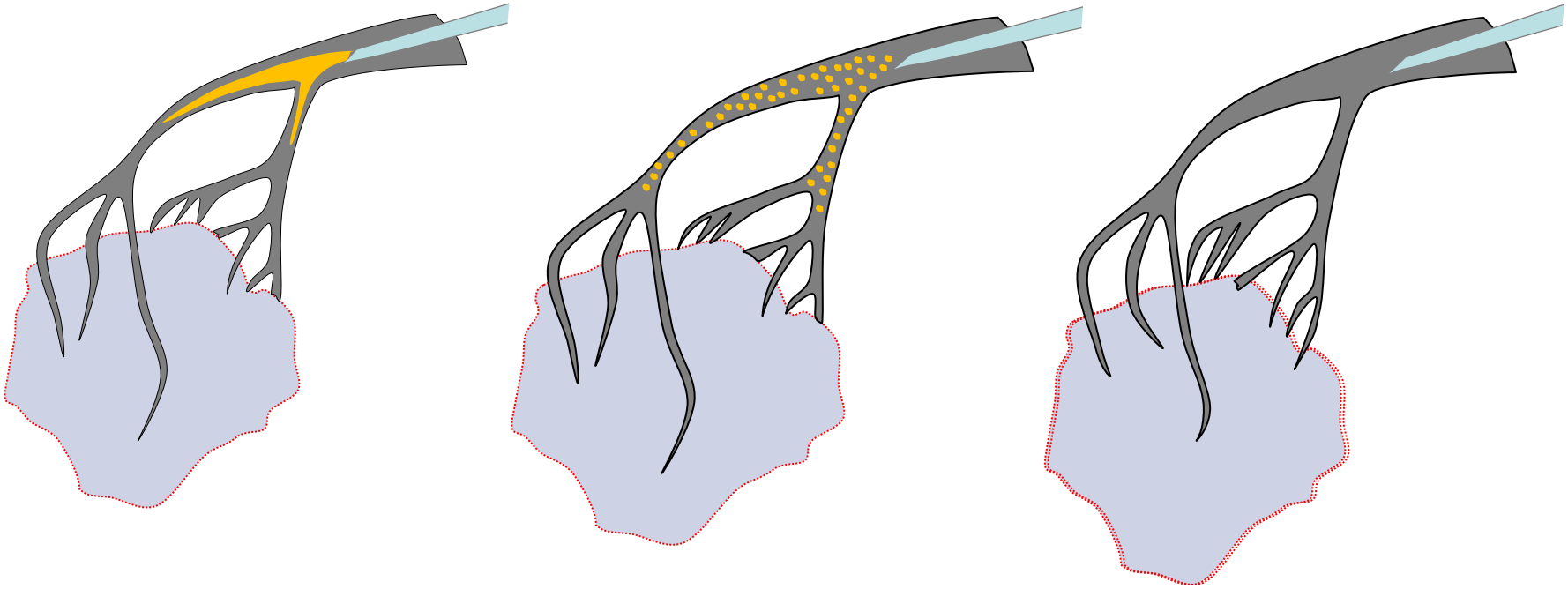
TACE - Welche Partikel wie oft, wieviel, wann wieder?

