



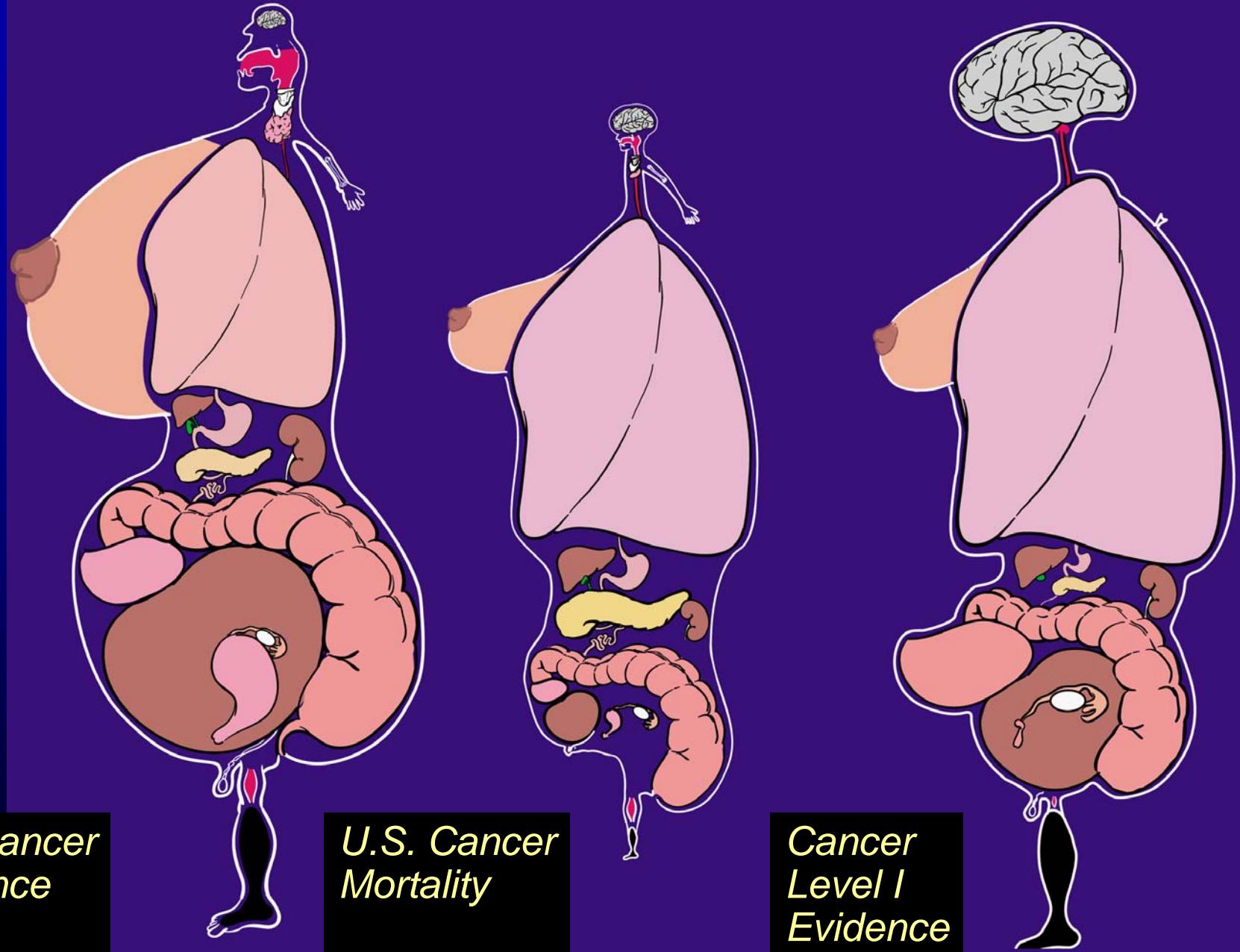
Konservative vs operative Therapieoptionen des Hepatozellulären Karzinoms

Thomas J. Vogl, S. Zangos, M. Mack, K. Eichler

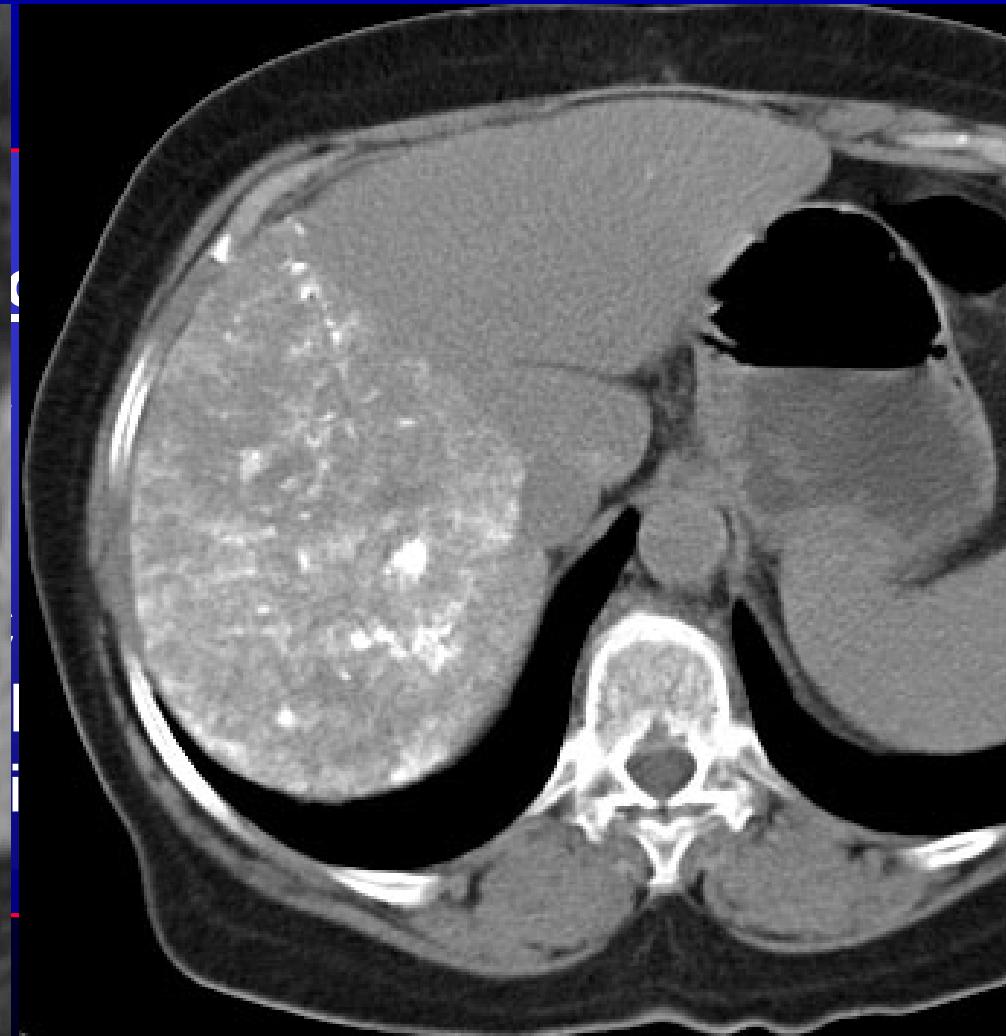
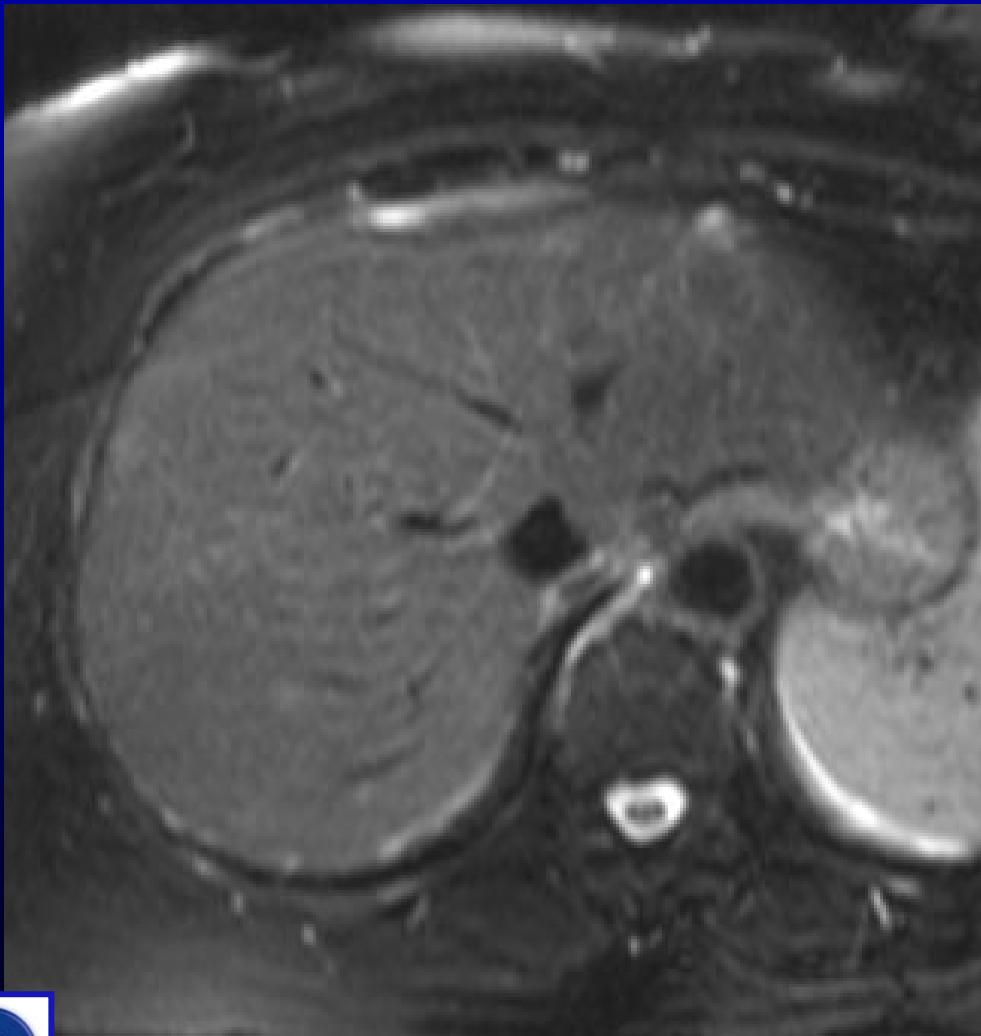
IDIR: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

The Onculus

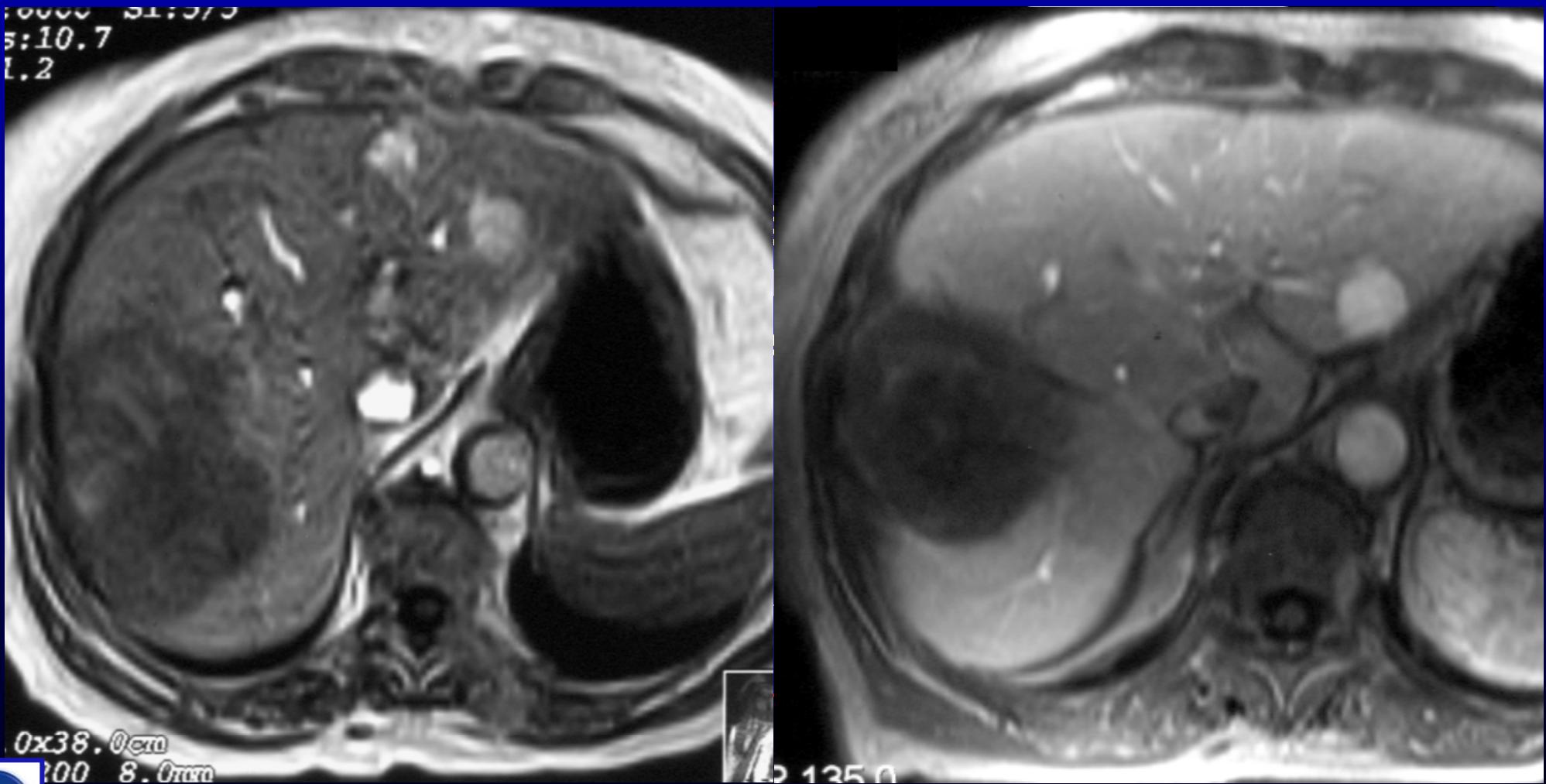


Hepatozelluläres Karzinom



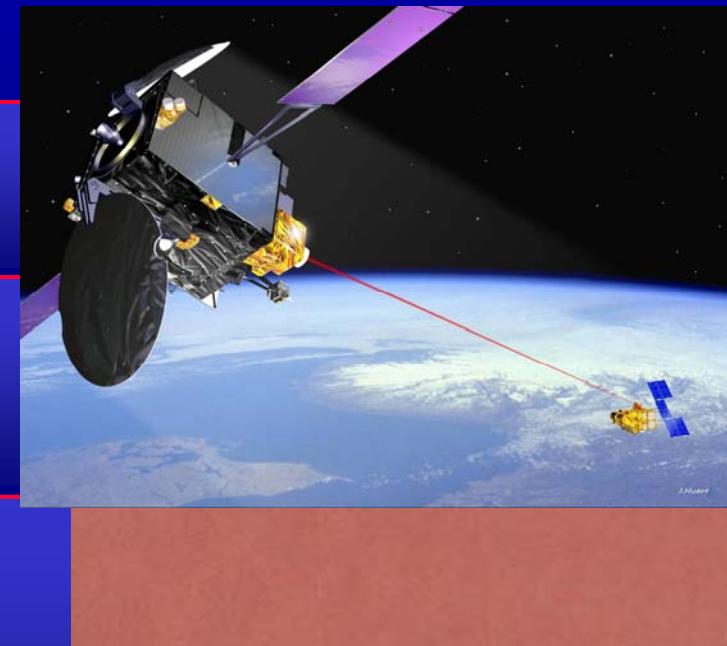
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Hepatozelluläres Karzinom



