

Nicht operative regionale Verfahren bei Metastasen des kolorektalen Karzinoms

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) ist ein lokales Verfahren zur Therapie von inoperablen Lebermetastasen oder primären Lebertumoren, insbesondere bei fortgeschrittenen Lebertumoren. Die Leber ist ein häufiges Organ der Metastasierung von verschiedenen Karzinomen, z.B. des Dickdarms, der Mamma, der Lunge oder weiteren Tumoren wie zum Beispiel der intestinalen neuroendokrinen Tumoren. Die Leber selber ist zudem v.a. bei entsprechenden Risikofaktoren ein Ort des primären Karzinoms, zum Beispiel beim hepatozellulären Karzinom.



Prof. Dr. med. Niklaus Schaefer
Zürich

La radiothérapie interne sélective (SIRT) est une méthode locale pour le traitement des métastases hépatiques inopérables ou des tumeurs hépatiques primaires, en particulier dans les tumeurs du foie avancées. Le foie est un organe commun de métastases de différents cancers, par exemple du côlon, du sein, du poumon ou d'autres tumeurs, telles que par exemple les tumeurs neuroendocrines intestinaux. Le foie est lui-même également avant tout une place de carcinome primaire, par exemple le carcinome hépatocellulaire.

Die Leber, als vitales Organ, ist innerhalb des Organismus häufig ein früher Ort der systemischen Metastasierung als auch ein limitierendes Organ der späten Metastasierung. Die Leber ist deshalb Ort verschiedener lokal-therapeutischer Ansätze und den verschiedenen Fachrichtungen stehen heute mehrere Möglichkeiten der lokalen Therapien zur Verfügung.

Dieser Artikel befasst sich mit der selektiven internen Radiotherapie der Leber. Die SIR Therapie macht sich, ähnlich der TACE, den dualen Blutfluss der Leber zu Nutze. Die gesunde Leber versorgt sich über die Portalvene und zu einem kleinen Anteil über die hepatische Arterie (A. hepatica). Im Falle der Malignität in der Leber wechselt der Blutfluss im Verlauf des Tumorwachstums zu selektiver Versorgung der Tumoren über die A. hepatica und zur Versorgung der verbleibenden gesunden Leber über die Portalvene (Abb. 1). Bei der SIR Therapie werden radioaktive Mikrosphären verwendet, welche über den interventionell-radiologisch in die Leber eingeführten Katheter differentiell in die Tumore eingebracht werden. Das radioaktive Element Y-90 (Yttrium-90; physikalische Halbwertszeit: ca. 64 Stunden; biologische Aktivität: 11 Tage) ist ein reiner Betastrahler, welcher über die Emission von Elektronen lokal über wenige Millimeter in der Leber strahlt. Die implantierte hochenergetische Strahlung kann hierbei lokal über 1000 Gray betragen (Abb. 2). Aufgrund kurzwirksamer Strahlung ist die Belastung der gesunden Leber minimal, das Verfahren generell nebenwirkungsarm und ambulant anwendbar.

Patientenselektion

Die SIRT wird für Harzmikrosphären in der Schweiz vergütet. Der Indikationstext im KLV vom 1.7.2010 lautet „Bei inoperablen Chemotherapie-refraktären Lebertumoren, bei welchen andere lokal-ablative Verfahren nicht möglich sind oder keine Wirkung gezeigt haben.“ Dies gilt für sämtliche Lebermetastasen oder primäre Lebertumoren. Am UniversitätsSpital Zürich werden vor allem Patienten in späten inoperablen Stadien und nach mehreren Linien Chemotherapie vorgestellt. In diesen Fällen muss eine umfassende internistisch-onkologische Beurteilung des Patienten erfolgen. Im Vordergrund stehen neben dem Performance Status des Patienten, die primär dominante Lokalisation des Tumors in der Leber, die zuletzt verabreichte Chemotherapie und deren Interferenz mit der SIR Therapie. Vor allem eine erhaltene Leberfunktion, besonders die Abwesenheit von Aszites(als Zeichen der fortgeschrittenen Leberinsuffizienz) sind wichtige Kriterien. Weitere wichtige Zeichen stellen erhöhtes Bilirubin (> 1.5x der Norm), Gerinnung, Transaminasen, sowie eine Thrombozytopenie dar. Die Indikation ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Nach erfolgter internistisch/onkologischer Beurteilung muss der Patient mit dem interventionell/radio-