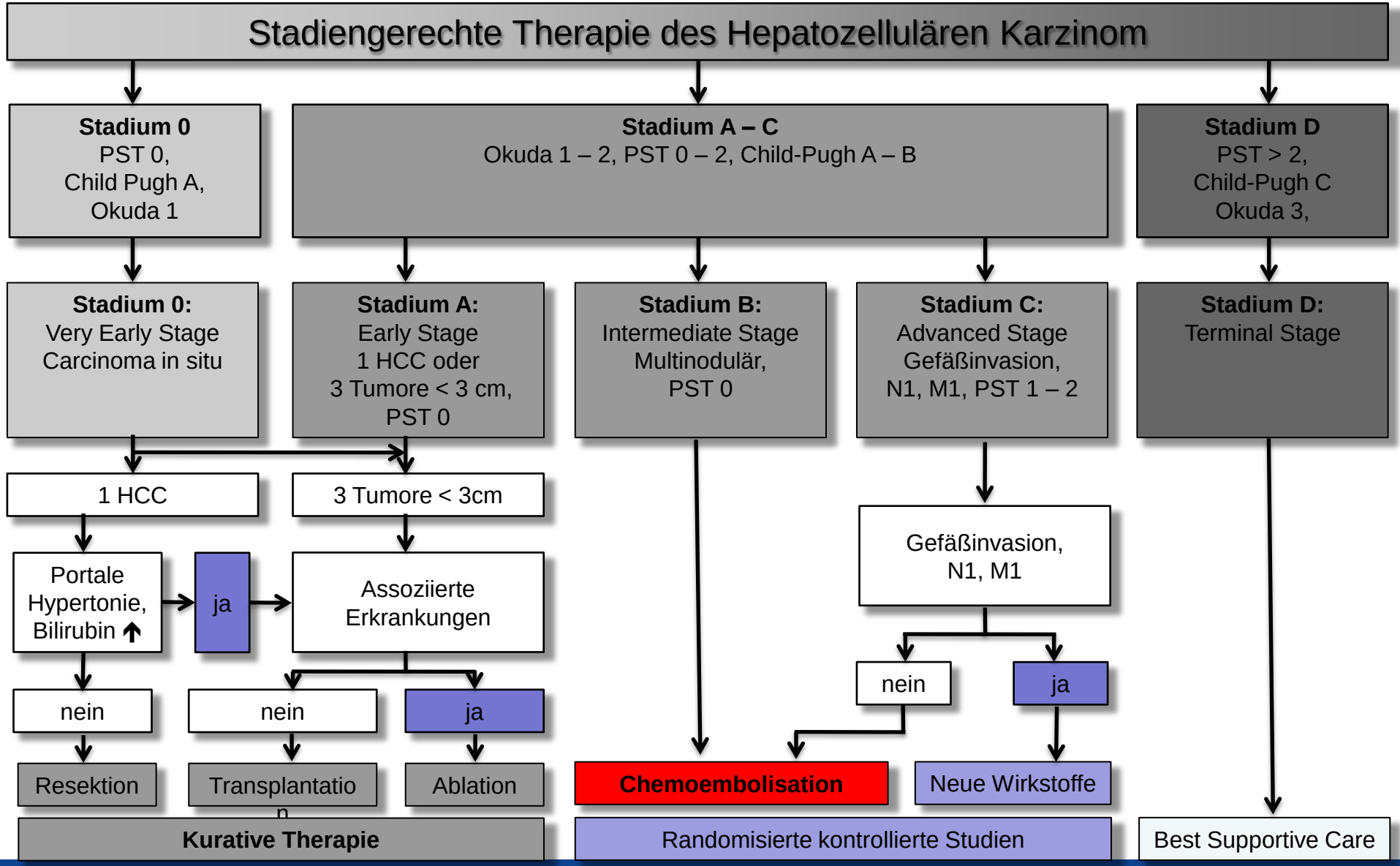
Philipp Wiggermann

Institut für Röntgendiagnostik
Universitätsklinikum Regensburg

Prinzip der TACE



BCLC-Klassifikation



Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Demographie

- Die fünfthäufigste Tumorentität weltweit, aber die zweithäufigste Todesursache unter den Tumorerkrankungen (695.000 Todesfälle/Jahr) [1]
- 90% des HCC entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose
- Eine Leberzirrhose entwickelt sich zu einem HCC in 3-7% der Fälle jedes Jahr [2].
- Anstieg der Inzidenz über 20 Jahre
- Inzidenz: 5.2/100.000 (Nord Europa) bis zu > 48.2/100.000 (Ost-Asien) [2]
- Gesamtüberleben 28% nach 1 Jahr, 11% nach 3 Jahren und 7% nach 5 Jahren[3]
- Kurative Therapien können nur bei 30–40% Patienten durchgeführt werden.
- HCC wird meist im intermediärem oder fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert

[1]Jemal et al. CA Cancer J Clin 2011;61:169.
[2] Ioannou et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:938.
[3] Montomoli et al. J Clin Epidemiol 2011;3(suppl. 1):3.

Outline

- Aktueller Stand der Literatur

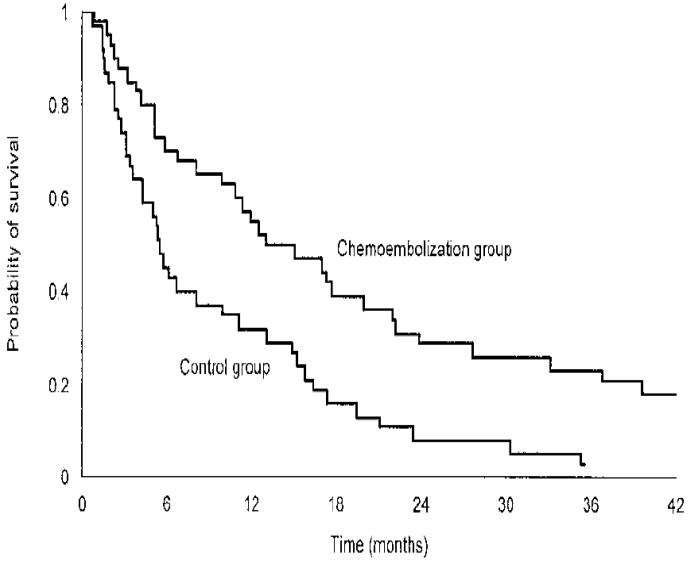
Outline

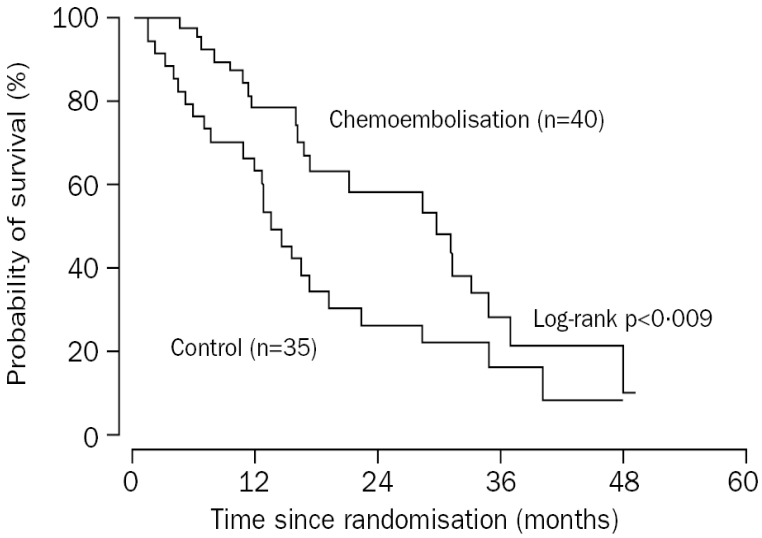
- Aktueller Stand der Literatur
- TACE: Status quo in Deutschland

Outline

- Aktueller Stand der Literatur
- TACE: Status quo in Deutschland
  - S3 – Leitlinie HCC