Minimalinvasive Therapie des HCC

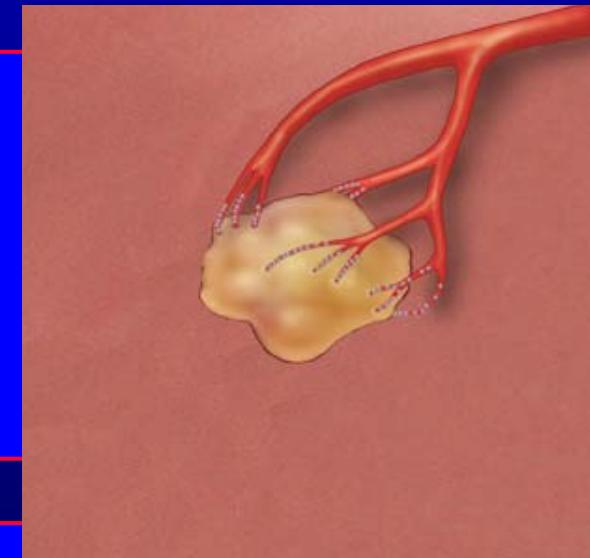
- **Onkologische Konzepte**
- **Intervention:**
 - Technik
 - Patientenmanagement
- **Indikationen:**
 - neoadjuvant
 - bridging
 - palliativ
 - symptomatisch
- **Neue Entwicklungen/Schlussfolgerung**



HCC: Palliatives Therapiekonzept

1. Symptomatische Therapie:

- Kapselschmerz
- Rezidivierende Tumorblutung
- Therapie bei Metastasen



2. Palliatives/potentiell kuratives Therapiekonzept:

- Lokale Tumorkontrolle
- Kontrolle von Satelliten
- Optimale Ergebnisse durch kombinierte Therapieverfahren

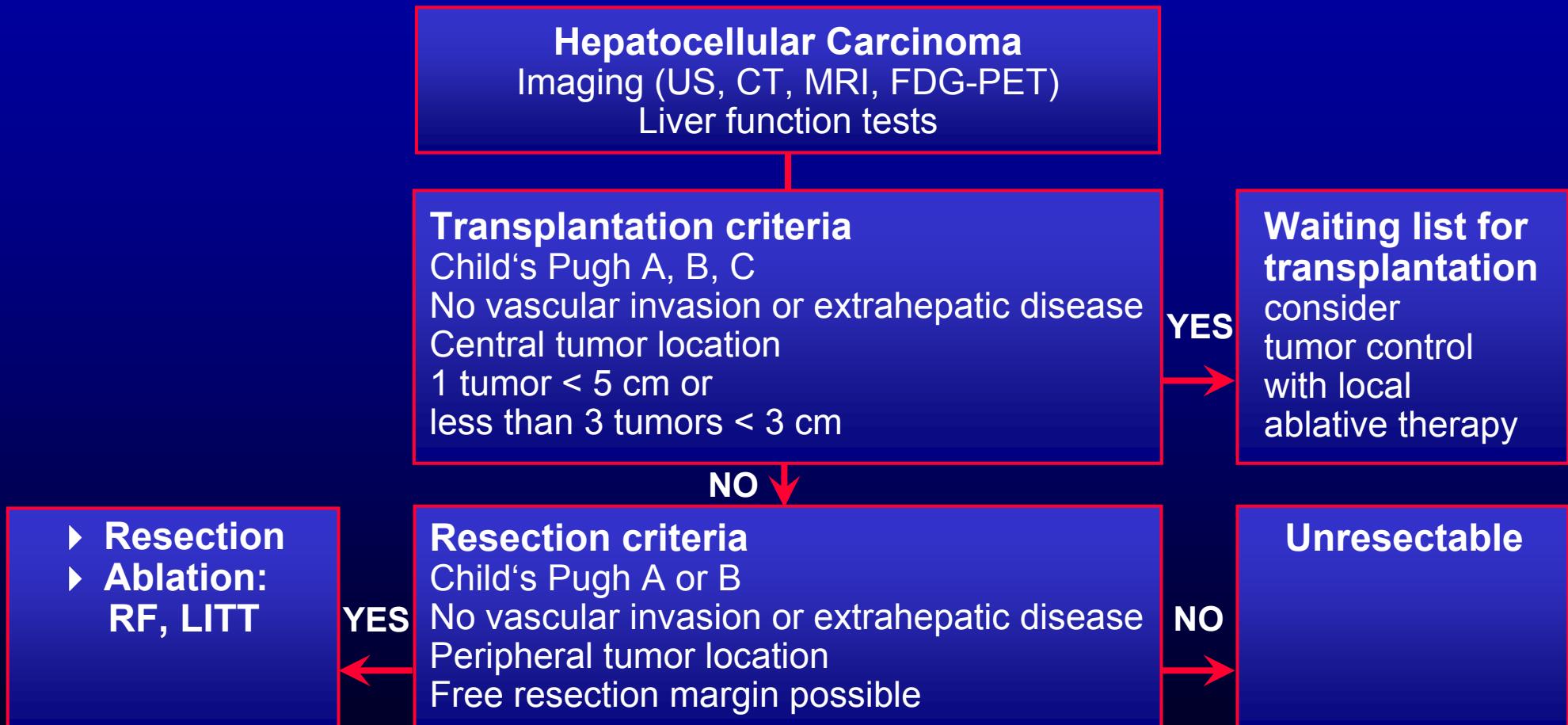


HCC: Therapieoptionen

| Therapieoption | Bewertung |
|---|--|
| <u>Chirurgisch:</u> Resektion Lebertransplantation | <i>Einiger kurativer Ansatz</i> - Kurativ für singuläre Herde < 3 cm bei guter Leberfunktion - Kurativ bei singulären Herden bis 5 cm oder bis zu 3 Herden < 3 cm |
| <u>Lokal-ablative:</u> Perkutane Äthanolinjektion (PEI) Radiofrequenzablation (RFA) | <i>Bei Kontraindikation für chirurgische Therapie</i> - Singuläre Herde bis 5 cm, bis zu drei Herde < 3 cm, wenn Lebertransplantation nicht möglich, auch wenn Leberfunktion eingeschränkt ist - Multiple Herde bis 5 cm, in Zukunft auch größer, auch bei eingeschränkter Leberfunktion - Momentan keine wesentlichen Vorteile gegenüber RFA |
| Kryotherapie/laserinduzierte interstitielle Thermotherapie Chemoembolisation (TACE) | - Reservemethode bei multiplen, großen Herden und eingeschränkter Leberfunktion (Überlebensvorteil nur bei guter Funktion) |



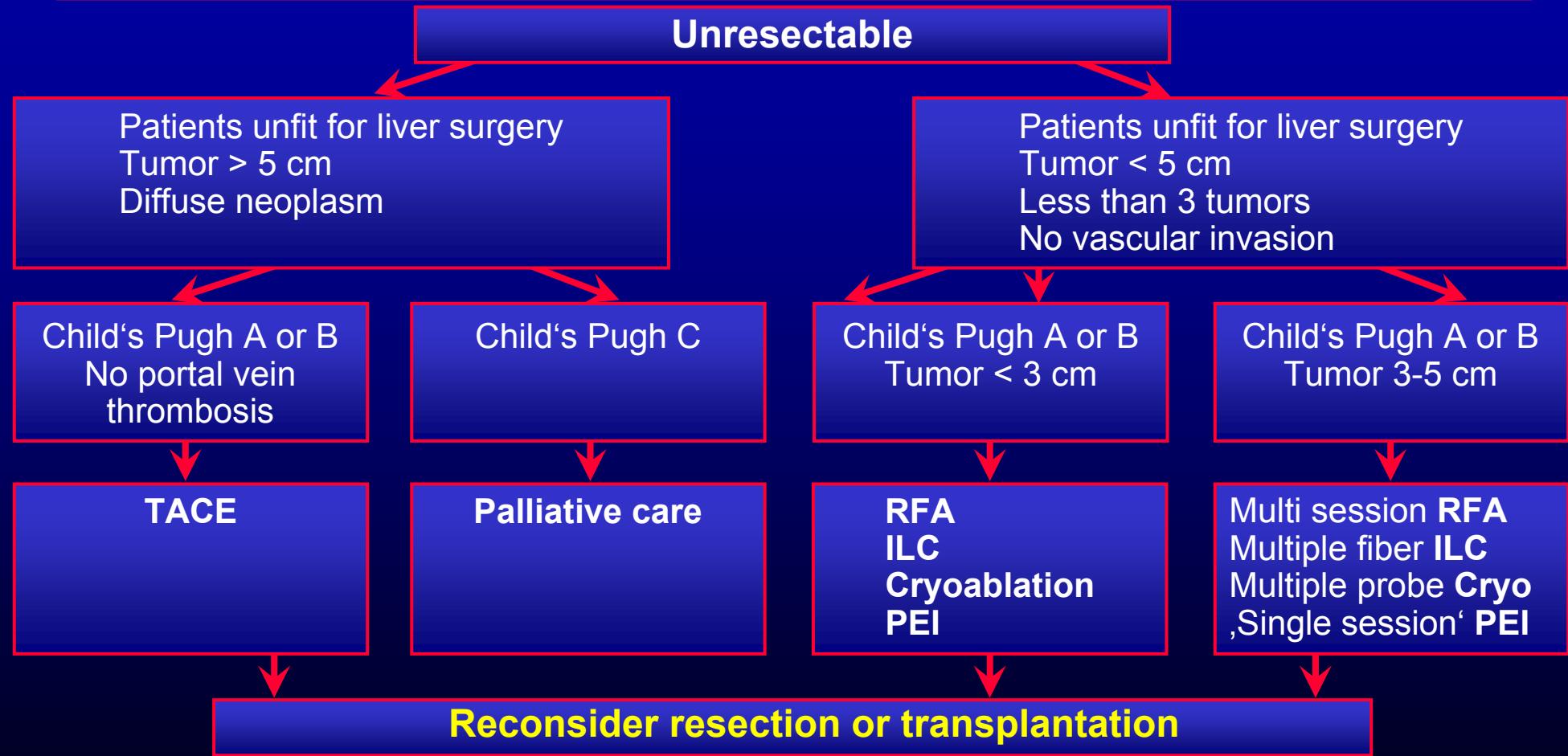
Algorithm for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma



Jansen MC et al, Eur J Surg Oncol 2005; 31(4):331-47



Algorithm for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma

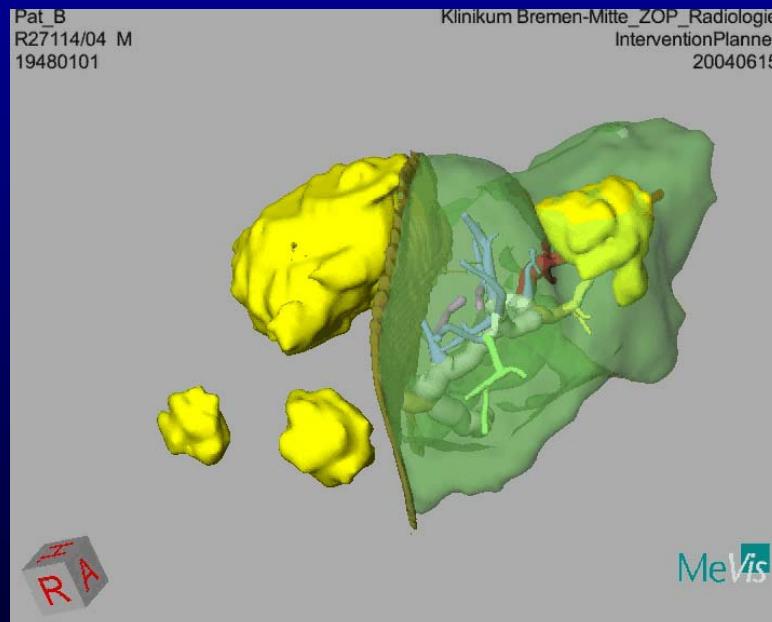


Jansen MC et al, Eur J Surg Oncol 2005; 31(4):331-47

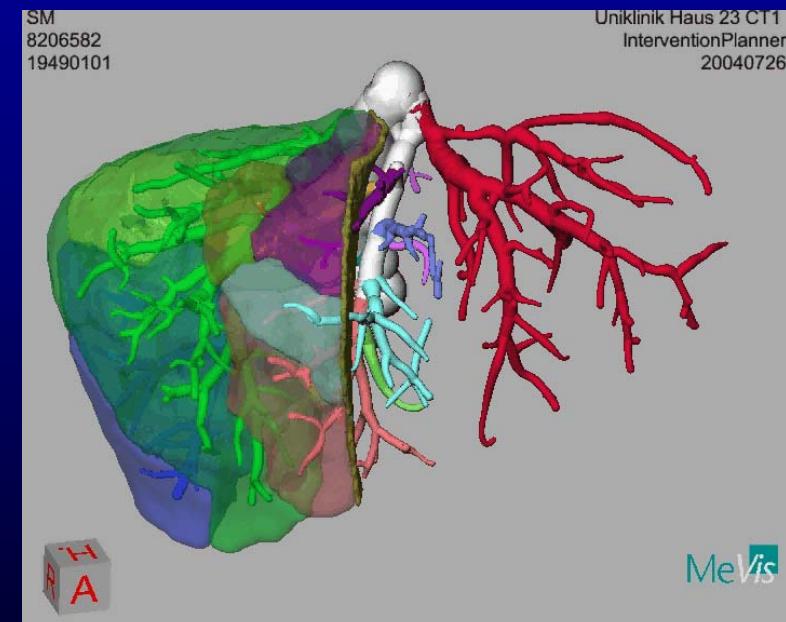
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Vorstellung einer 3D-Planung zur Planung der therapeutischen Strategie bei multifokalem HCC