TAB. 1 Indikation/ Kontraindikation zur SIR Therapie

Indikation	Kontraindikationen
Inoperable, chemotherapie-refraktäre Lebertumoren, bei welchen andere lokal-ablative Verfahren nicht möglich sind oder keine Wirkung gezeigt haben.	Bereits eine externe Strahlentherapie der Leber erhalten (gilt nicht für Stereotaxie)
	Aszites oder klinisches Leberversagen
	Abnormale synthetische und exkretorische Leberfunktionstests (ASAT, ALAT 5x über Norm, Bilirubin >35 µmol/l)
	Hepatopulmonaler Shunt von über 20% in der Tc99mMAASzintigraphie
	Reflux in Magen, Pankreas oder Darm in der Tc99mMAASzintigraphie
	Dominante extrahepatische Krankheit

logisch arbeitenden Kollegen besprochen werden, um alternative Behandlungen der intrahepatischen Tumore, wie z.B. einer TACE beim HCC oder einer RFA bei kleineren Läsionen zu besprechen. Falls ein Patient vor Erhalt einer Systemtherapie zur SIR Therapie vorgestellt wird, muss die Situation eines chemorefraktären Tumors durch einen Onkologen evaluiert werden.

Ablauf

Nach Besprechung des Eingriffs mit dem Patienten erfolgt eine Anmeldung zur SIR Therapie Vorbereitung. Diese Vorbereitung dient vor allem der angiographischen Planung der Therapie, z.B. dem Erkennen von anatomischen Normvarianten, als auch dem interventionellen Verschluss lebernaher Arterien („Coiling“), welche z.B. den Zwölffingerdarm oder den Magen versorgen (Abb. 3a). Es müssen v.a. der Abgang der A. gastrica dextra sowie der A. gastroduodenalis gesucht und bei Bedarf gecoilt werden. Bei z.B. sehr selektiver SIR Therapie in einem Lebersegment kann dieser Schritt nach Identifikation der Abgänge allenfalls bei erfahrenen Teams ausgelassen werden. Es erfolgt daraufhin eine Injektion von 180 MBq Tc99m Makroalbuminen, identisch zur Lungenperfusionszintigraphie (Abb. 3b), in die Leberarterie, um einen Shunt in die Lungen als auch eine Migration der Partikel in den Magen und den Zwölffingerdarm auszuschliessen. Ein Shunt in die Lungen tritt v.a. bei Tumorthromben in den grossen Gefässen oder Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auf (Abb. 3c). Die Perfusionszintigraphie der Leber umfasst mindestens eine planare Ansicht der Leber und der Lunge mit berechneter Shuntfraktion. Falls der Shunt in die Lunge > 10% beträgt, muss eine Dosisreduktion stattfinden, falls der Lungenshunt jedoch > 20% beträgt, darf keine SIR Therapie durchgeführt werden, da sich sonst zuviel Strahlung mit entsprechender Pneumonitis in der Lunge befinden würde. Erst nach diesen angiographischen und szintigraphischen Vorbereitungen ist der Patient bereit für eine SIR Therapie und die Y-90 basierte Therapie kann geplant werden. Dieser erste angiographische Eingriff erfolgt ambulant circa sieben bis 10 Tage vor dem therapeutischen Eingriff.