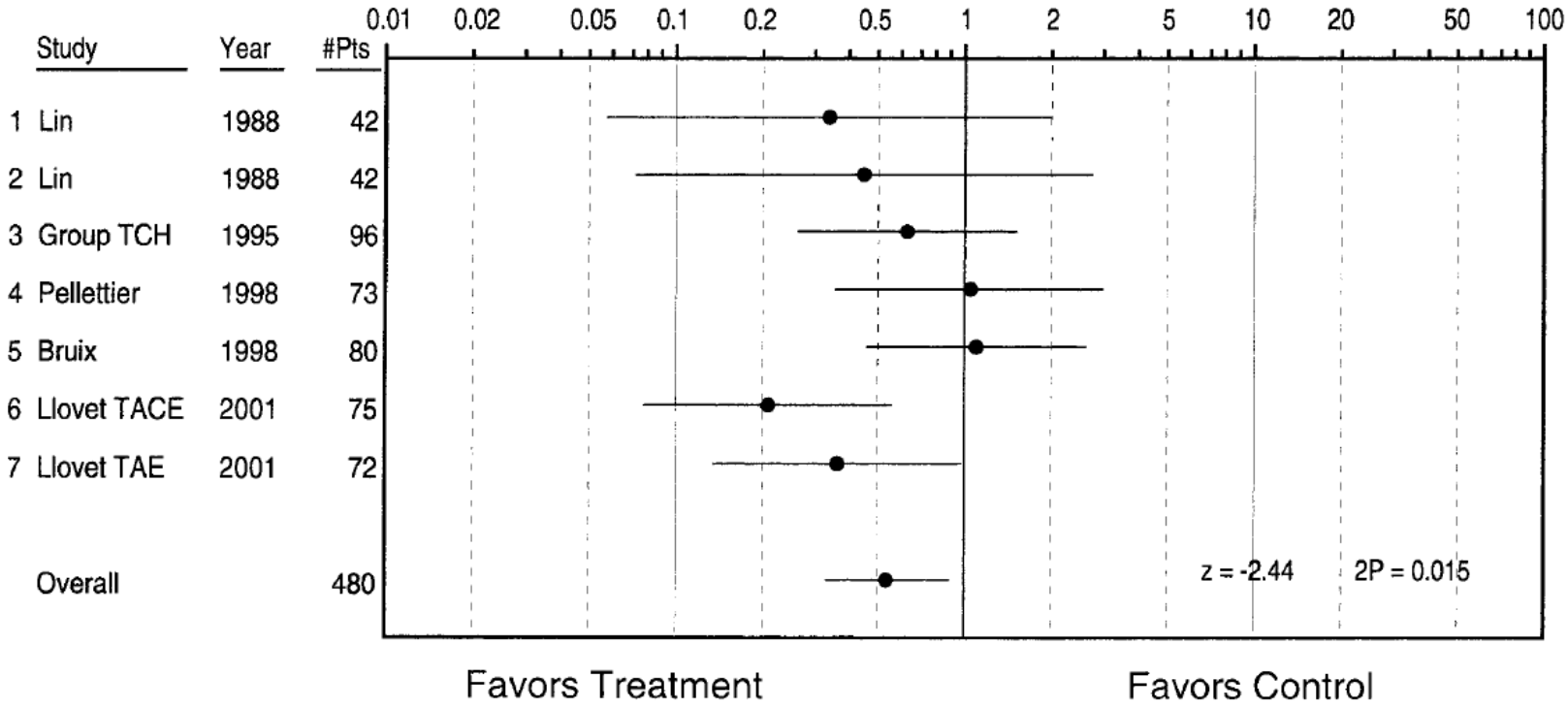
TACE improved survival in intermediate-stage HCC





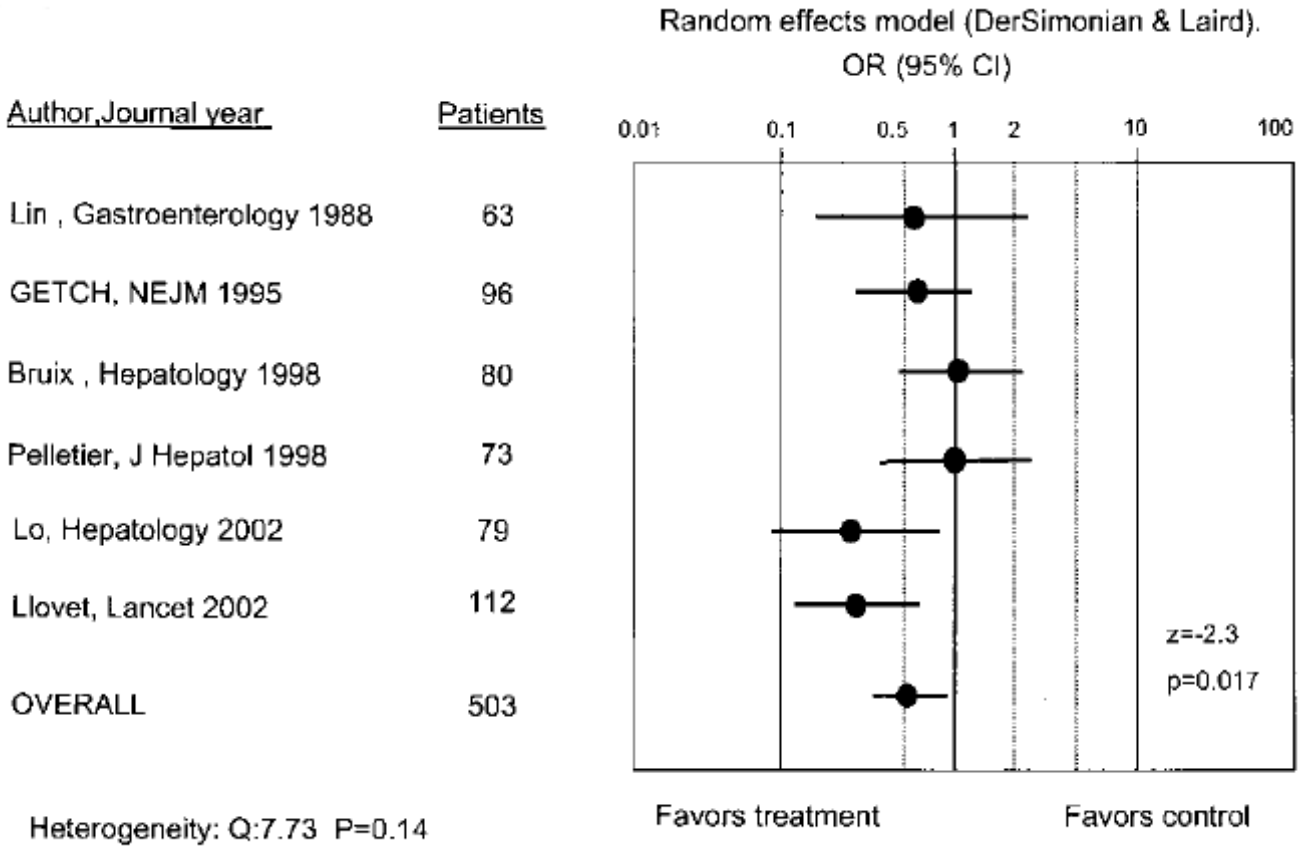
[1] Llovet et al. Lancet 2002;359:1734.
[2] Lo et al. Hepatology 2002;35:1164.

