lipiodol 1 ml, EZ 40 µm, 0,6 ml)

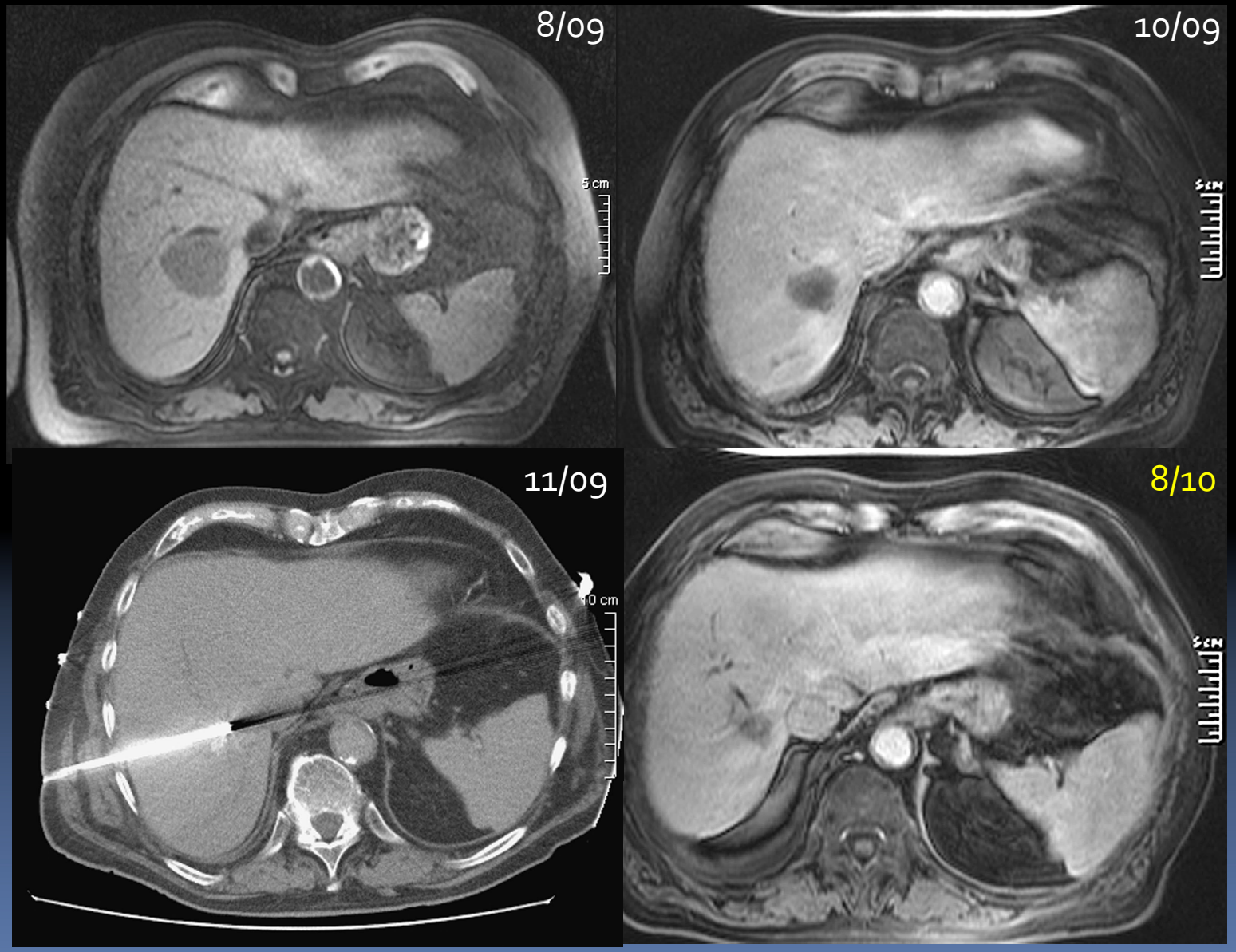




Kasuistik #6



Kasuistik #6



Läsionsbasierte Nekroseraten nach TACE mit Embozene™ 40 µm

Tumorart	Patienten	Herde	Anzahl TACE	Nekroserate (%)
CCC	3	7	2/2/1	30-50/70-90/40-100
Okuläres Melanom	2	4	2/2	80-100
Karzinoid	1	2	1	80
Magenkarzinom	1	1	1	100
Sarkom	1	14	3	70-90
Gesamt	8	28	1-3	Median 70, MW 80

Ergebnisse Literatur

- Benomo et al. (2009) CVIR
- 53 Patienten
- 74 HCC (12-122 mm)
- EZ® 40µm bis max. 4 ml ± EZ®100µm
- 20 Patienten mit 1-Jahres f/u:
- CR 15%, PR 25%, SD 15%, PD 45% (RECIST)
- 1 fatale pulmonale Embolisation von nekrotischem Tumorgewebe
- 1-Jahres-Überlebensrate 96%

Risiko pulmonaler Embolien bei TA(C)E mit 40 µm

- Pulmonale Embolisation von Mikropartikeln über angiographisch nicht sichtbare av-Verbindungen
- Komplette Tumornekrose mit Desintegration und Makroembolisation über angrenzende destruierte Lebervenen[1]

Benomo et al. (2009) CVIR

Konsequenzen für TA(C)E mit 40 µm

- Keine Behandlung von Tumoren mit angiographisch sichtbaren AV-Shunts
- Erhöhte Gefahr der av Passage von Mikropartikeln bei großen und hypervaskularisierten Tumoren; hier Lungenperfusions-Szintigraphie (Tc ^{99m} MAA) zum Ausschluss von av-Shunts (>10%)
- KI bei Tumoren mit Infiltration von LV und erhöhtes Risiko bei Encasement von LV
- KI für Therapie über extrahepatische Feeder mit potenziellen Anastomosen zu sensiblen Organen

Schlussfolgerungen

- Embolisationen von CCC und Leber-Mts. mit 40 µm Embozene™-Mikropartikel führen überwiegend zur Ausbildung ausgeprägter Nekrosen der Tumoren.
- Nach selektiver Embolisation der intratumoralen Gefäße blieben Segment- und Subsegmentarterien oftmals sichtbar als Ausdruck der terminalen Okklusion.

Schlussfolgerungen

- Es kann vermutet werden, dass die Verwendung von Embozene™ 40 µm Mikropartikeln eine stärkere Nekrosewirkung bei der Embolisation von Lebertumoren verursacht, als die bisher üblicherweise verwendeten Partikel von 150-350 µm Größe.
- Es besteht eine erhöhte Gefahr pulmonaler Embolisation durch Mikropartikel und Tumornekroseanteile.

Schlussfolgerungen

- Angiographisch sichtbare av-Shunts müssen durch großkalibrige Embolisate (>500µm) verschlossen werden.
- Bei großen, stark hypervaskularisierten Tumoren vorherige LP-Szintigraphie zu empfehlen (<10% Shuntvolumen belegen)
- Bei Tumorinfiltration von Lebervenen oder enger Lagebeziehung zu diesen keine Embolisate <100µm verwenden.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

KlinikumDarmstadt
Akademisches Lehrkrankenhaus

DeGIR

Gefäß Zentrum

21./22.10 und 4./5.11 2010
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Workshop
Techniken der peripheren Embolisation

Anmeldung: nicole.uhlemann@klinikum-darmstadt.de