Für die SIR Therapie können grundsätzlich zwei verschiedene Produkte verwendet werden. Einerseits die Harzmikrosphären von SIRTEX (Sirtex Medical Limited, North Sydney, Australia) oder die Glasmikrosphären der Firma BTG (BTG International Ltd, London, UK). Beide Produkte basieren auf lokaler Strahlung durch Y-90, welche über den arteriellen Blutfluss direkt in den Tumor eingebracht werden. Die Dosisberechnung der Y-90 basierten Strahlung wird in einem Modell nach Körperoberfläche und Lebervolumetrie berechnet (BSA Modell). Ein anderes Modell verwendet die dosimetrischen Daten der szintigraphischen Vormessung und berechnet somit die zu erwartende Strahlung in Tumoren und Leber (Dosimetrisches Modell). Beide Verfahren finden Anwendung, in den grossen internationalen Studien wird jedoch vor allem das einfachere BSA Modell angewendet. Erst jetzt wird der Patient für die eigentliche SIR Therapie aufgebildet. In den meisten Fällen erfolgt auch diese Therapie in einem ambulanten Setting. Ausnahmen stellen hier sehr grosse Tumoren oder seltene funktionell stark aktive Tumoren dar, die unter der Therapie allenfalls eine Freisetzung der Hormone bewirken würden. Die Applikation der Y-90 Sphären erfolgt erneut in einem speziell gekennzeichneten und durch das Bundesamt für Gesundheit freigegebenen Angiographieraum unter entsprechenden Sicherheitsmassnahmen, um eine Verschlep-

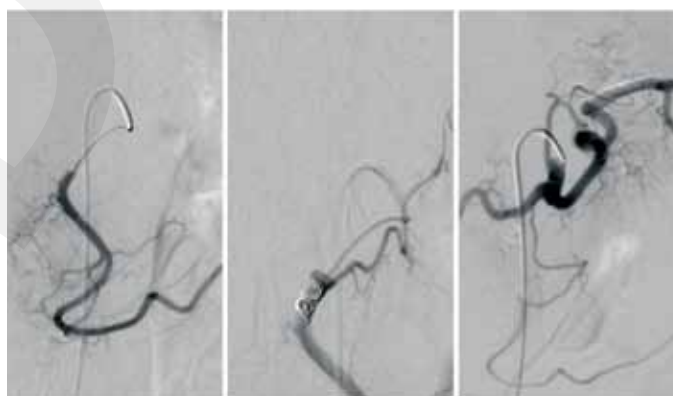
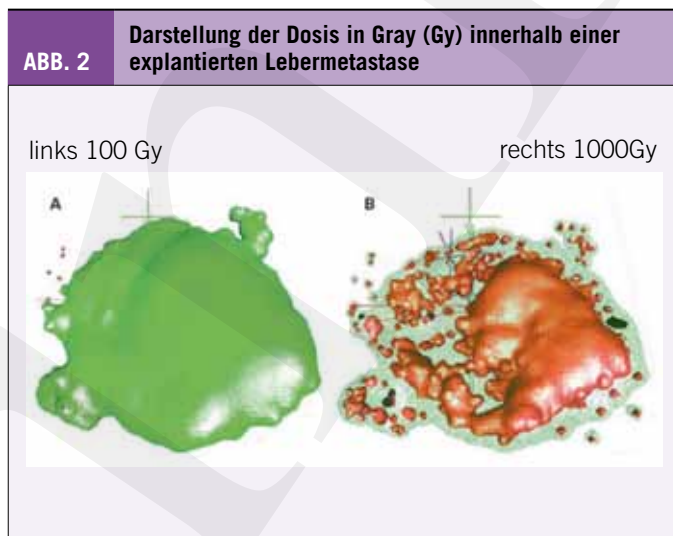


Abb. 3a: Coiling der A. Gastroduodenalis

fung der Radioaktivität auszuschliessen. Entsprechende Messungen müssen nach Abschluss der Therapie durch einen Mitarbeiter des Strahlenschutzes vorgenommen werden. Nach Abschluss der Therapie erfolgt ein Bremsstrahlungs Scan, um die Position der Y-90 Sphären zu überprüfen (Abb. 3d). Der Patient wird nach der üblichen ambulanten Beobachtungszeit von normalerweise fünf Stunden nach Hause entlassen. Die Nachkontrollen erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Zuweiser meistens lokal.