Tumorvolumina



Vaskuläre Leitstrukturen



Regionale Chemotherapie der Leber: Konzepte

1. Transarterielle Embolisation (TAE)
2. Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
3. Regionale arterielle Chemoperfusion (RCP)
 - Perkutaner Katheter
 - Perkutaner i.a. Port (RP)
- (4. Portale Chemoperfusion)
5. Yttrium-90 Radiochboroembolisation



Ziele der TACE

- Optimierung und Erhöhung der Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie
- Geringe systemische Nebenwirkungsrate
- Gute Lebensqualität
- Verlängerung des Überlebens
- Überführung einer primären Inoperabilität in eine operable Situation



Prinzip der Chemoembolisation

- Embolisation der Leberarterien:
 - ▶ Ischämische Tumornekrosen
 - ▶ Schonung des normalen Lebergewebes
- Kombination der arteriellen Okklusion und der lokalen Zytostatikatherapie:
 - ▶ Partielle Wirkungsverstärkung der Chemo-therapeutika bei Hypoxie
 - ▶ Erhöhte Zytostatikaextraktion bei langsamer Leberpassage



Zöliakographie



- Sondierung des Truncus coeliacus mittels Sidewinder- oder Cobrakatheter (ventraler Abgang in Höhe Th12- LWK1)
- Übersichtsuntersuchung vor selektiver Gefäßsondierung
- Aufteilung in 3 große Äste:
 - A. hepatica communis
 - A. lienalis
 - A. gastrica sinistra
- KM-Menge: 20 - 30 ml
- Flow: 5 - 8 ml/s
- Bildfrequenz: 1/s

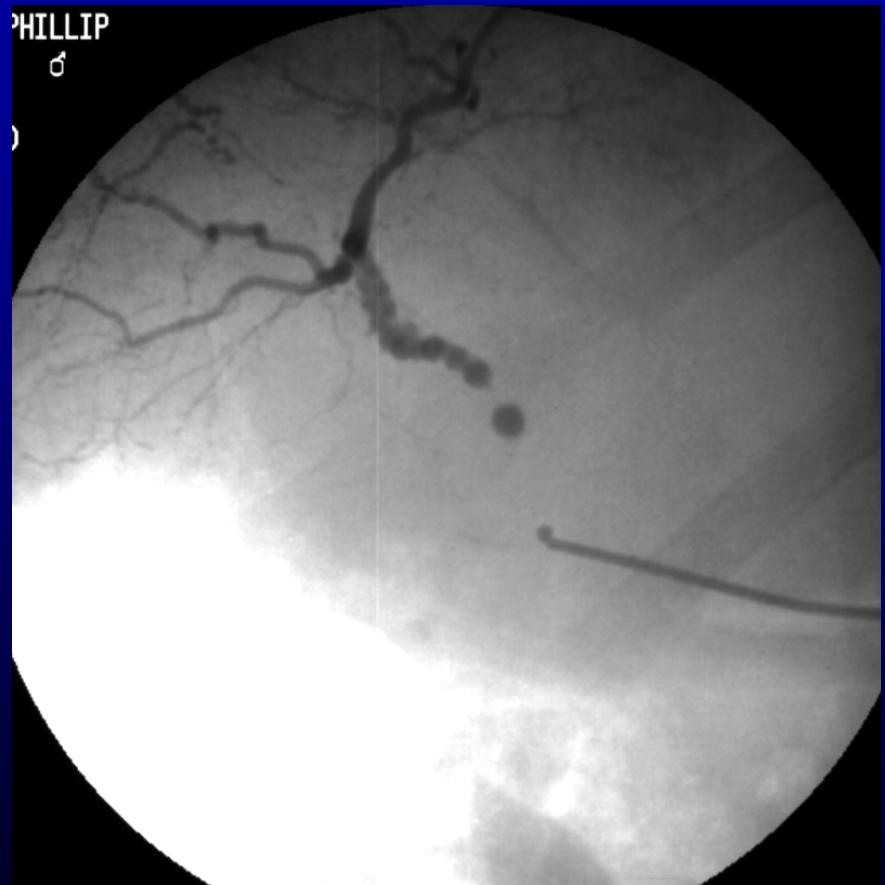


Chemoocclusion: Steigerung der therapeutischen Effizienz

- Reduktion des arteriellen Flows führt umgekehrt proportional zur Erhöhung des Effizienzfaktors E
- Permanentocclusion: Polyvinylschaum, Ivalon 150-590 µm Partikelgröße
- Kurzzeitocclusion: Stärkemikrosphären, DSM Spherex, $45 \pm 7 \mu\text{m}$, $T^{1/2} = 25 \text{ min}$
Gelatine, Gelfoam,
 $10-50 \mu\text{m}$, $T^{1/2} = 100 \text{ min}$
Fettsäureäthylester, Lipiodol
 $10-150 \mu\text{m}$



Instillation des Embolisates



- Flussgesteuerte Instillation der Zytostatikum-Lipiodol-Emulsion
 - ⇒ Schonung des Abganges:
 - A. cystica
 - A. gastroduodenalis
 - ⇒ Ausschluß einer a.v.-Verbindung
- Okklusion der kleinen Arterien mit Spherex (maximal: 450 mg)



TACE: Kontraindikationen

- Operabilität der Tumoren
- Tumorbefall der Leber > 75%
- Karnofsky-Index ≤ 50
- Floride Infektionen
- Myelodepression:
 - Leukozyten $< 2.000/\mu\text{l}$
 - Thrombozyten $< 40.000/\mu\text{l}$



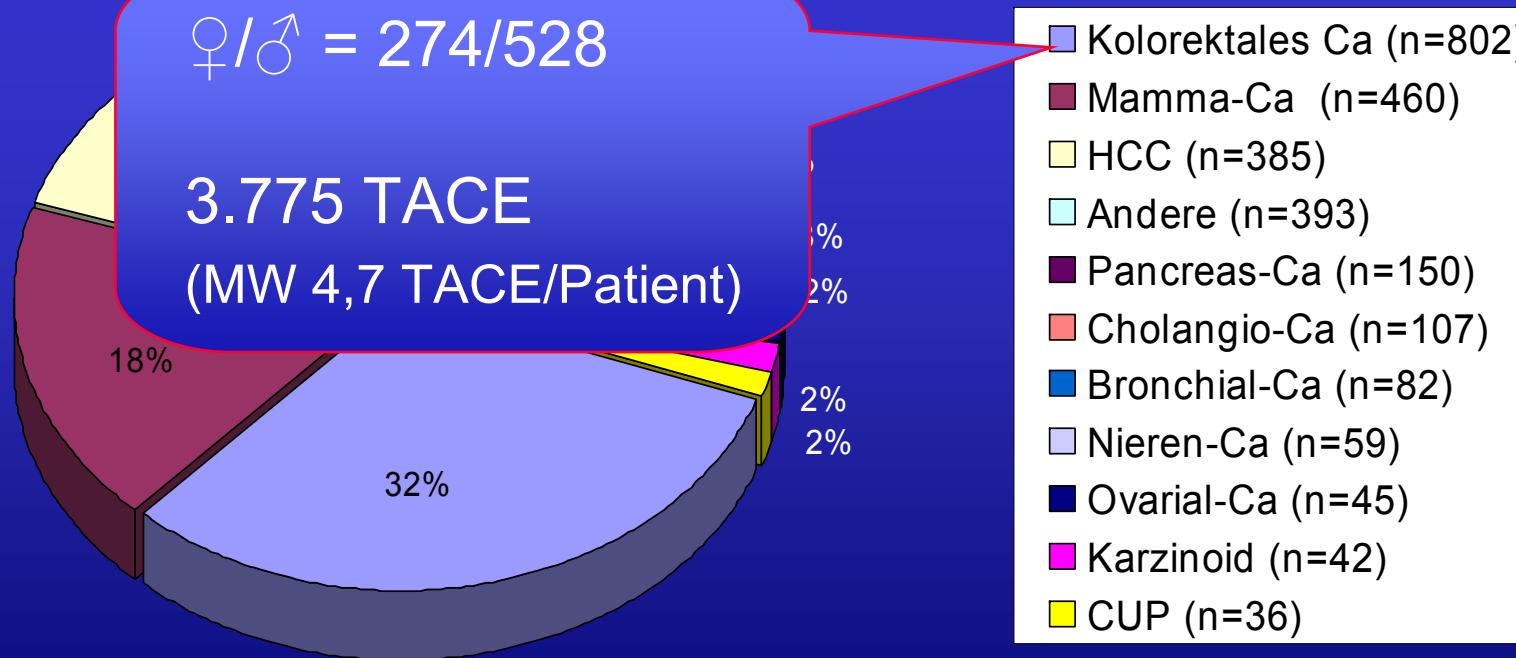
Patientenmanagement post TACE

- Überwachungszeitraum: 6 Stunden
- Kontroll-MRT nach 6 Stunden:
 - Größenentwicklung der Metastasen
- Kontroll-CT nach 24 Stunden:
 - Lipiodolbelegung/Embolisatverschleppung
- 3 Zyklen:
 - Wiederholung alle 4 Wochen

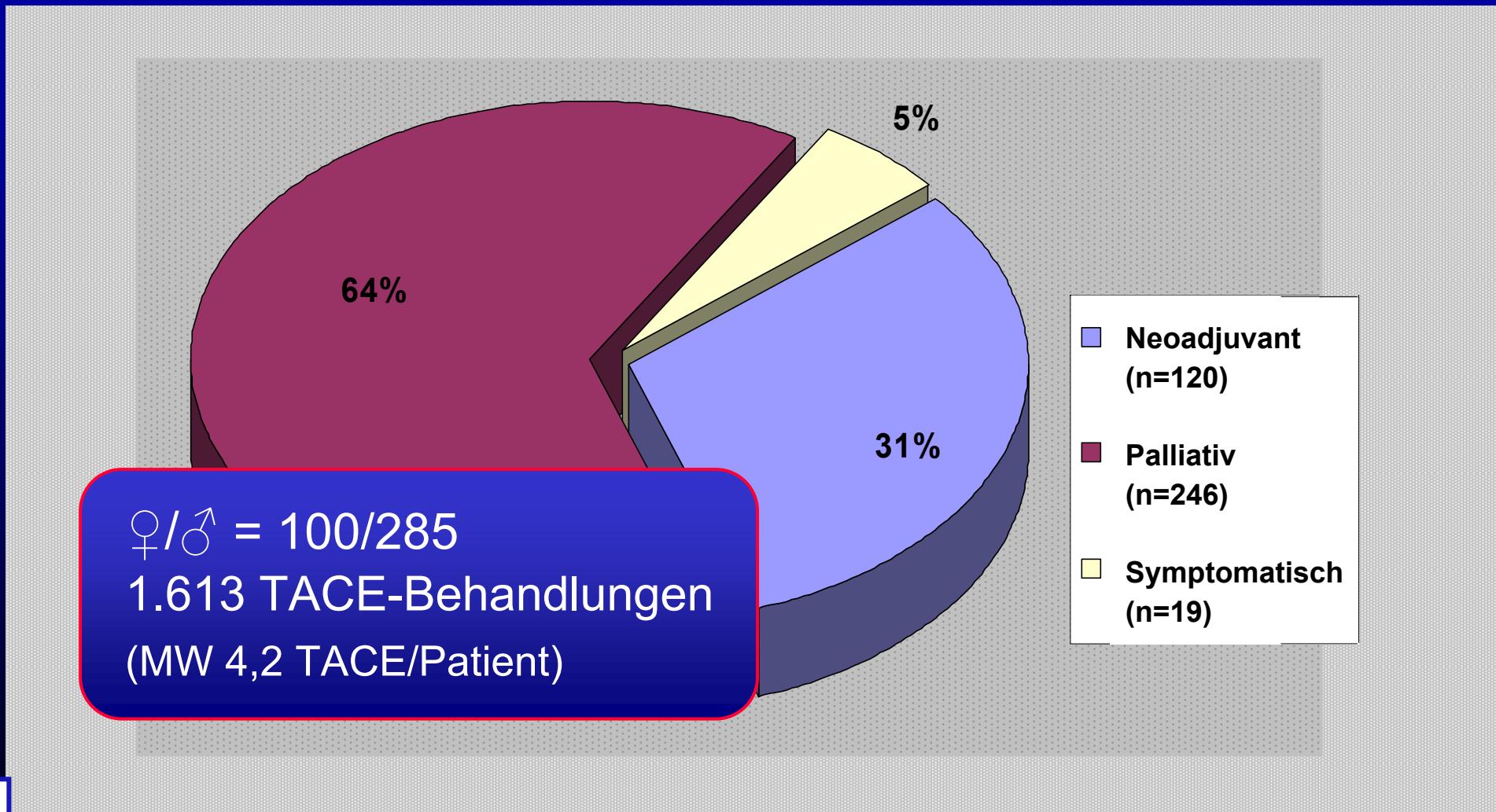


TACE: Patienten (n=2.551)

10.951 TACE-Behandlungen (MW: 4,3 TACE/Patient)



HCC – TACE: Indikationsstellung



HCC: Indikationen zur TACE

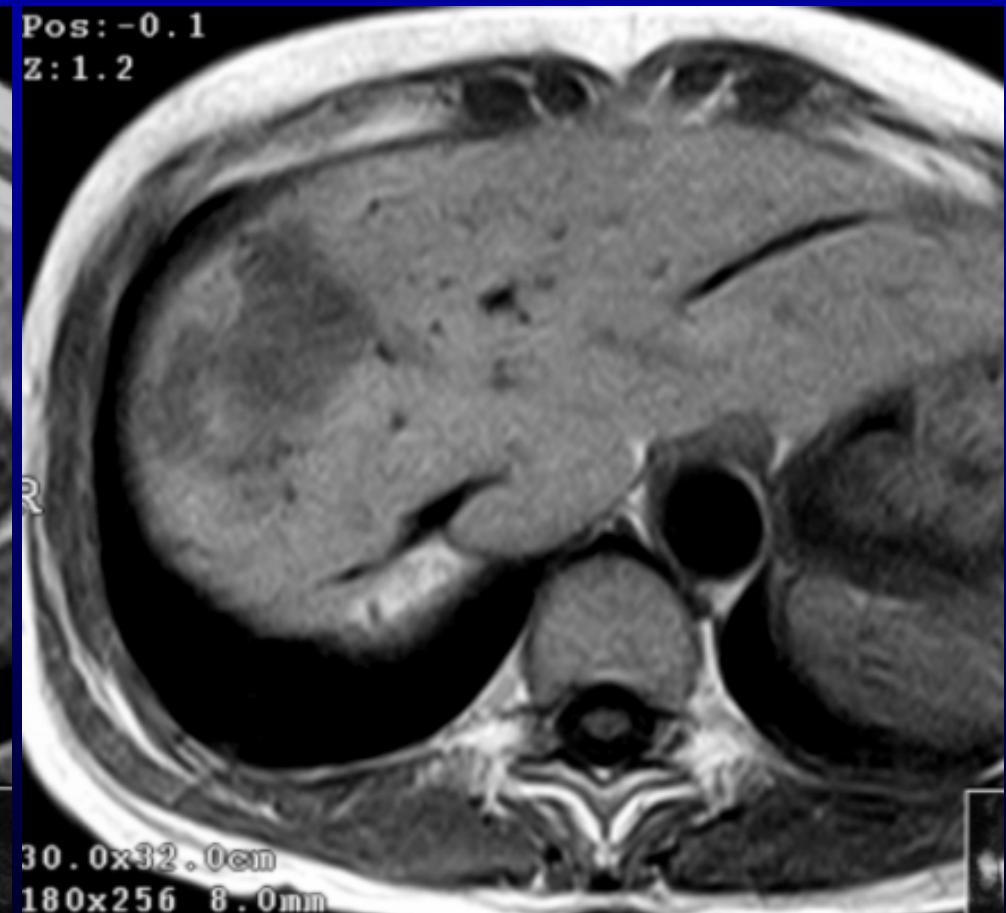
| | Primäre lokale Tumorkontrollrate | 5-Jahres- Überlebensrate |
|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| I. Palliativ | 15-60% | 8-43% |
| II. Kurativ | 18-63% | 18-63% |
| III. Neoadjuvant | | |
| a) vor Ablation (RFA/LITT) | 82% | 54% |
| b) vor PEI | | |
| c) vor Resektion | 70% | 27-72% |
| d) vor Transplantation | 55-86% | 54-93% |
| IV. Symptomatisch | | |