TACE improved survival in intermediate-stage HCC



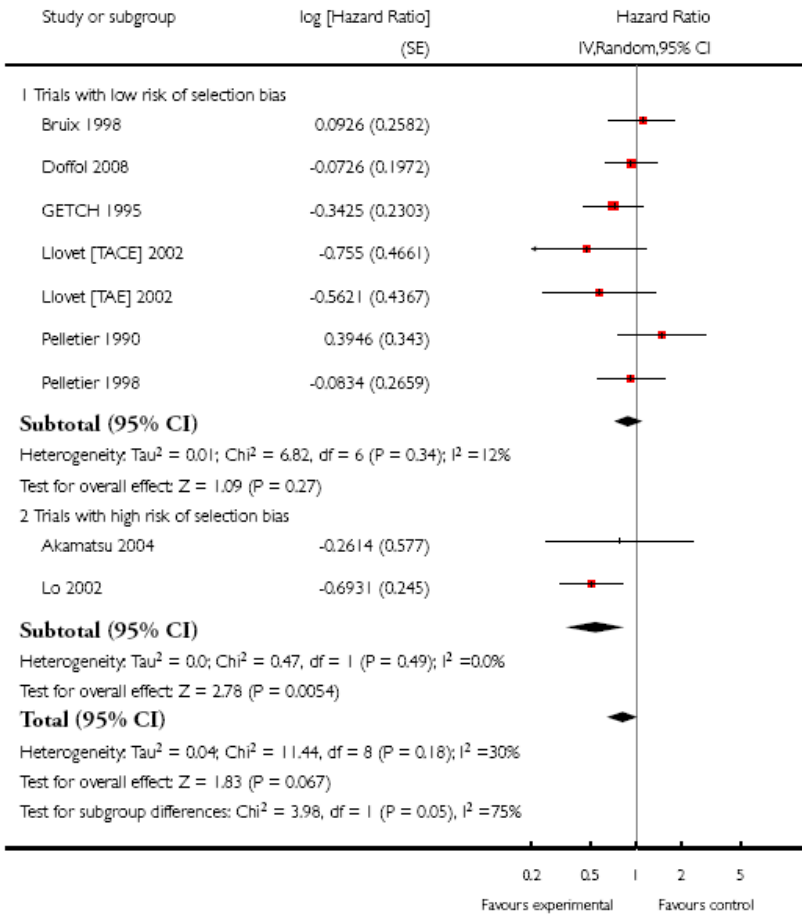
Cammà et al. Radiology 2002;224:47.

TACE improved survival in intermediate-stage HCC



Llovet et al. Hepatology 2003;37:429.

Cochrane meta-analysis: no evidence to support or refute TACE or TAE for unresectable HCC



Variabilität der TACE

- Meta-Analyse von 175 randomisiert-kontrollierten Studien
- TACE führt zu Lebensverlängerung, aber **kein Unterschied** zwischen **TAE** und **TACE** bzgl. Überleben
- HCC **insensitiv** gegenüber **Chemotherapeutika**
- Einzelne Chemotherapeutika oder Zytostatika-Kombination zeigten sich gegenüber anderen **nicht überlegen**
- Wohl **hohe Bedeutung der Ischämie** für Tumoransprechen

Marelli et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:6.

Variabilität der TACE

- Systematischer Review von Kohorten und RCTs bzgl. TACE Protokollen und deren Varianten
  - Selektivität
  - Chemotherapeutikum und Menge
  - Behandlungsintervale
  - Embolisat (Lipiodol, DSM, DEB…)

Marelli et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:6.

Variabilität der TACE

- Systematischer Review von Kohorten und RCTs bzgl. TACE Protokollen und deren Varianten
  - Selektivität
    - selektive Embolisation der tumorversorgenden Arterien

→ Führt zu einer Verminderung der Dosis und den TACE Prozeduren

Marelli et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:6.

Embolisate: Lipiodol

- Lipiodol hat die Tendenz größere Arterien nicht zu embolisieren →Vaskuläre Selektivität

- Pharmakokinetik und Lipiodol:

  „Keine Daten bzgl. des Einflusses von Lipiodol und die Freisetzung des Chemotherapeutikums in den Tumor“[1]

[1] De Baer et al. Radiology 1996; 201:731
[2] Marelli et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:6

Embolisate: Lipiodol

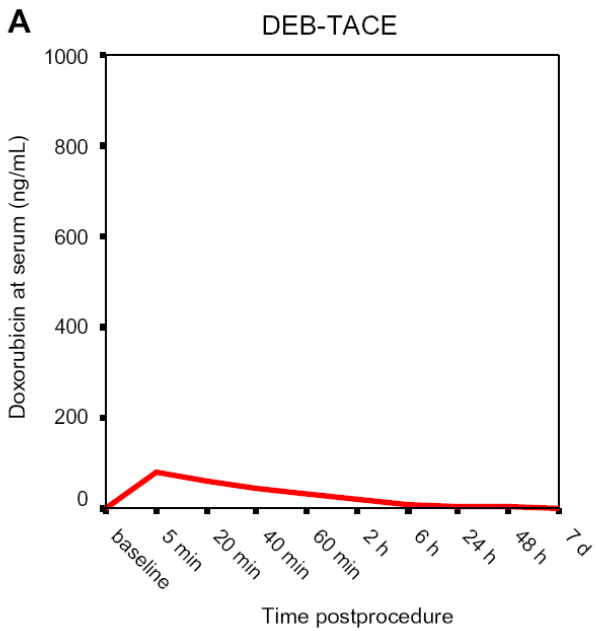
Johnson et al. J Hepatol 1991; 13, 120

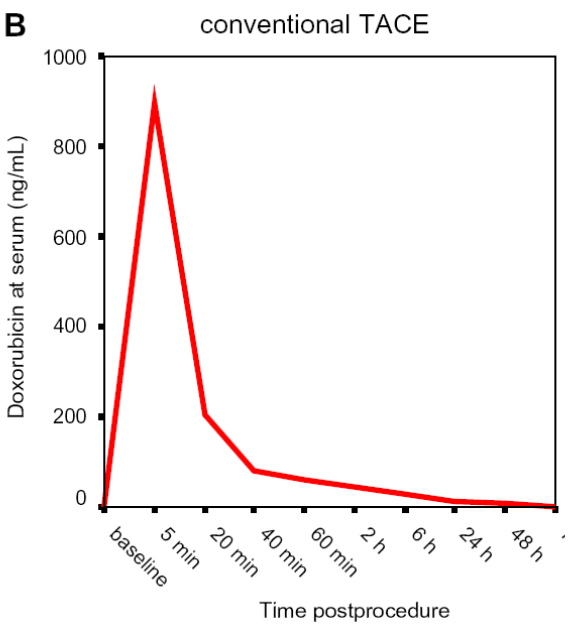
- TACE mit Lipiodol (n = 9)
- IV (n = 12)