Mögliche Nebenwirkungen

Die SIR Therapie ist generell in erfahrenen Händen sehr nebenwirkungsarm. Häufig treten leichtes Fieber, Kapselschmerzen, Nausea und Müdigkeit über wenige Tage auf. Seltene, aber zwingend zu besprechende Komplikationen, sind vor allem Migratio-

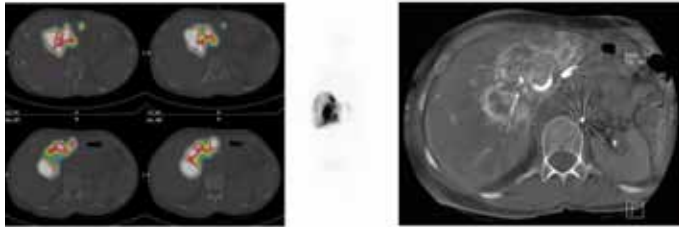


Abb. 3b: Tcnetium – 99 m MAA SPECT/CT (links) und Szintigraphie (Mitte) zur Kontrolle der Selektivität vor Behandlung mit Y90 – Mikrosphären. Rechts FD – CT zur Darstellung der Schnittbildanatomie

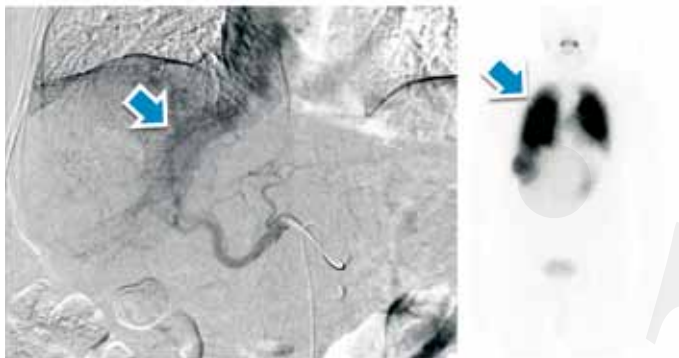


Abb. 3c: Shunt bei zirrotischer Leber (links) und Darstellung der migrierten MAA Partikel in die Lunge. Diese lösen sich nach wenigen Stunden wieder auf eine SIR Therapie kann in diesem Fall nicht durchgeführt werden.

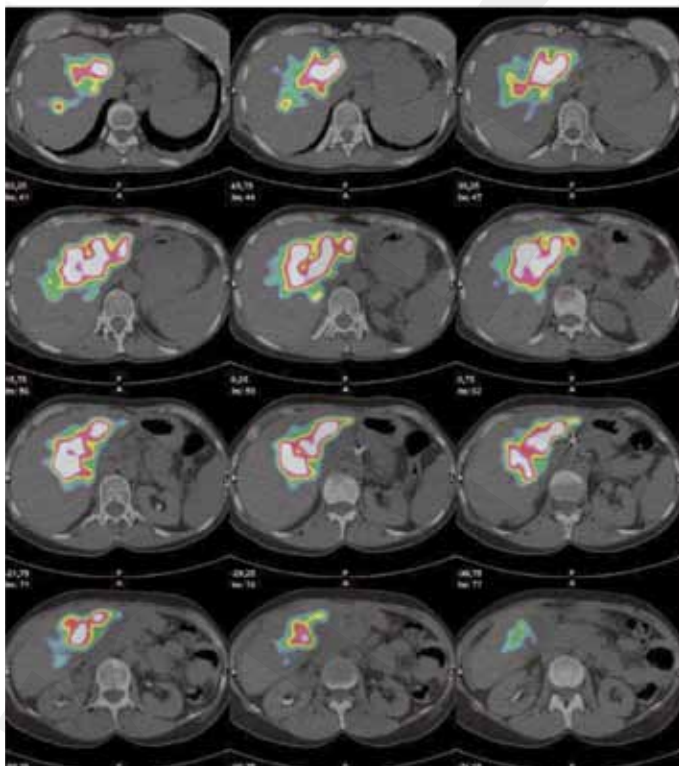


Abb. 3d: Bremsstrahlung Scan zur Darstellung der Y 90 Mikrosphären in der Leber

nen der Mikrosphären über gastrische oder duodenale Arterien in die entsprechenden Organe. Dies ist für den Patienten sehr unangenehm und führt zu lokalen Ulzerationen. Selten tritt eine Perfusionsstörung der Leber als Vorzeichen einer strahlungsinduzierten Lebererkrankung auf. Dies ist ein Notfall und muss im Team interdisziplinär mit einem Hepatologen besprochen werden.