HCC: Palliative TACE



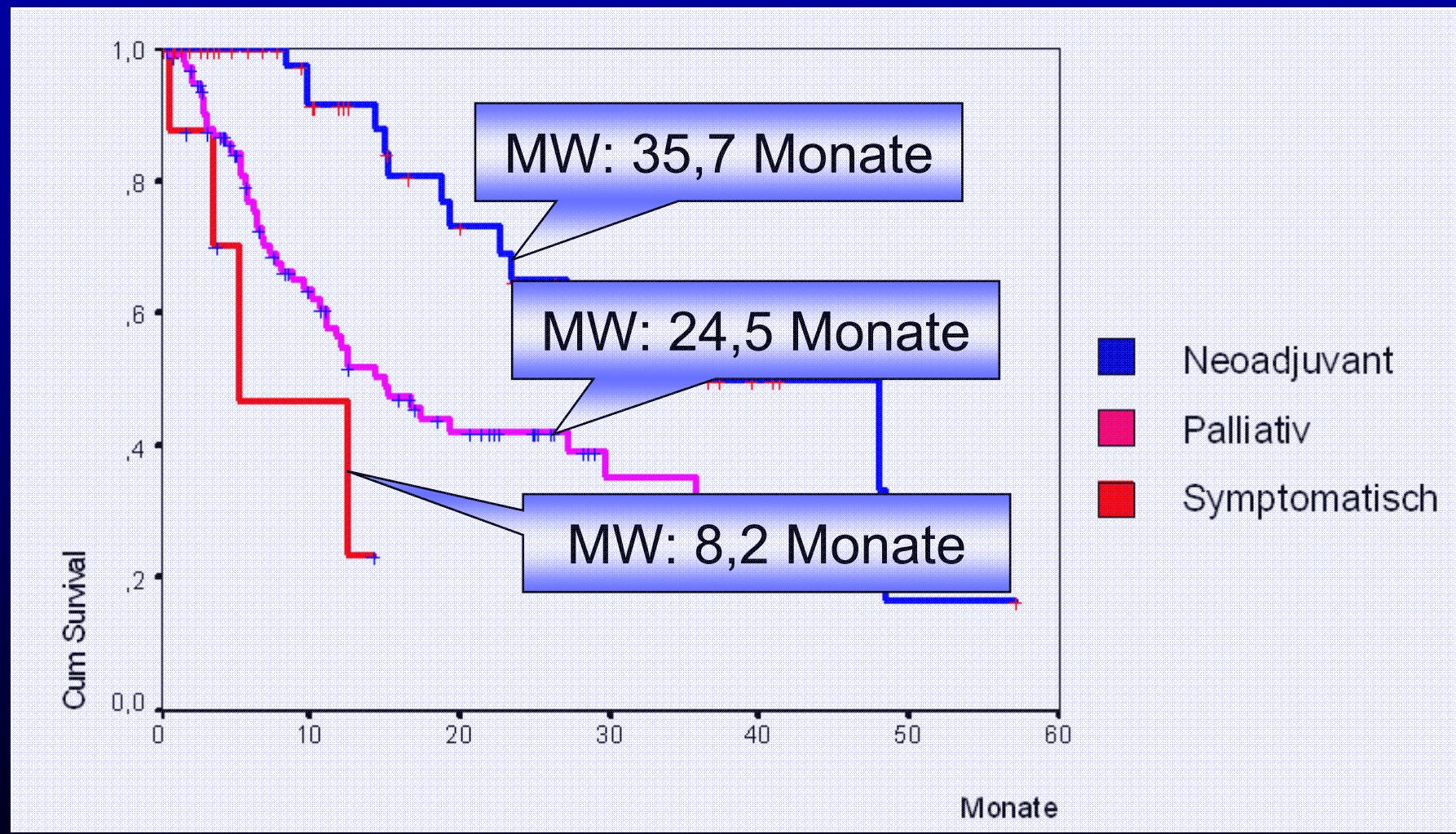
Prä-TACE



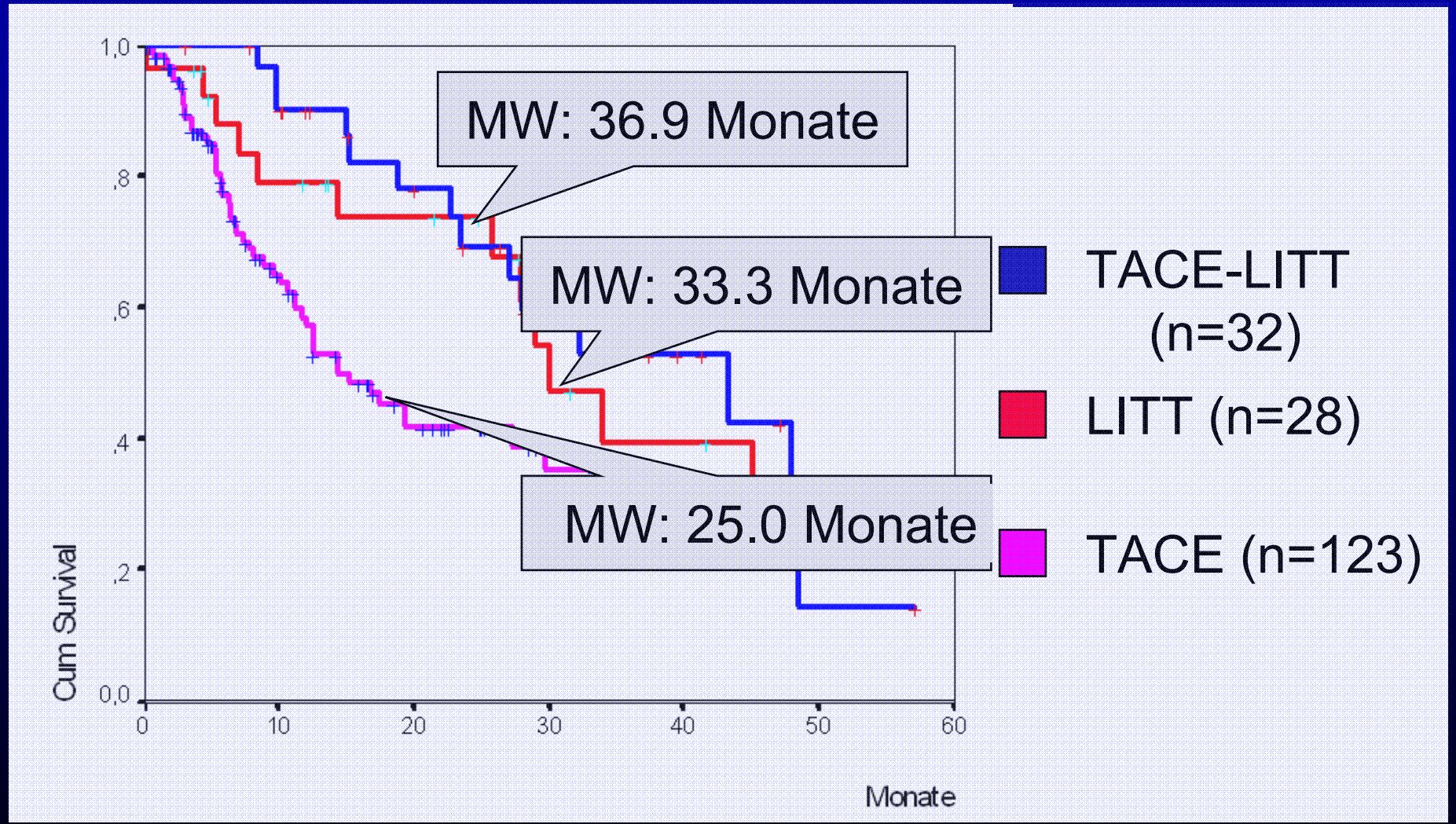
4. TACE



Überleben: TACE-Indikation



Überleben: Vergleich der Therapie



TACE bei HCC: I. Palliative Indikationsstellung

- **Kriterien:**
 - ▶ Keine Resekabilität
 - ▶ Keine Ablation
 - ▶ Keine Transplantation

- **Ergebnisse:**
 - ▶ Überlebensraten
 - Palliative Therapie > symptomatische Therapie
 - Lokales Therapieansprechen: 28-53%
 - 1-J-ÜR 85%
 - 2-J-ÜR 38,6%
 - 3-J-ÜR 18,1%



TACE bei HCC: III. Kurative Indikationsstellung

Abbruch der Studie wegen
Überlebensvorteil bei TACE

| | Embo | Kontrolle | TACE |
|---------------------|------|-----------|------|
| 1-Jahres-Überleben: | 75% | 63% | 82% |
| 2-Jahres-Überleben: | 50% | 27% | 63% |

Llovet et al, Lancet 2002; 359:1734-39



TACE bei HCC: III. Neoadjuvante Indikationsstellung

• IIIa. Vor Ablation - RFA:

- ▶ Ischämie ↑
- ▶ Hypoxie ↑
- ▶ Nekrose ↑
- ▶ Nachteil: erschwerete Bildgebung durch Lipiodolspeicherung
- ▶ Complete response: HCC \leq 50 mm – 84-90%
HCC > 50 mm – \leq 64%
- ▶ Intrahepatische Rezidivrate: 1 Jahr: 15%
2 Jahre: 43%



TACE bei HCC: III. Neoadjuvante Indikationsstellung

- IIIa. Vor Ablation - LITT:

- ▶ Complete Response: 66,7%
- ▶ Survival rate: 36 Monate

- IIIb. Vor PEI:

- ▶ Komplette Tumornekrose ↑
- ▶ Vitale Restzellen ↓

1 J-Überleben: 79 – 100%

TACE + PEI: 92% (Bartolozzi)

2 J-Überleben: 39% (Lubienski)



Large-sized HCC: A Neoadjuvant Treatment Protocol with Repetitive Transarterial Chemoembolization before MR-guided LITT

- Results: repeated TACE:
 - reduction in tumor size: n = 32 pat. (66.7%)
 - stable disease: n = 12 pat.
 - progression: n = 4 pat.
- MR-guided LITT: n = 32 pat.
(1 to 4 treatments, mean: 1.9 per patient)
 - median survival after 1st treatment: 36.0 months
- Conclusion: neoadjuvant TACE appears to be an effective treatment of large-sized HCC, which extends the indication for MR-guided LITT.

Zangos S, Vogl T J, Eur Radiol 2006, Aug 8



TACE bei HCC:

III. Neoadjuvante Indikationsstellung

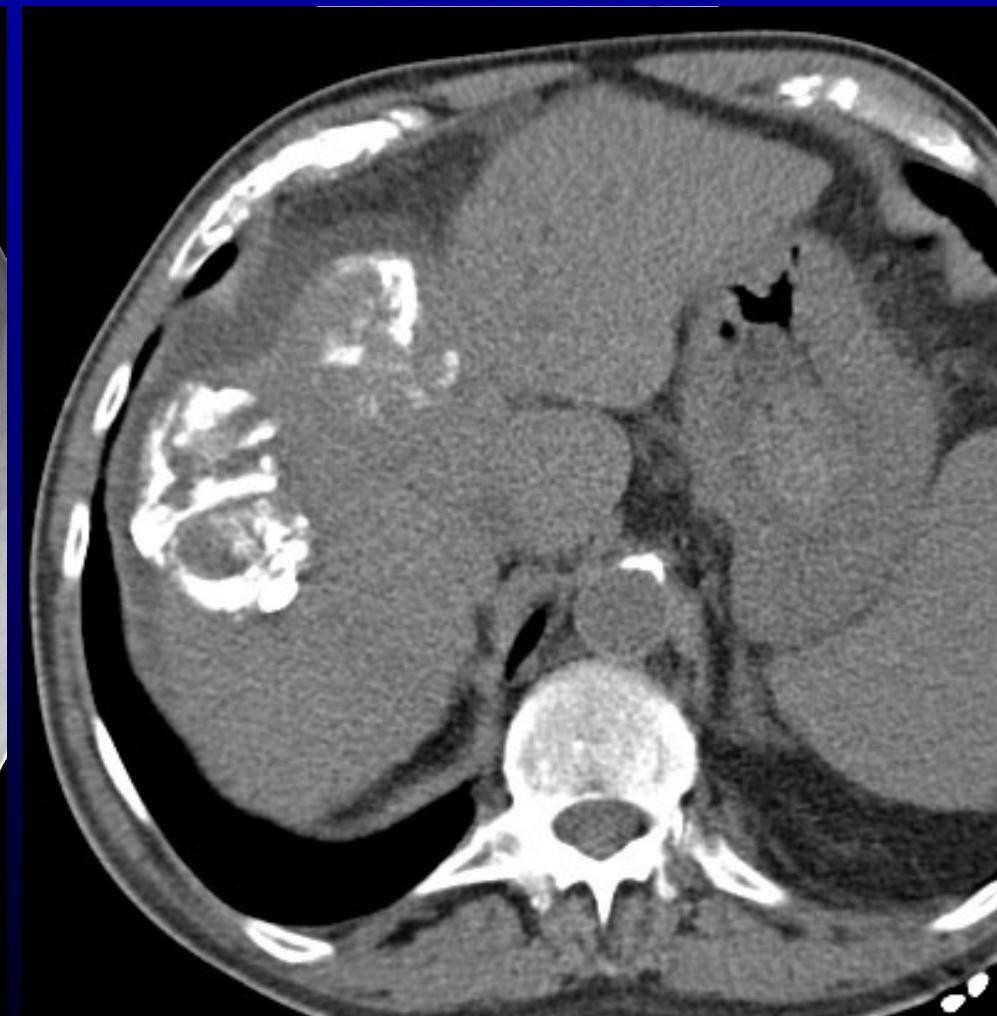
• IIId. TACE vor LTX:

- Einschlusskriterien:
(Milano)
1 HCC-Herd ≤ 5 cm
3 HCC-Herde ≤ 3 cm
- Ausschlusskriterien:
 \rightarrow Extrahepatische Metastasierung
 \rightarrow Infektion
 \rightarrow Manifeste Koagulopathie

- ▶ Rezidivfreies Überleben nach TACE+LTX:
 \rightarrow 54-71%
- ▶ Komplette Remission nach TACE im Explantat:
 \rightarrow 16-23%



TACE bei HCC: IV. Symptomatische Indikationsstellung



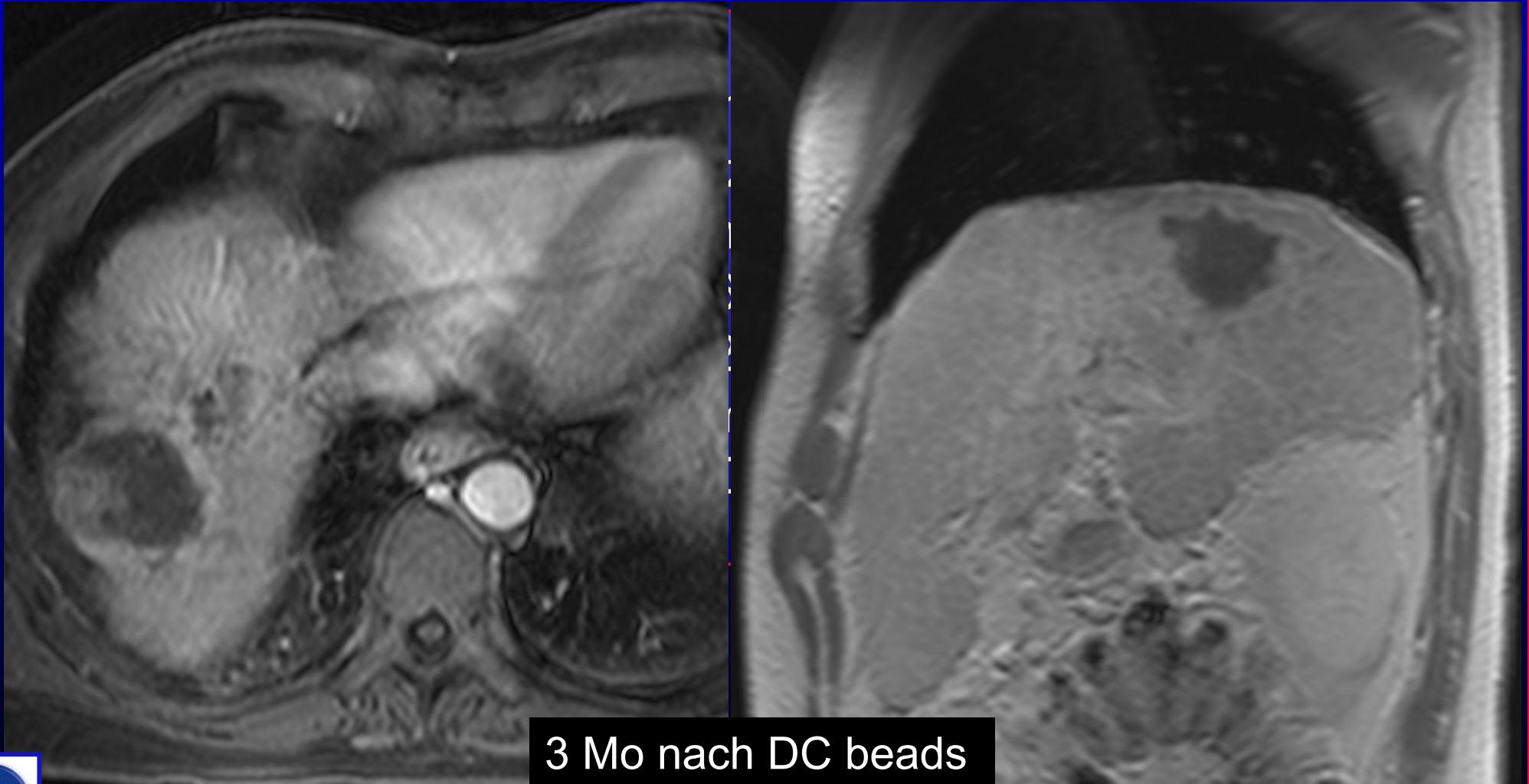
Prospective Randomised Study of Doxorubicin in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma by Drug-eluting Bead Embolisation: Precision V



- 16 europäische Zentren in Deutschland, Österreich, Frankreich und der Schweiz
- 200 Patienten (100/Arm)
- 10-15 Patienten pro Zentrum
- 3 Behandlungen in 6 Monaten
- Ziel: → Sicherheit und Wirksamkeit von DC Beads verglichen mit konventioneller TACE



HCC: Precision V



Tumorablation: Philosophie

I. Gezielte Tumorbehandlung



II. Umschriebene Nekrosebildung

III. Steuerbare Nekroseausdehnung

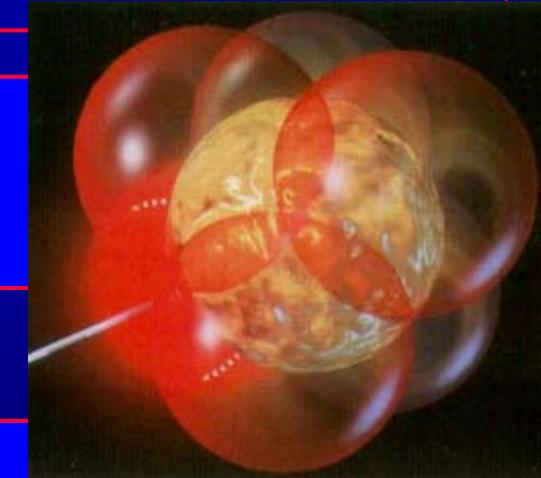
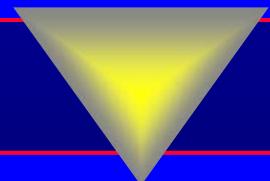
IV. Wiederholbar



Ablation : Tierexperimentelle Daten



Ergebnis:
Ablation vs. Resektion



Tumorablation (LITT)
verzögert und vermindert

- Residuelles intrahepatitisches Tumorwachstum
- Makroskopische peritoneale Tumorzellaussaat

Isbert, Gemer et al, British Journal of Surgery 2002; 89:1252-1259



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Hepatocellular Carcinoma

Long-term Survival Outcomes of Patients with Early-Stage HCC
Receiving Potentially Curative Treatment: Results from Western Series

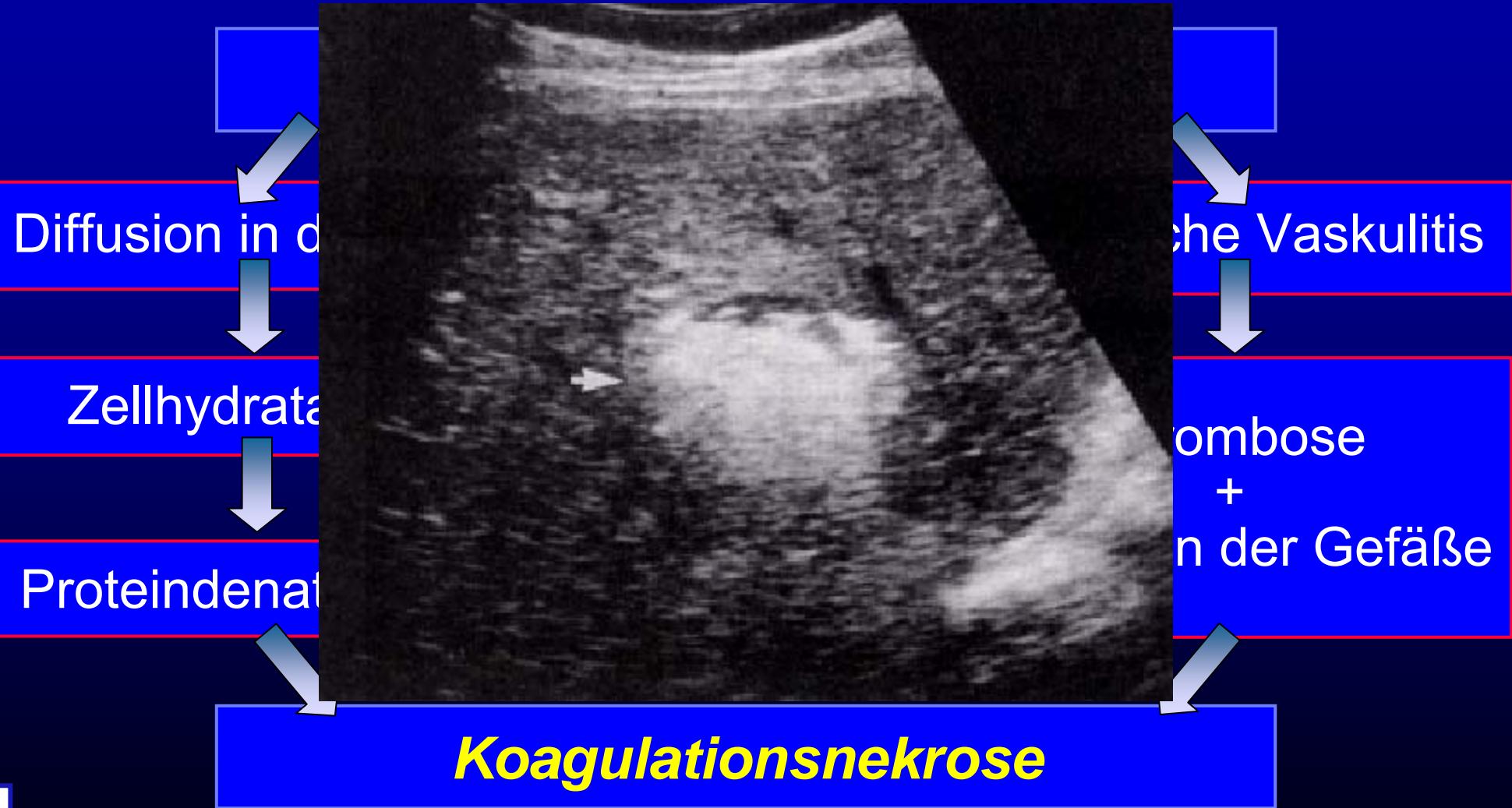
| Treatment | # of patients | 1-y-survival | 5-y-survival |
|--------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| Liver transplantation | | | |
| Bismuth et al, 1999 | 45 | 82% | 74% |
| Llovet et al, 1999 | 79 | 86% | 75% |
| Jonas et al, 2001 | 120 | 90% | 71% |
| Surgical resection | | | |
| Llovet et al, 1999 | 77 | 85% | 51% |
| Fong et al, 1999 | 100 | 83% | 42% |
| Wayne et al, 2002 | 249 | 83% | 41% |
| Ethanol injection | | | |
| Lencioni et al, 1995 | 105 | 96% | 32% |
| Livraghi et al, 1995 | | | |
| Child class A, single HCC | 293 | 98% | 47% |
| Child class B, single HCC | 149 | 93% | 29% |
| Radiofrequency ablation | | | |
| Current study | 187 | 97% | 48% |
| Child class A, single HCC | 116 | 100% | 61% |