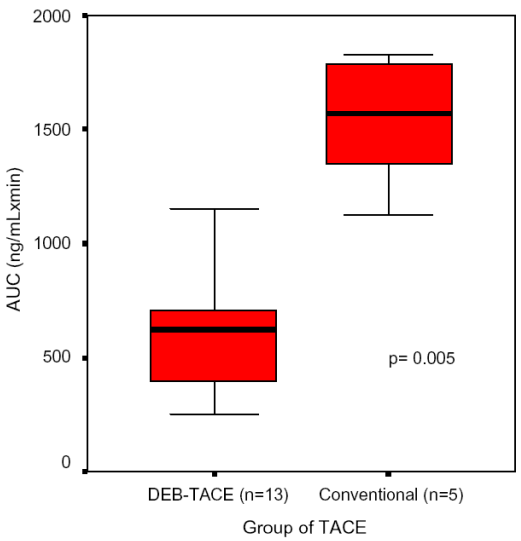
60mg /m^2 Doxorubicin

! → Kein Unterschied bzgl. Pharmakinetik und Toxizität

Embolisate: Drug-eluting Beads TACE (DEB-TACE)

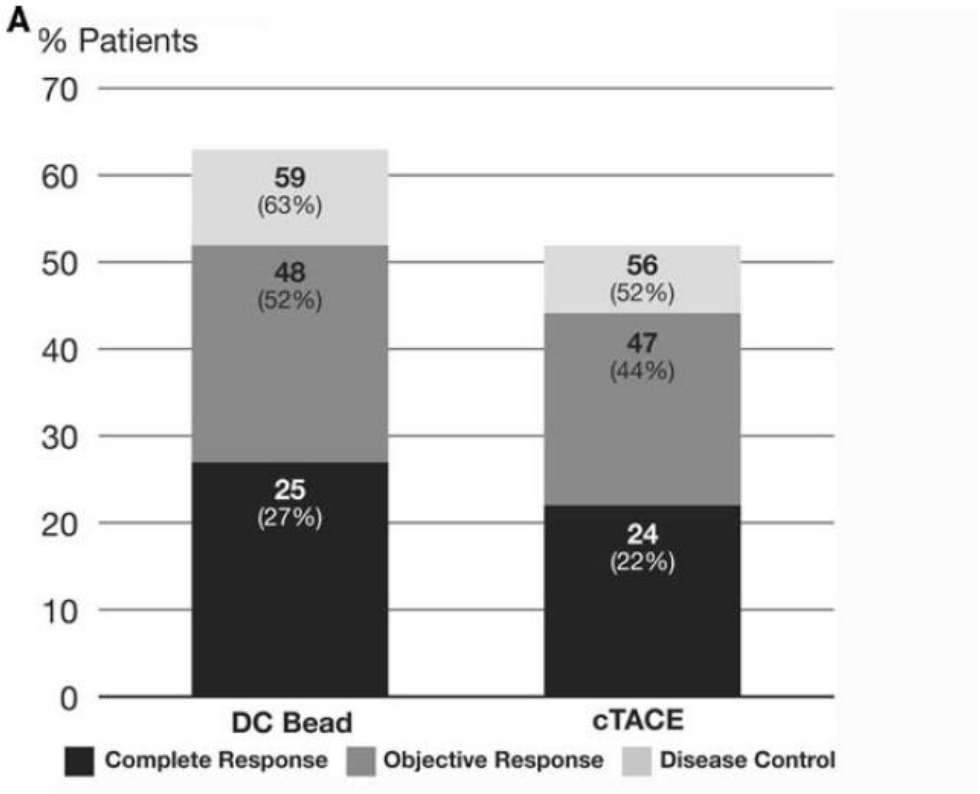






Varela et al. J Hepatol 2007;46:474.

Precision V: DEB-TACE vs cTACE



→ Outcome vergleichbar

Aber NW signifikant niedrig bei DEB-TACE

Lammer et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;44:41.

DEB-TACE: Partikelgröße → Effektivität

Partikelgröße: 100-300 µm vs 700-900 µm

58% Nekrose 19% Nekrose

Namur et al. J VascIntervRadiol2010;21:259.

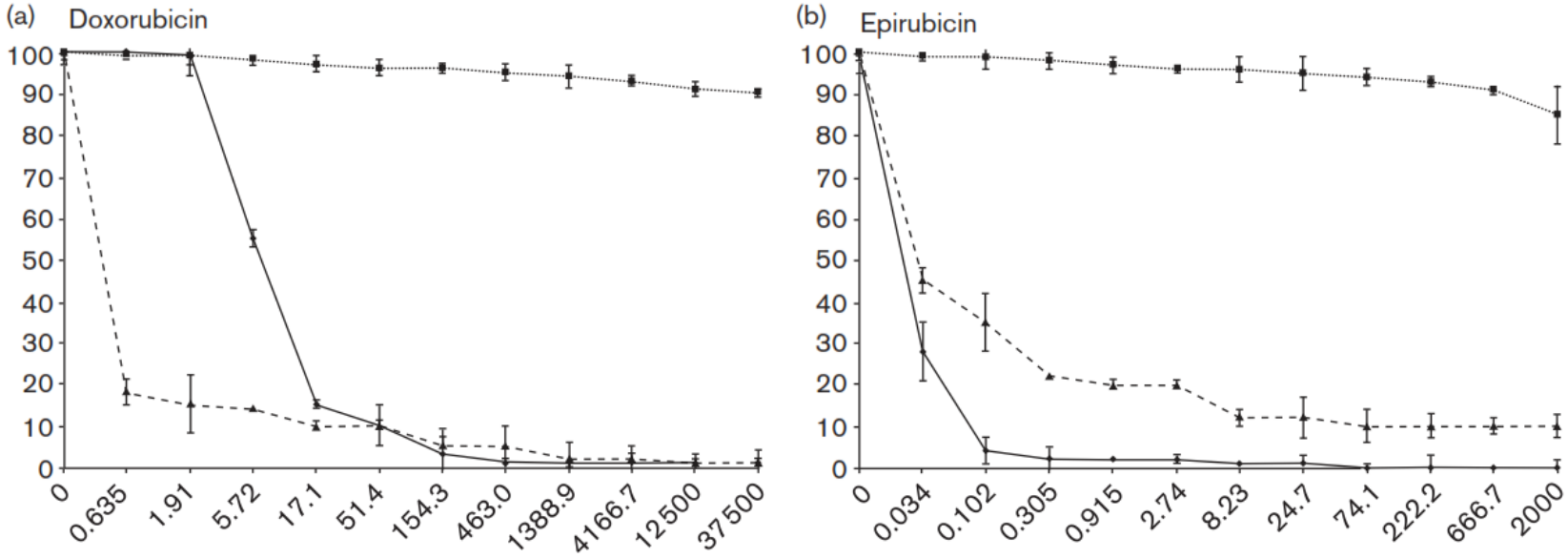
Welches Chemotherapeutikum?