Nachkontrollen

Die optimale Form der Nachkontrolle ist aktuell Gegenstand verschiedener Diskussionen. Wichtig ist, dass die radiologische Antwort auf eine SIR Therapie – oder Bestrahlung im generellen – langsamer ist als bei einer Chemotherapie. „Kommt Zeit, kommt Nekrose“. Hierbei spielen wahrscheinlich immunologische Prozesse eine besondere Rolle. In unserem Zentrum wird eine CT nach 3 Monaten empfohlen (Abb. 4). Bei Patienten mit limitierten Optionen oder hoher Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs empfehlen wir eine frühe CT Untersuchung, bereits nach einem Monat, um die frühe Implantation von neuen Metastasen auszuschließen.

Studiendaten

Die SIR Therapie hat aufgrund aktueller Studien ihren Platz besonders im Setting der chemorefraktären Tumore (Salvage). Die meisten Daten wurden hierbei für das Kolonkarzinom generiert. Eine Studie von Hendlitz et al. (1) zeigt in einer randomisierten Studie bei Salvage Patienten eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überleben von 2.1 auf 5.5 Monate für Patienten, welche SIRT versus eine klassische 5FU Therapie erhielten. Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine SIR Therapie bei Progression, so dass der Vorteil des Überlebens nicht Teil dieser Studie war. Eine Arbeit von der Gruppe um Seidensticker et al. illustriert im chemorefraktären Setting, eine hochsignifikante Verbesserung des Overall Survival von 3.5 auf 8.5 Monate bei Best Supportive Care (BSC) versus SIRT (2). Eine Studie von Bester et al. zeigt eine Verbesserung des Overall Survival von 6.6 auf 11.9 Monate bei BSC versus SIRT (3). Weitere zahlreiche Phase II Studien belegen im chemorefraktären Setting ein Überleben von 10.2 Monaten – 13.2 Monaten (4–7). Die SIR Therapie wurde in mehreren Studien in der frühen Therapielinie untersucht. In einer frühen Studie von Gray et al wurde die SIR Therapie randomisiert gegen die Intraarterielle Chemotherapie mit FUDR überprüft. Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der SIR Therapie mit einem Überleben von 15.9 versus 9.7 Monaten. Weitere Erstlinien-Studien überprüften vor allem die Kombinationen von SIRT zusammen mit FOLFOX ergaben bei sehr guter Verträglichkeit konsistent progressionsfreie Überlebenszeiten von 14.2 und 16.4 Monaten bei einer Ansprechrate um 90%. In einer Studie von Kosmider et al. ist das Gesamtüberleben von 37.8 Monaten dokumentiert (8–10). Eine aktuelle Studie, welche randomisiert prospektiv FOLFOX inkl. Antikörper gegen SIRT + FOLFOX (SIR-FLOX Trial; NCT00724503) vergleicht, ist fertig rekrutiert und wird demnächst veröffentlicht. Weitere identische Studien, v.a. der in England durchgeführte FOXFIRE Trial (NCT00724503), untersuchen die gleiche Fragestellung. Falls diese Studien positive Daten zum Gesamtüberleben zeigen sollten, müssten die Richtlinien zur Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzioms neu überarbeitet werden.

Weitere offene Studien untersuchen randomisiert die Wertigkeit der SIR Therapie in Konsolidation (SIR-step Study) und in der zweiten Linie nach Progression bei Patienten mit KRAS Mutation (SIR-KRAS Study).

Patienten mit HCC sind eine sehr spezifische Population. Insbesondere die häufig zugrundeliegende Leberzirrhose ist für das Überleben der Patienten mindestens sowie wichtig wie die Krebserkrankung selbst. Konsistente Daten für lokale Therapie als auch für Systemtherapie mit Nexavar wurden vor allem in frühen Zirrhose Stadien (Child A) erhoben. In fortgeschrittenen Zirrhose Stadien (Child B/C) muss über jegliche Therapie sehr individuell und mit grosser Zurückhaltung entschieden werden, da die Lebererkrankung und nicht die Tumorerkrankung klinisch im Vordergrund steht.