Lencioni R et al, Radiology 2005; 234:961-967

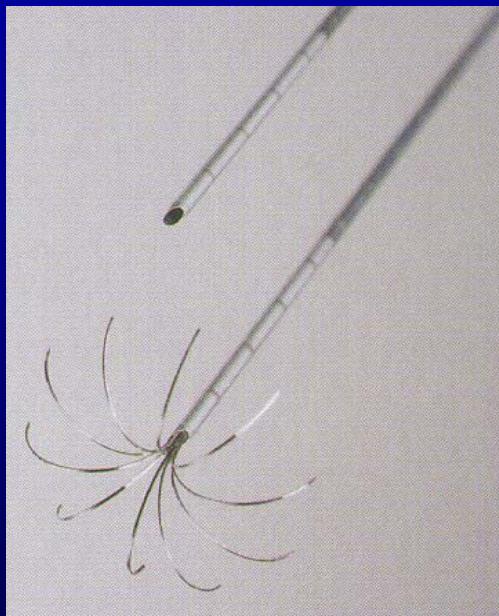


Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

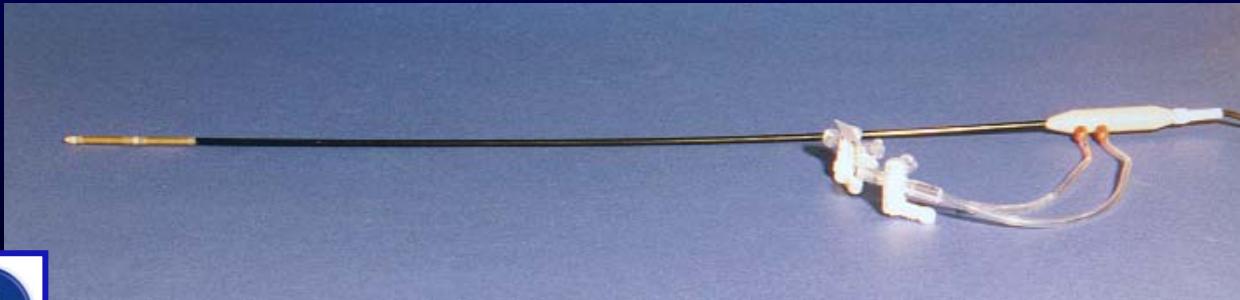
Hepatozelluläres Karzinom



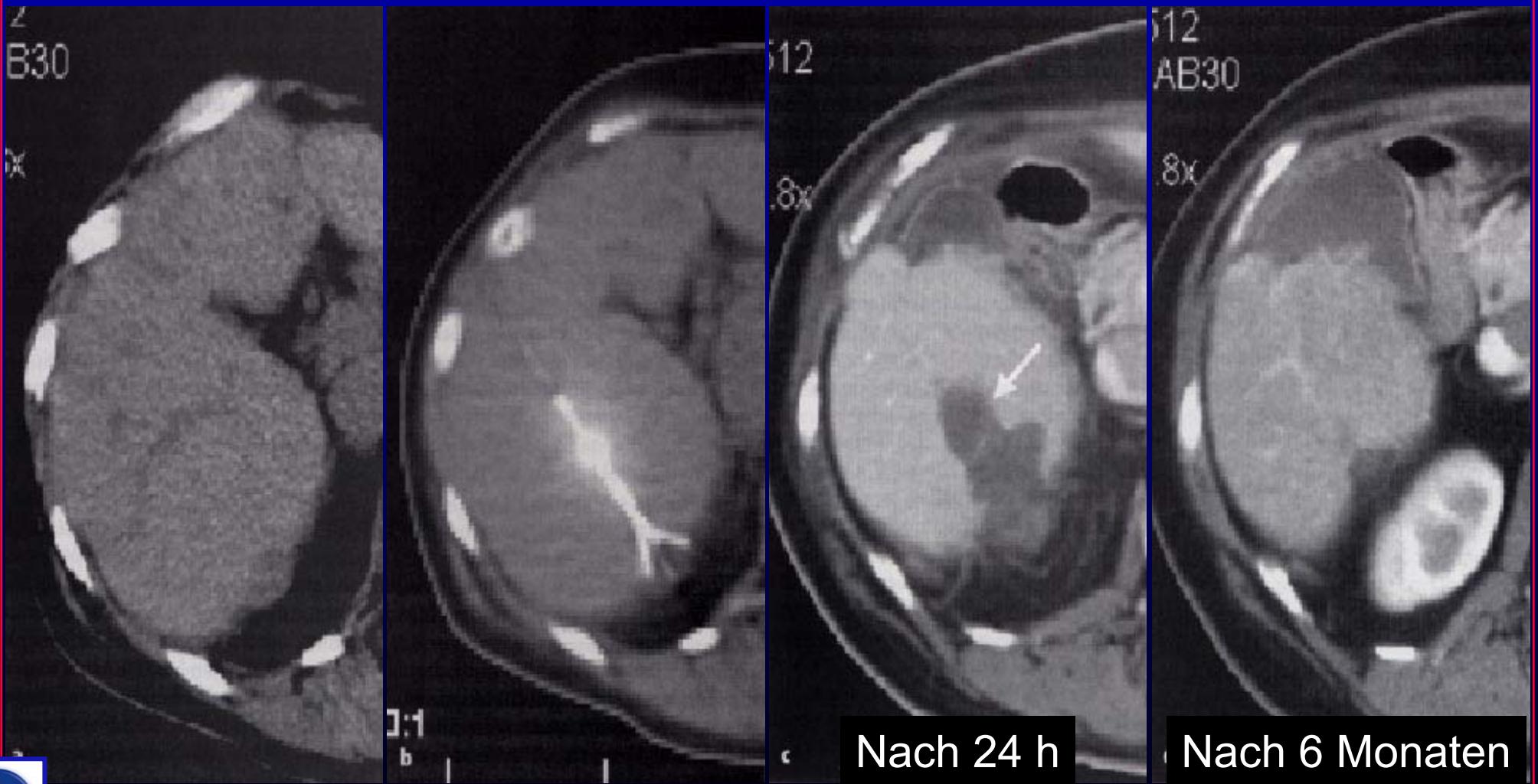
Radiofrequenzablation: Elektrodentechniken



- **Gekühlte/ungekühlte Monoelektrode**
- **Gekühlte Clusterelektrode**
- **Ausfahrbare Elektroden**
- **Bipolare Applikatoren**



RF-Therapie



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Hepatocellular Carcinoma: RF-Ablation vs PEI

- Patients:
 - ▶ RF: n = 52
 - ▶ PEI: n = 50
- Mean Follow-up:
 - ▶ RF = 22.9 months
 - ▶ PEI = 22.4 months

RF ablation is superior to PEI

- Survival rates:

| | RF | PEI |
|-------|------|-----|
| 1-J-Ü | 100% | 96% |
| 2-J-Ü | 98% | 88% |
| | | |
| 1-J-Ü | 98% | 96% |
| 2-J-Ü | 83% | 62% |

- Local recurrence-free survival rates

Lencioni R et al, Radiology 2003; 228:235-240



RFA of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Success as Defined by Histologic Examination of the Explanted Liver

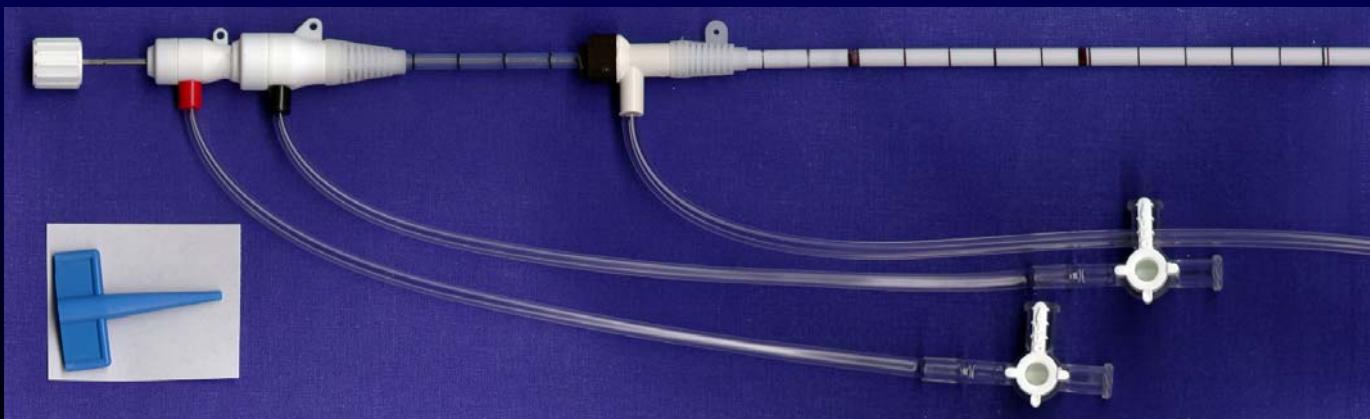
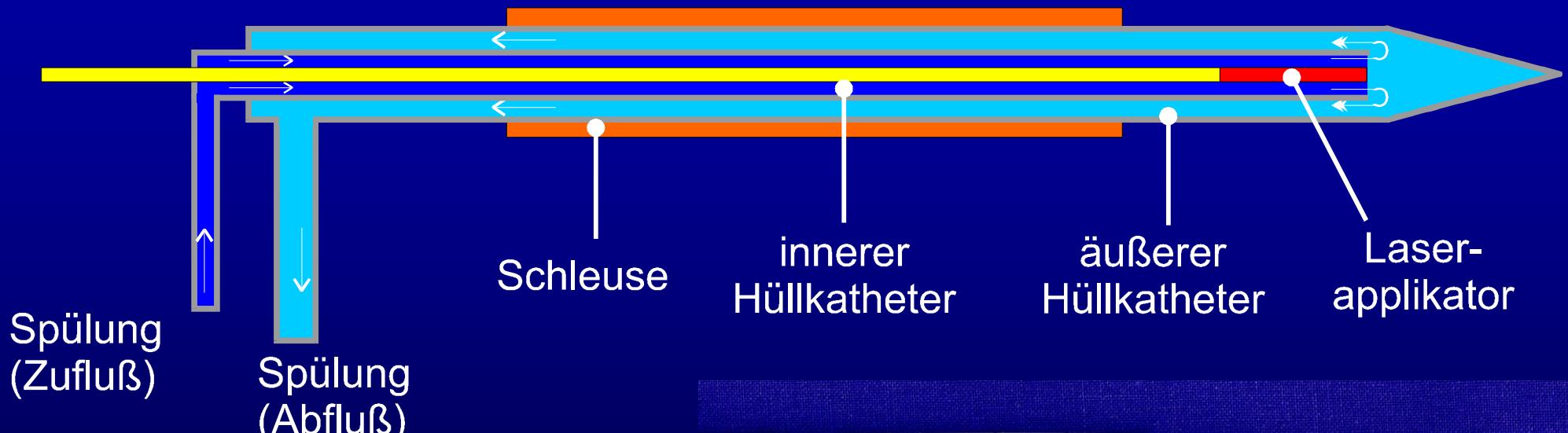
- Results:

- ▶ successfully treated tumors: $n = 35/47$ (74%)
tumors < 3 cm: $n = 29/35$ (83%)
- ▶ successfully treated nodules – max diameter: 20 mm
- ▶ unsuccessfully treated nodules – max diameter: 31 mm
- ▶ successfully treated perivascular lesions: $n = 7/15$ (47%)
- ▶ successfully treated nonperivascular lesions: $n = 28/32$ (88%)
- ▶ postablation CT/MR imaging – depiction of residual or recurrent tumor: specificity: 100%
sensitivity: 36%