Boulin et al. “Screening of anticancer drugs for chemoembolization of HCC”[1]

- in-vitro cytotoxic evaluation
- 11 anticancer drugs
- three human HCC cell lines

[1] Boulin el al. Anti-Cancer Drugs 2011

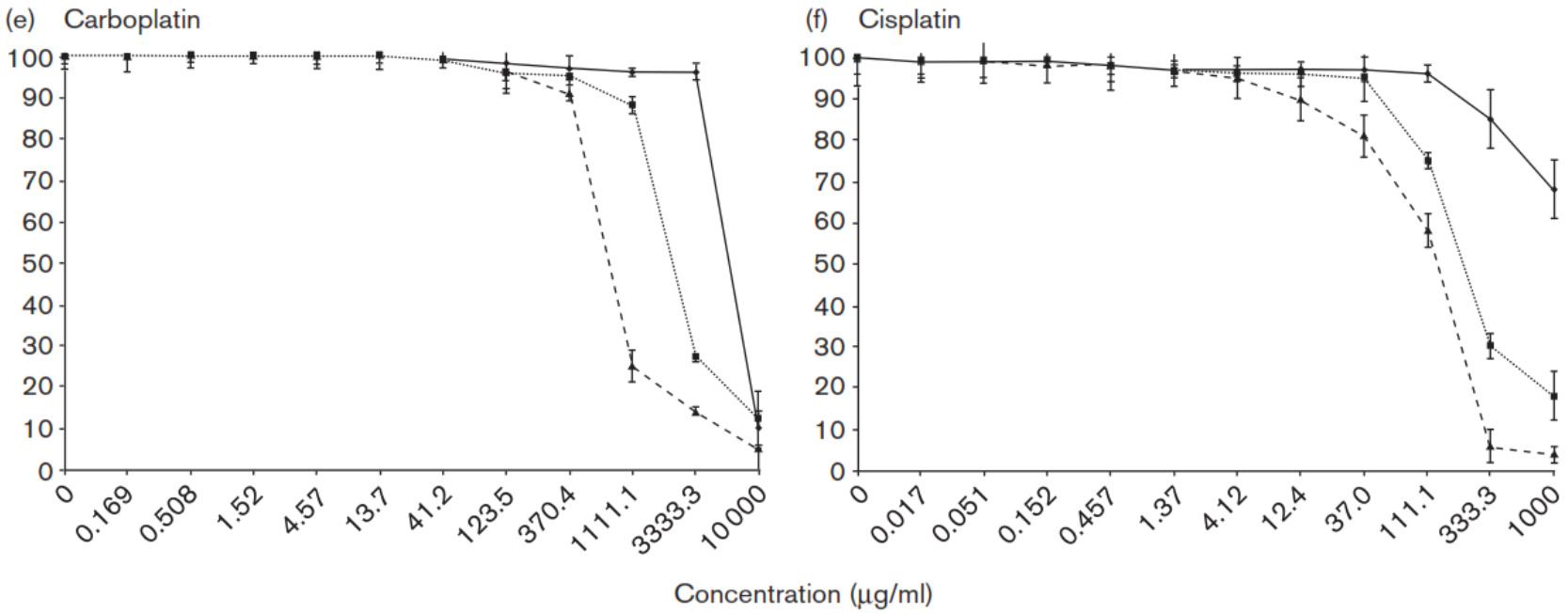
Chemotherapeutikum I



SNU-398: continuous black line; HepG2: dashed black line; SNU-449: dotted black line.

[1] Boulin el al. Anti-Cancer Drugs 2011

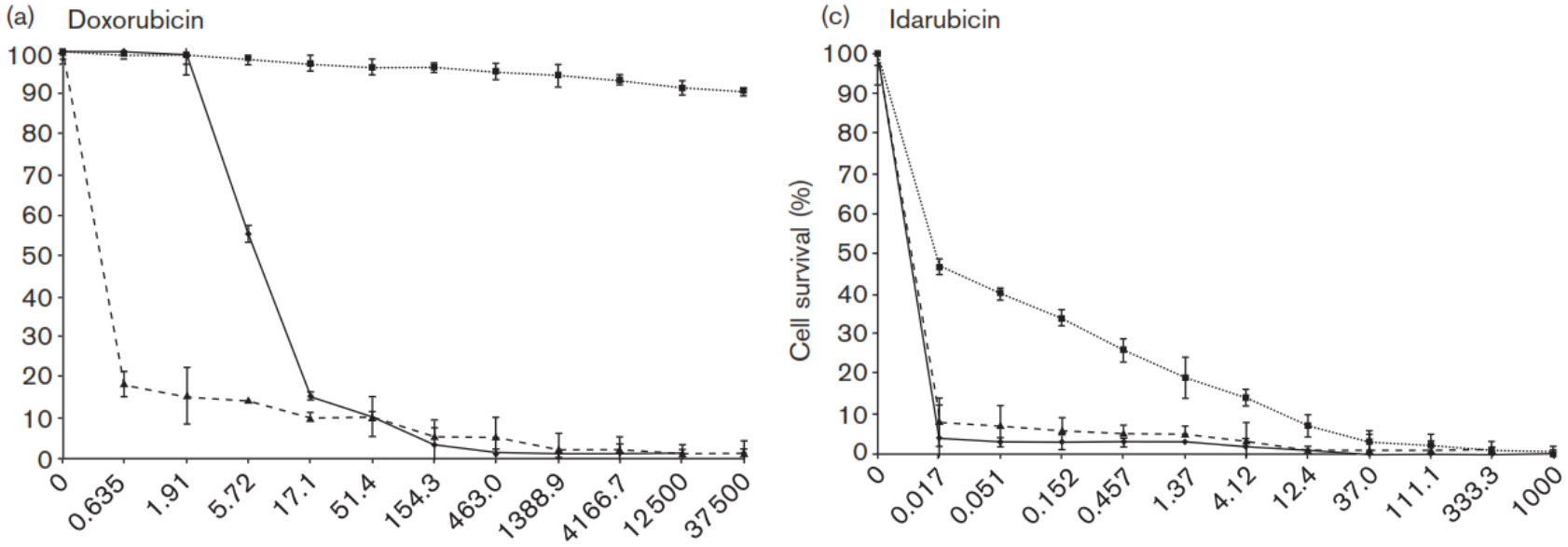
Chemotherapeutikum II



SNU-398: continuous black line; HepG2: dashed black line; SNU-449: dotted black line.