In Child A Patienten wurden in einer Phase II Multizenter Studie insgesamt 325 Patienten untersucht. Es zeigt sich im Kollektiv der Child A Patienten ein Überleben von insgesamt 24 Monaten, wobei ähnlich der SHARP Studie sich die meisten Patienten in einem Barcelona C Stadium befanden (11). Weitere amerikanische Studien um Riad Salem zeigten ähnlich Ergebnisse für Glasmikrosphären. Diese Daten werden aktuell in mehreren randomisierten Phase III Studien gegen Sorafenib im asiatischen Raum (SIRveNIB, NCT01135056) oder in Frankreich (SARAH, NCT01482442) überprüft und haben bereits vollständig rekrutiert.

Ferner wird die Wertigkeit der SIR Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) untersucht. Aufgrund der sehr guten arteriellen Versorgung dieser Tumore sind NET mit Lebermetastasen eine sehr gute Indikation für eine SIR Therapie. Die grösste Studie von Kennedy et al. zeigte bei 148 Patienten eine Overall Response (ORR) von 63.2% sowie eine Rate an stabilen Patienten von 22.7%. Das publizierte mediane Überleben in dieser fortgeschrittenen Population betrug 70 Monate (12). Diese Daten

konnten durch weitere Studien mit Patienten mit neuroendokrinen Tumoren validiert werden (13–16).

In unserem Spital ist die SIR Therapie häufig bei Patientinnen mit Mammakarzinom indiziert. Eine Studie von Jakobs et al. zeigt ein mittleres Überleben von Patientinnen in der Salvage Situation von 11.7 Monaten bei einer ORR von über 60% (17). Phase II Daten belegen die Wirksamkeit in vielen weiteren Tumorentitäten. Viele prospektive Studien werden aktuell durchgeführt und in den nächsten Jahren publiziert werden.

Prof. Dr. med. Niklaus Schaefer

Medizinische Onkologie & Nuklearmedizin
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 8063 Zürich
 niklaus.schaefer@usz.ch

Literatur:

1. Hendlisz A et al. J Clin Oncol 2010;28:3687–94
2. Seidensticker et al. Cardiovasc Interv Radiol 2012;35:1066-73
3. Bester et al. J Interv Radiol 2012;23:96–105
4. Jakobs et al. J Vasc Interv Radiol 2008;19:1187–95
5. Cianni et al. Cardiovasc Interv Radiol 2009;32:1179–86
6. Nace et al. Int J Surg Oncol 2011
7. Kennedy et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:412–25
8. Sharma et al. J Clin Oncol 2007;25:1099–106
9. Kosmider et al. J Vasc Interv Radiol 2011
10. Tie et al. ESMO, Ann Oncol 2010;21(Suppl 8): Abs. 698
11. Sangro B et al. Hepatology 2011; 54: 868–78
12. Kennedy et al. Am J Clin Oncol 2008;31:271–9
13. King et al. Cancer 2008;113:21–9
14. Saxena et al. Ann Surg 2010; 251:910–6
15. Cao et al. Br J Surg 2010;97:537–43
16. Rhee et al. Ann Surg 2008;247:1029–35
17. Jakobs TF et al. J Vasc Interv Radiol 2008;19:683–90

Take-Home Message

- ◆ Die SIR Therapie ist ein hochwirksames und in erfahrenen Händen sicheres Verfahren.
- ◆ Die Indikationsstellung erfolgt interdisziplinär unter Berücksichtigung der individuellen onkologischen Situation.
- ◆ In den nächsten Jahren werden Ergebnisse mehrerer prospektiver randomisierter Studien erwartet. Falls diese positive sein sollten, müsste das Kapitel der Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen oder primären Lebertumoren neu geschrieben werden.

Message à retenir

- ◆ La thérapie SIR est une procédure très efficace et sûre dans des mains expérimentées.
- ◆ L'indication est multidisciplinaire, en tenant compte de la situation individuelle oncologique.
- ◆ Dans les prochaines années, plusieurs études prospectives randomisées vont suivre. Si celles-ci seront positives, le chapitre traitant des patients avec des métastases hépatiques ou de tumeurs hépatiques primaires doit être réécrit.