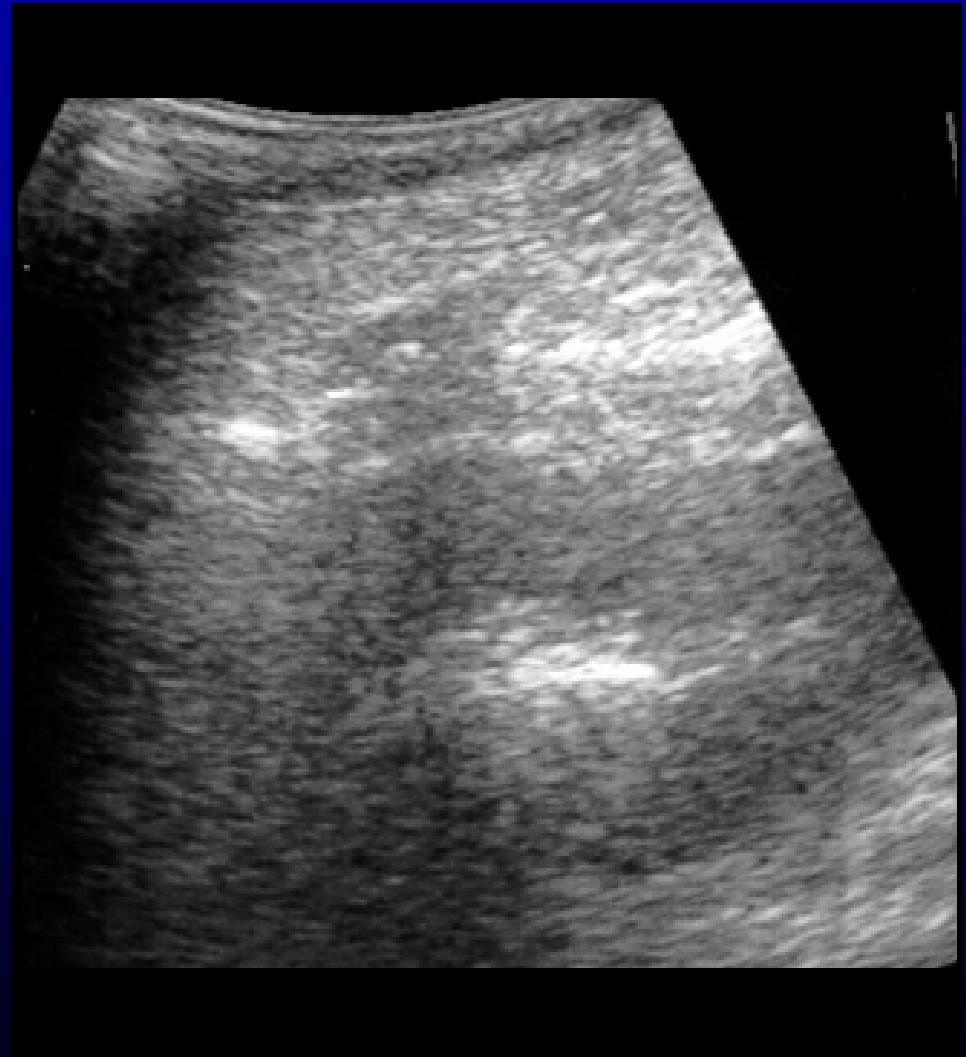
Lu D et al, Radiology 2005; 234:954-960



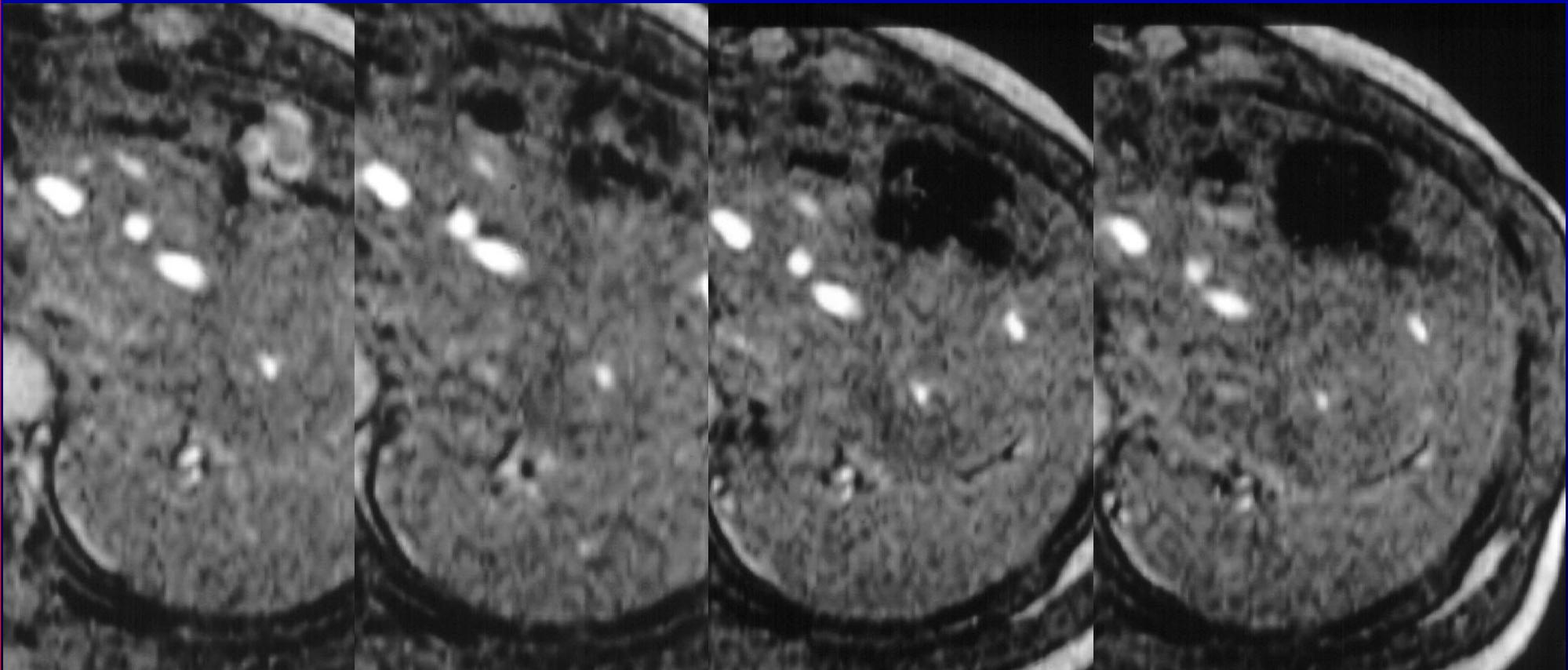
Power-Laser Applikationssystem



MR-gesteuerte LITT



MR-gesteuerte LITT



0 min

1 min

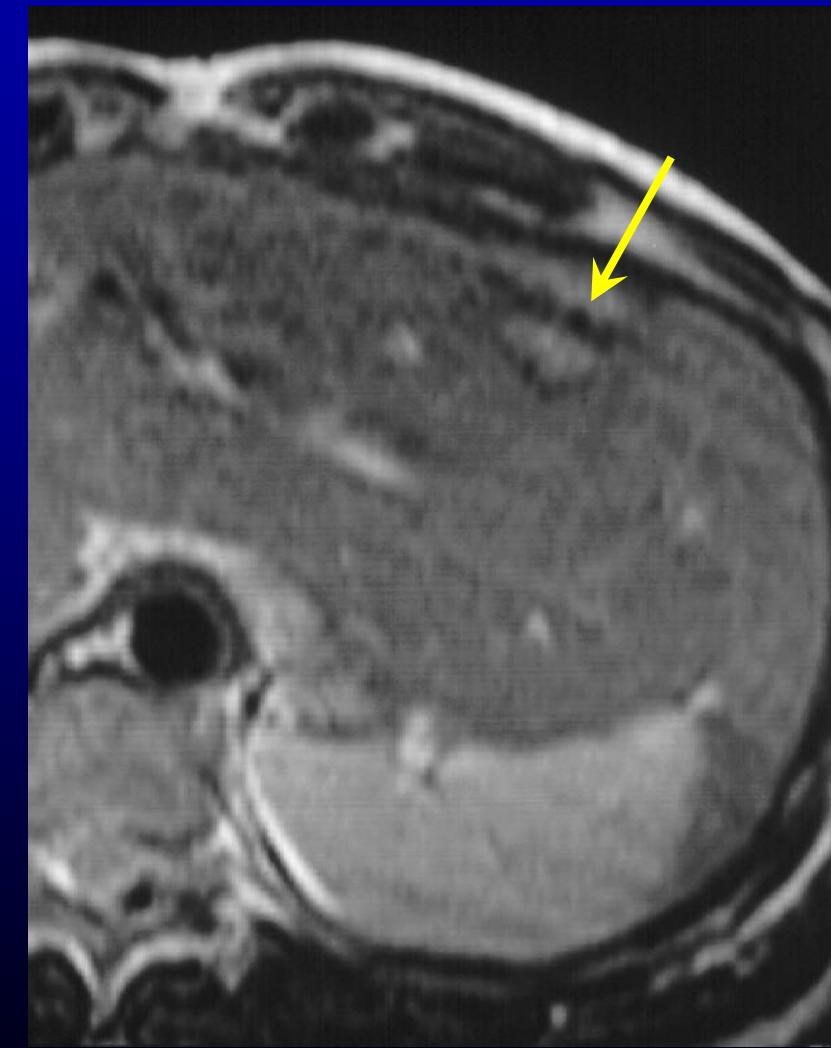
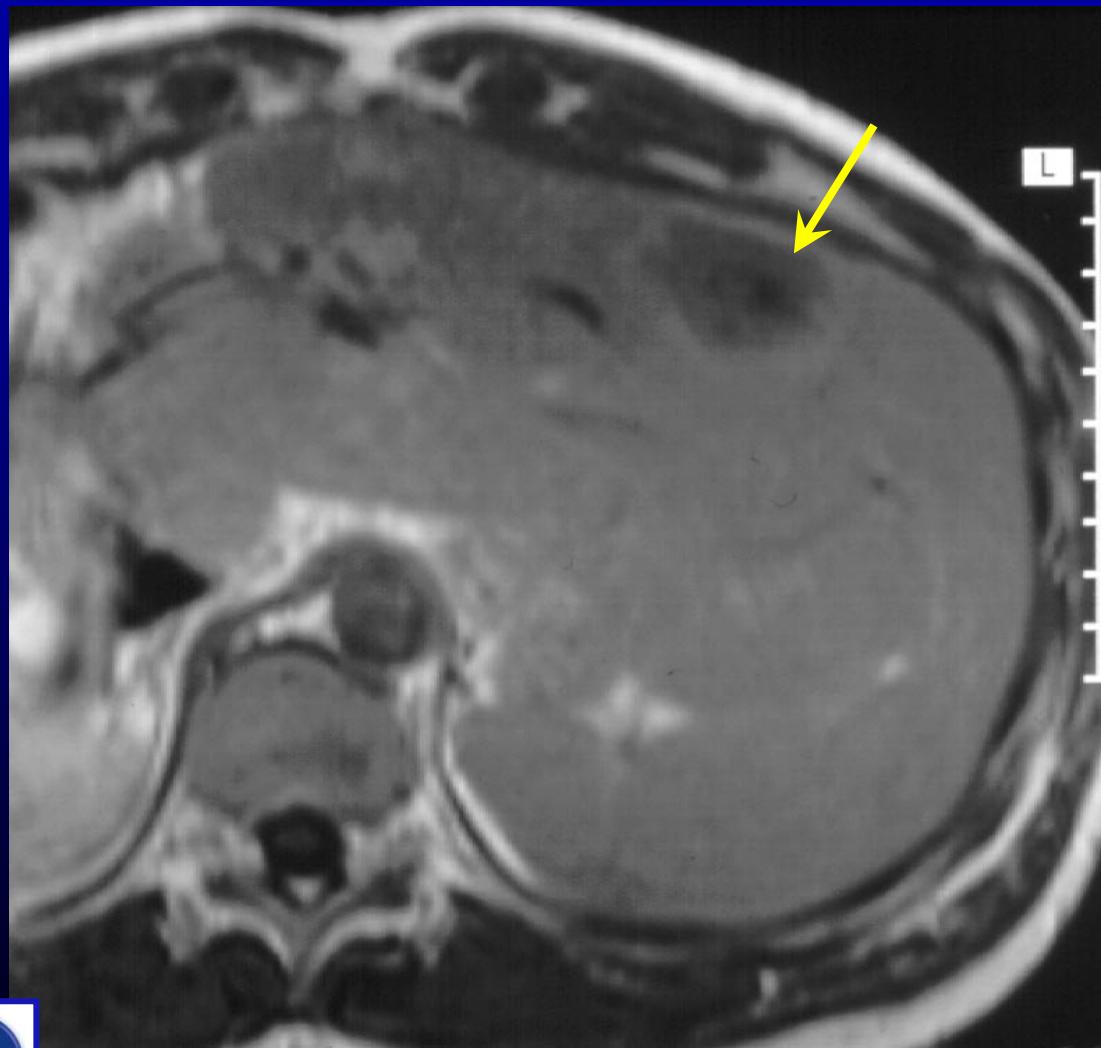
3 min

12 min



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

LITT: 10 Jahre Follow-up



LITT Lebermetastasen: 06/1993 - 04/2006

| | |
|----------------------|------------------------|
| • Patienten: | n = 1.656 |
| Mittleres Alter | 59,9 Jahre (23 - 89 J) |
| • Läsionen: | |
| Gesamtzahl | n = 4.429 |
| Punktionen | n = 10.321 |
| LITT-Applikationen | n = 18.716 |
| Behandlungssitzungen | n = 3.775 |

► Gruppe 1:

Kurative Absicht (n=1.206)
≤ 5 Lebermetastasen
< 5 cm Ø
Keine extrahepat. Erkrankung

► Gruppe 2:

Palliative Absicht (n=450)
> 5 Lebermetastasen
> 5 cm Ø^Ø
Extrahepatische Erkrankung
(z.B. Lunge, LK, Skelett)



HCC: Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

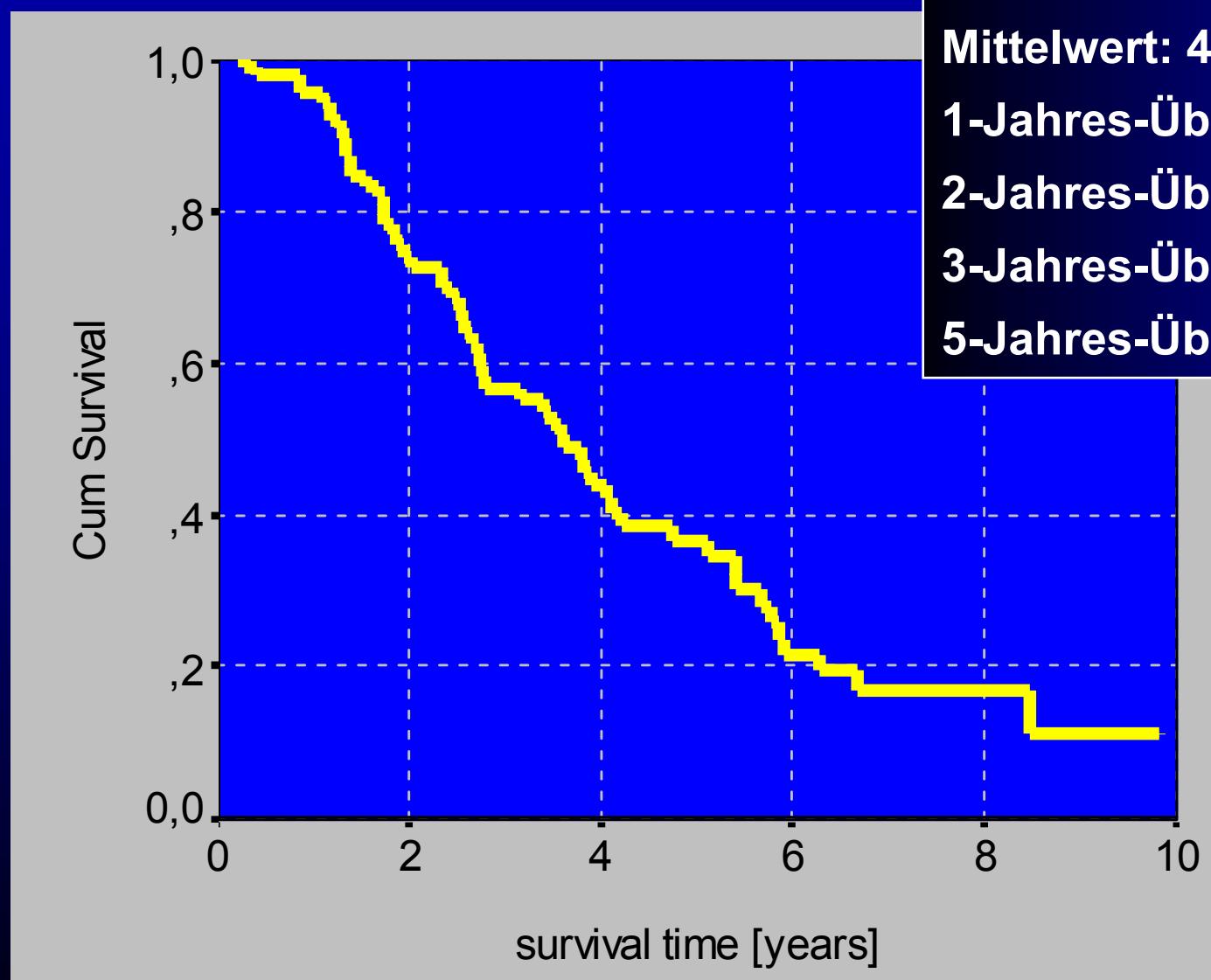
- Patienten: n = 90
 - ▶ Mittleres Alter: 66.6 Jahre (32-83 Jahre)

- Läsionen:
 - ▶ Gesamtzahl n = 140
 - ▶ Punktionen n = 317
 - ▶ LITT-Applikationen n = 600
 - ▶ Behandlungssitzungen n = 140

(10/1993 - 04/2006)



Überlebenskurve HCC: 90 Pat., 140 HCC-Knoten

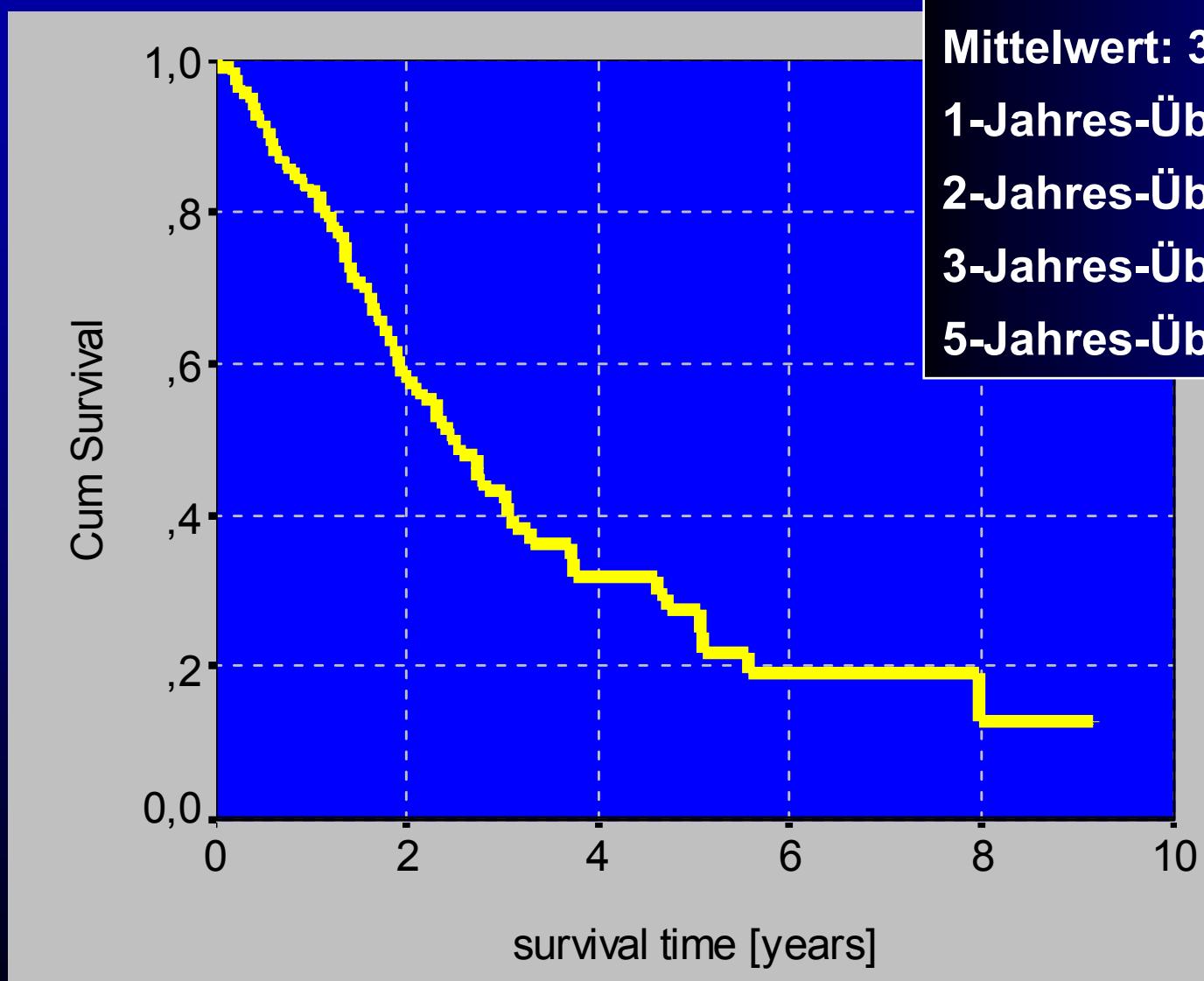


Mittelwert: 4.3 Jahre (95% CI: 3.6 – 5.0)
1-Jahres-Überlebensrate: 96%
2-Jahres-Überlebensrate: 74%
3-Jahres-Überlebensrate: 57%
5-Jahres-Überlebensrate: 37%