[1] Boulin el al. Anti-Cancer Drugs 2011

Chemotherapeutikum III

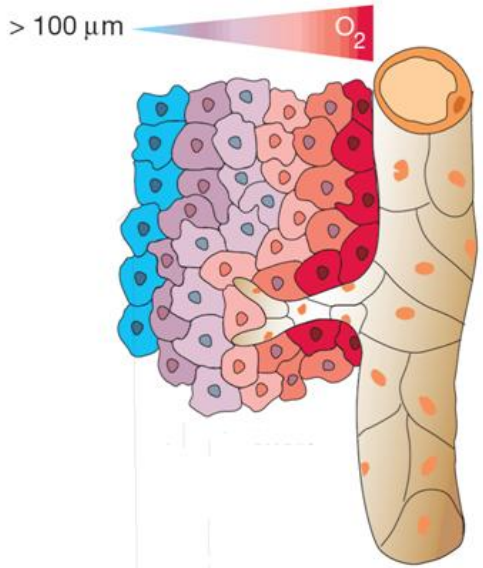


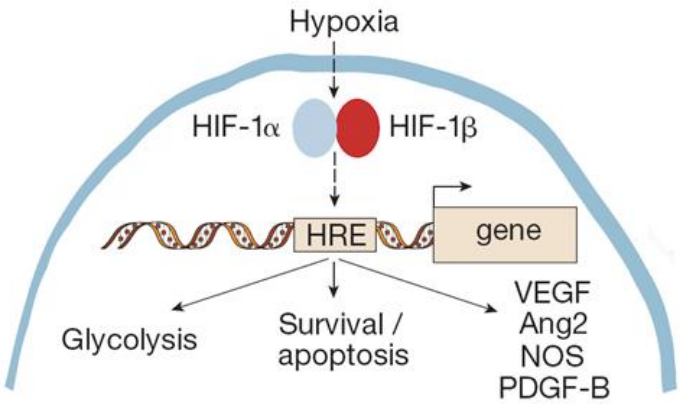
SNU-398: continuous black line; HepG2: dashed black line; SNU-449: dotted black line.

[1] Boulin el al. Anti-Cancer Drugs 2011

TACE + Neoangiogenese ?

TACE → Hypoxie → Neoangiogenese





HIF Antwort auf Hypoxie im Gewebe /Tumor

VEGF → Schlüsselrolle im Rahmen der Tumorneoangiogenese

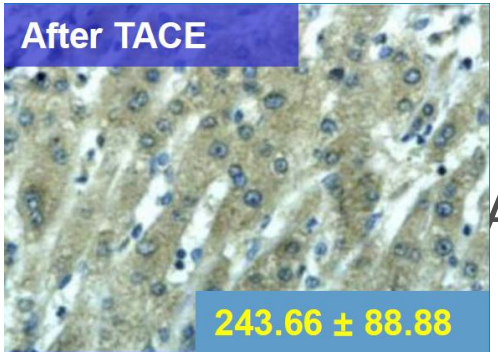
→ ? Unterschiede zwischen cTACE, DEB-TACE + DSM-TACE

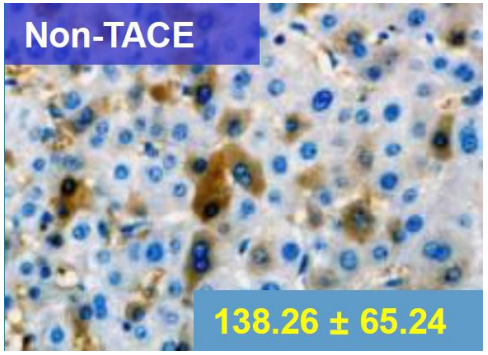
Carmeliet et al. Nature 2000;407:249

Neoangiogenese nach TACE I

Präklinisch: Blande Embolisation führt zu einem signifikanten Anstieg der HIF – 1 α Expression im Tumor[1]

Klinisch:



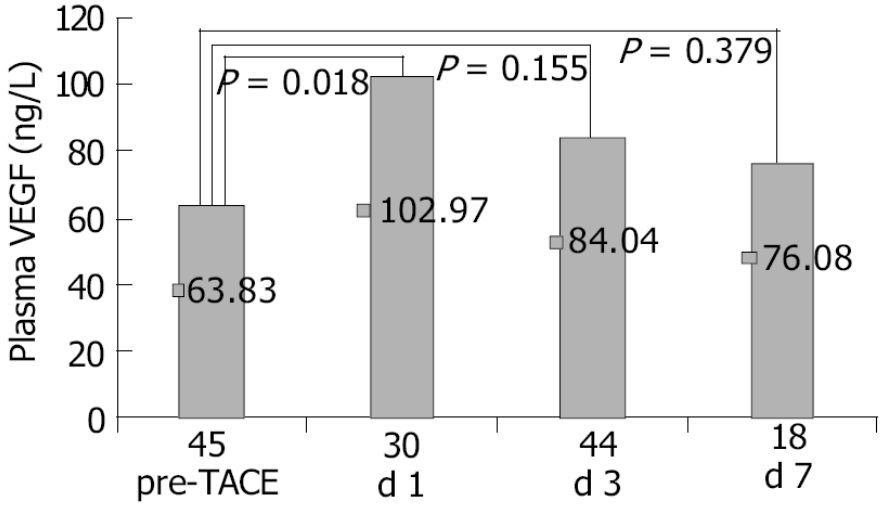


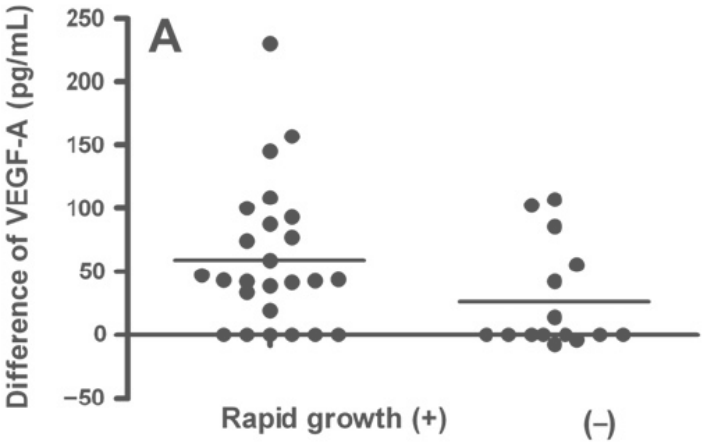
VEGF- Level steigen signifikant an nach TACE