Berechnung: ab
Diagnosedatum
des gelaserten
HCC-Knotens

(10/1993 - 04/2006)

Überlebenskurve HCC: 90 Pat., 140 HCC-Knoten

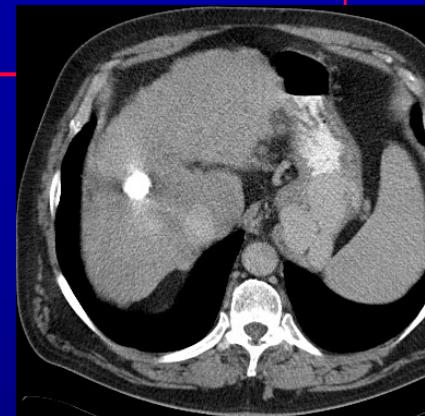
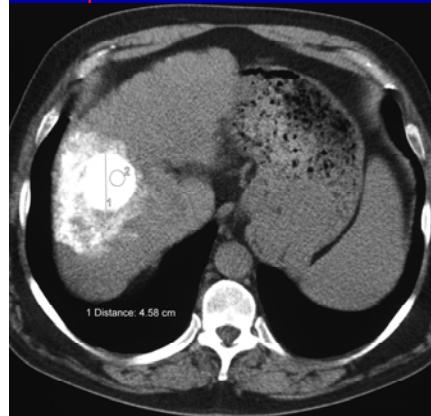


Mittelwert: 3.5 Jahre (95% CI: 2.8 – 4.3)
1-Jahres-Überlebensrate: 82%
2-Jahres-Überlebensrate: 58%
3-Jahres-Überlebensrate: 43%
5-Jahres-Überlebensrate: 27%

Berechnung:
ab 1. LITT

(10/1993 - 04/2006)

Therapeutische Strategie



HCC

$n \leq 5$
 $\varnothing \leq 5 \text{ cm}$

$n \leq 5$
 $\varnothing \leq 8 \text{ cm}$

$n > 5$
 $\varnothing > 8 \text{ cm}$

- Leber- oder Tumorresektion
- Transplantation
- LITT, RF

- „Neoadjuvante“ Chemoembolisation
- Response \Rightarrow LITT, RF, Resektion

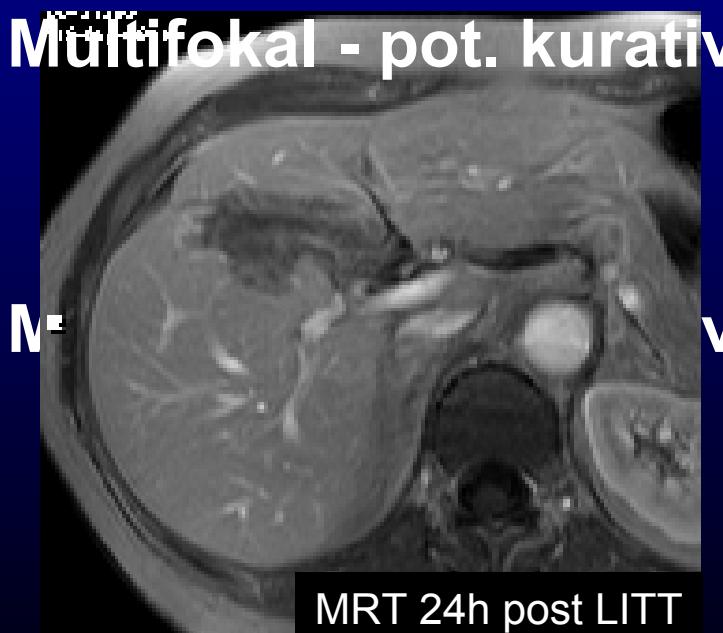
- Palliative Chemoembolisation
- Symptomatische Chemoembolisation



Solitär - ohne Zirrhose



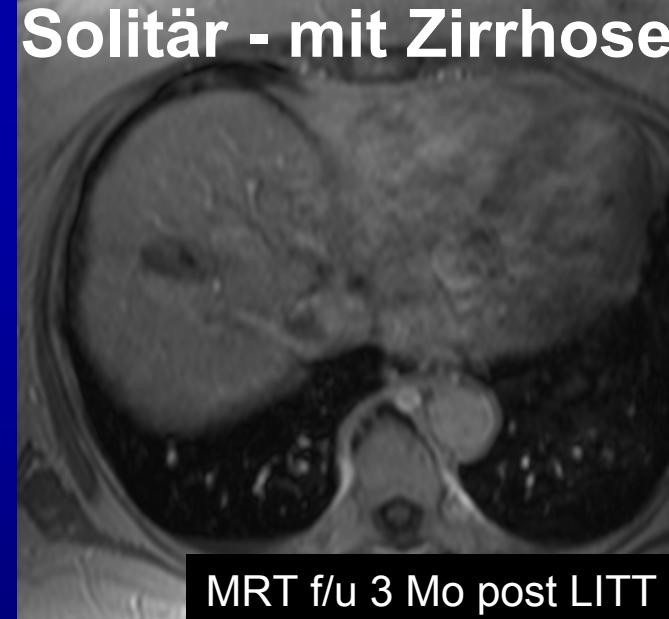
Multifokal - pot. kurativ



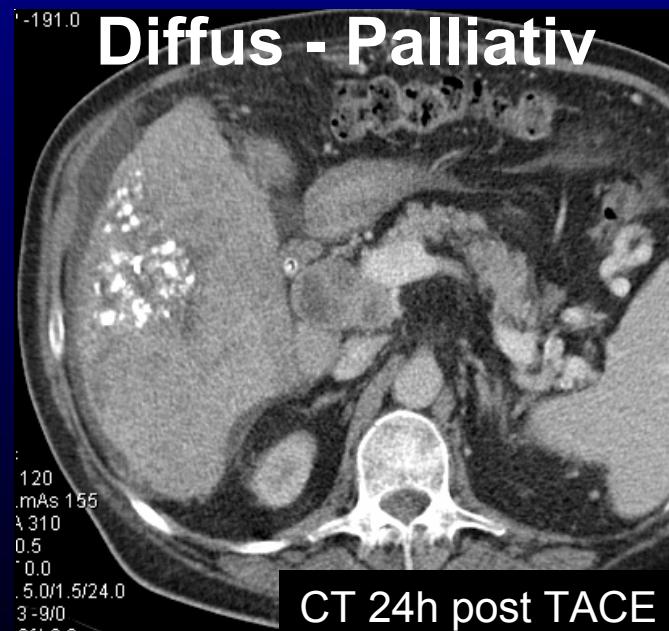
f/u 6 Mo post LITT

HCC

Solitär - mit Zirrhose



MRT f/u 3 Mo post LITT

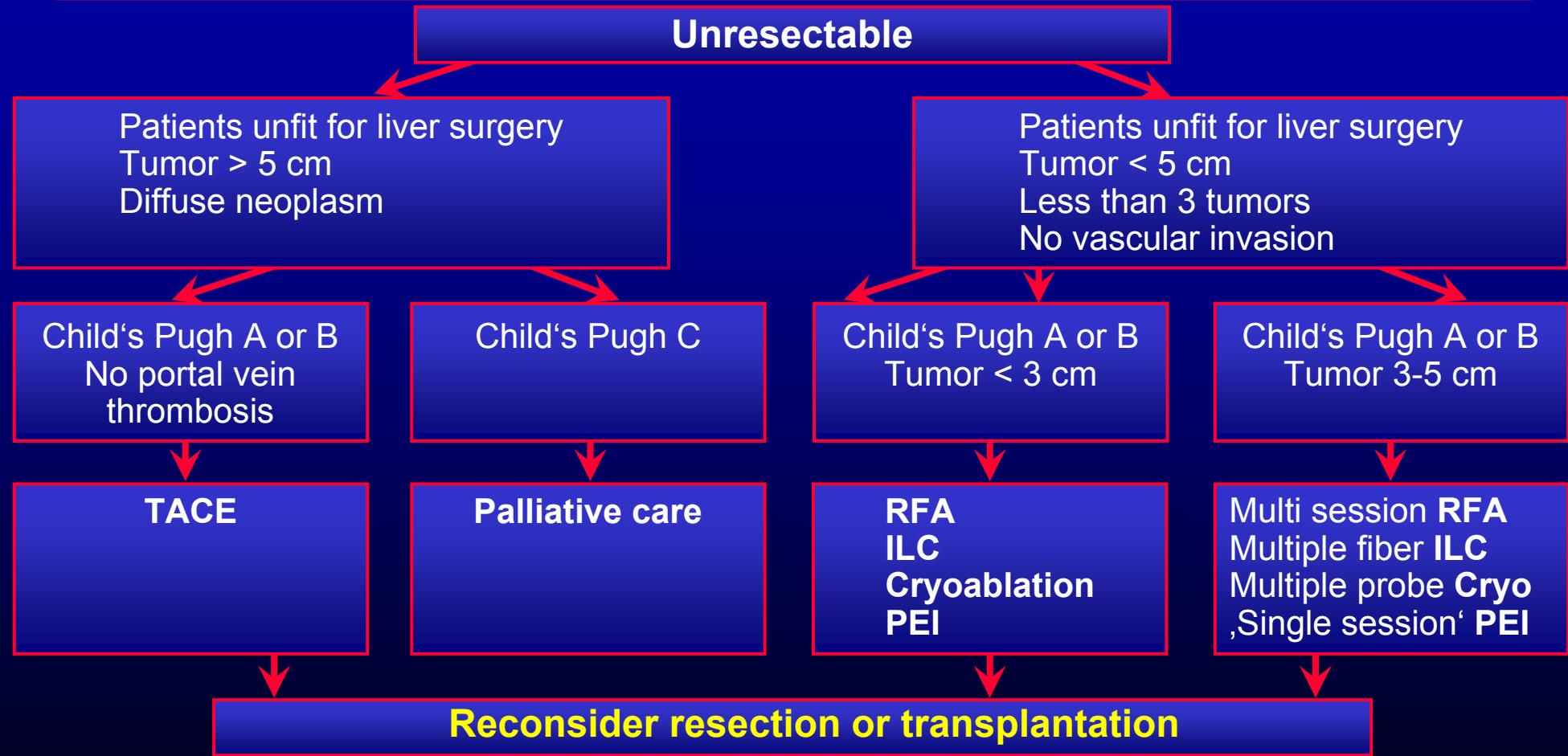


CT 24h post TACE



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Algorithm for the Management of Patients with Hepatocellular Carcinoma



Jansen MC et al, Eur J Surg Oncol 2005; 31(4):331-47

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Interdisziplinäres Arbeiten

Chirurgie

„If you have a hammer,

Radiologie



Onkologie

Gastroenterologie



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt

Coffee Break & HCC

- In the Japanese population, habitual coffee drinking may be associated with reduced risk of HCC.

Inoue M et al, J Natl Cancer Inst 2005; 97:293-300

- Although not statistically significant, an increase in HCC risk was observed among light smokers carrying GSTT1 null and NAT2 slow acetylator genotypes.

Gelatti U et al, Int J Cancer 2005; 115(2):301-6

- Tobacco smoking and heavy alcohol consumption are associated with increased risk of HCC, especially when these 2 exposures occur together.

Kuper H et al, Int J Cancer 2000; 85(4):498-502



Thanks to ...



Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt



HCC: Response to TACE

- Purpose: to evaluate the apparent diffusion coefficient (ADC) & choline level (^1H -MRS) in monitoring the therapeutic response of HCC to TACE
- Patients: n = 20 – HCC nodules > 3 cm
- Results:
 - preinterventional choline levels:
 - HCC – $\bar{x} = 4.0 \text{ mmol/L}$ (0.0-17.2)
 - healthy volunteers – $\bar{x} = 1.6 \text{ mmol/L}$ (0.0-2.1)
 - post TACE: ↓ decrease of choline ($p<0.01$)
↑ increase of ADC
- Conclusion: choline levels & ADC may allow therapy monitoring

Chen C Y et al, Radiology 2006; 239:448-456



Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, J.W. Goethe University, Frankfurt

Quadruple-Phase MDCT of the Liver in Patients with Suspected HCC: Effect of CM Flow Rate

- Purpose: To evaluate the effect of contrast material flow rate (3 ml/sec vs 5 ml/sec) on the detection and visualization of HCC and the safety profile of iodixanol at different injection rates
- Materials and methods:
 - Patients: n = 97
 - HCC: n = 245
 - Iodixanol: 320 mg/L (1.5 mL/kg body weight)
 - Evaluation: qualitative and quantitative analyses
safety assessment

Schima W, Hammerstingl R, Vogl TJ et al, AJR 2006; 186:1571-79



Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, J.W. Goethe University, Frankfurt

Quadruple-Phase MDCT of the Liver in Patients with Suspected HCC: Effect of CM Flow Rate

- Results:

- 5 ml/sec → detection of more lesions ≤ 1 cm
- late arterial phase → more lesions than early phase
- higher flow did not increase patient discomfort or CM-related adverse events

- Conclusion:

- detection of HCC → flow rate of 5 ml/sec recommended
- late phase imaging is advantageous

Schima W, Hammerstingl R, Vogl TJ et al, AJR 2006; 186:1571-79



Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, J.W. Goethe University, Frankfurt