VEGF positive Zellen / 500 Tumorzellen

[1]Rhee et al. J Vasc Interv Radiol 2007;18:639

Neoangiogenese nach TACE I





VEGF –Anstieg im Plasma nach TACE

Sagt VEGF – Response etwas über Outcome nach TACE Vorher

→ ggf. ja – starker Response = schlechtes Outcome

Li et al. World J Gastroenterol 2004;10:2878

Hsieh MY et al. Kaohsiung J Med Sci 2011;27:314

Interventionelle Radiologie

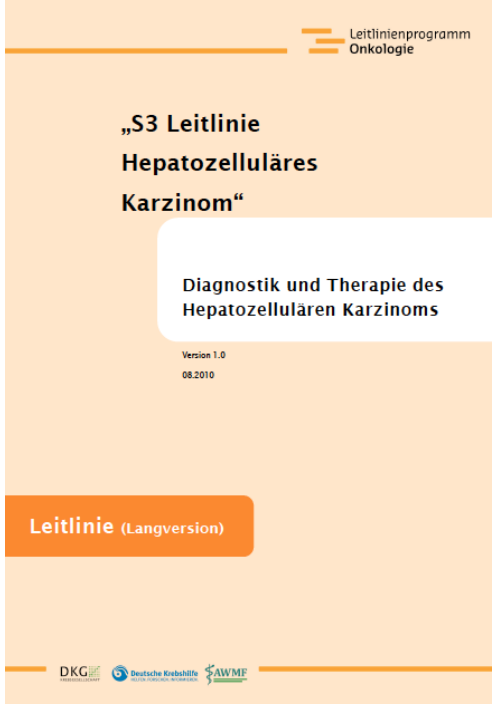
Die transarterielle Chemoembolisation – Status quo in Deutschland

Transarterial Chemoembolization – Status Quo in Germany

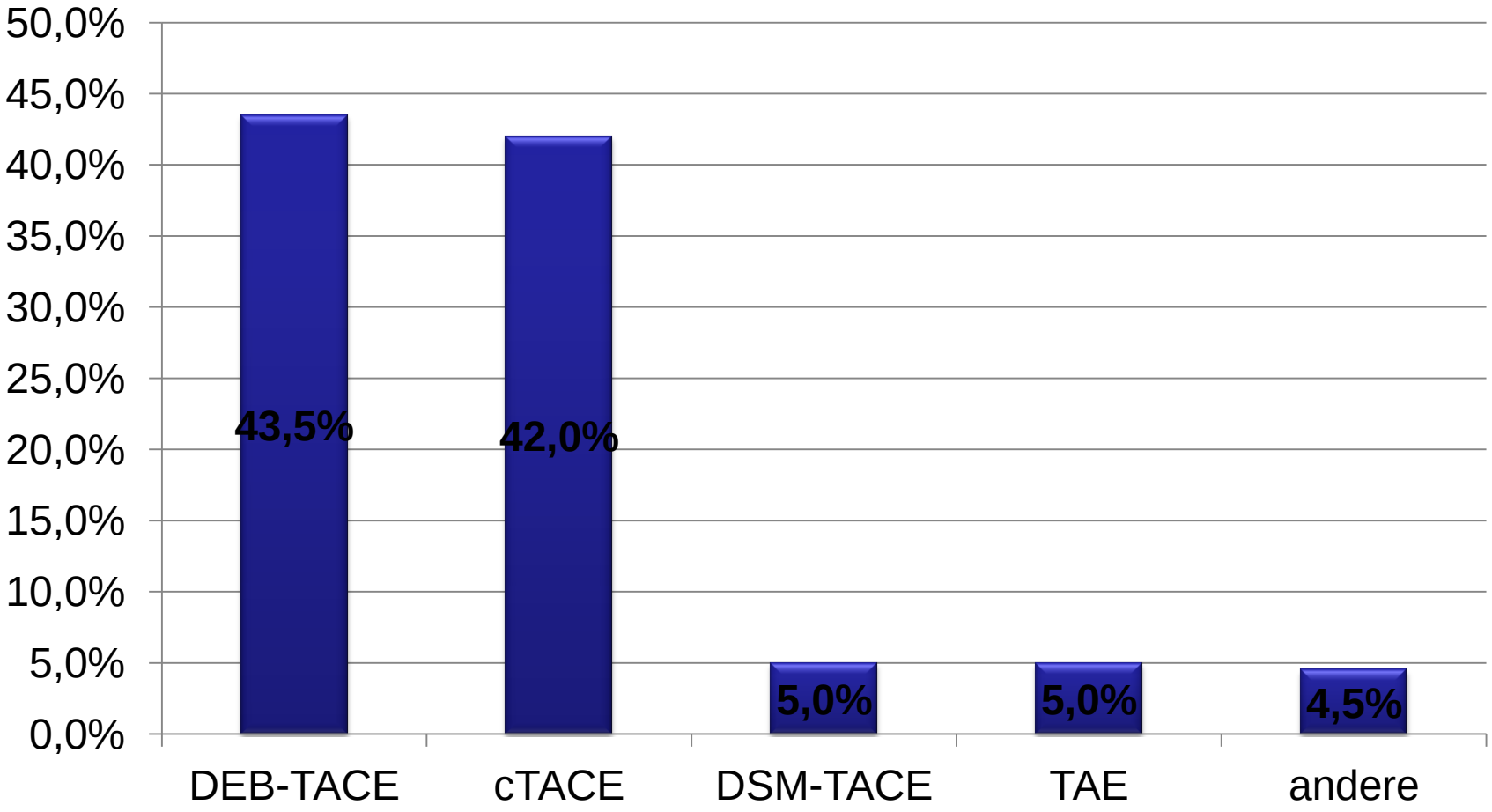
Autoren C. Niessen[1], P. Wiggermann[1], C. Velandia[2], C. Stroszczynski[1], P. L. Pereira[2]

TACE: Status quo in Deutschland

- Aktuell Erstellung der S3-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie HCC
- Umfrage im Auftrag der DEGIR zur Statuserhebung der TACE in Deutschland
- Fragebogen an Chefarzt-Verteiler der DEGIR im April 2012
- insgesamt 96 teilnehmende Institute (Rücklaufquote etwa 61%)

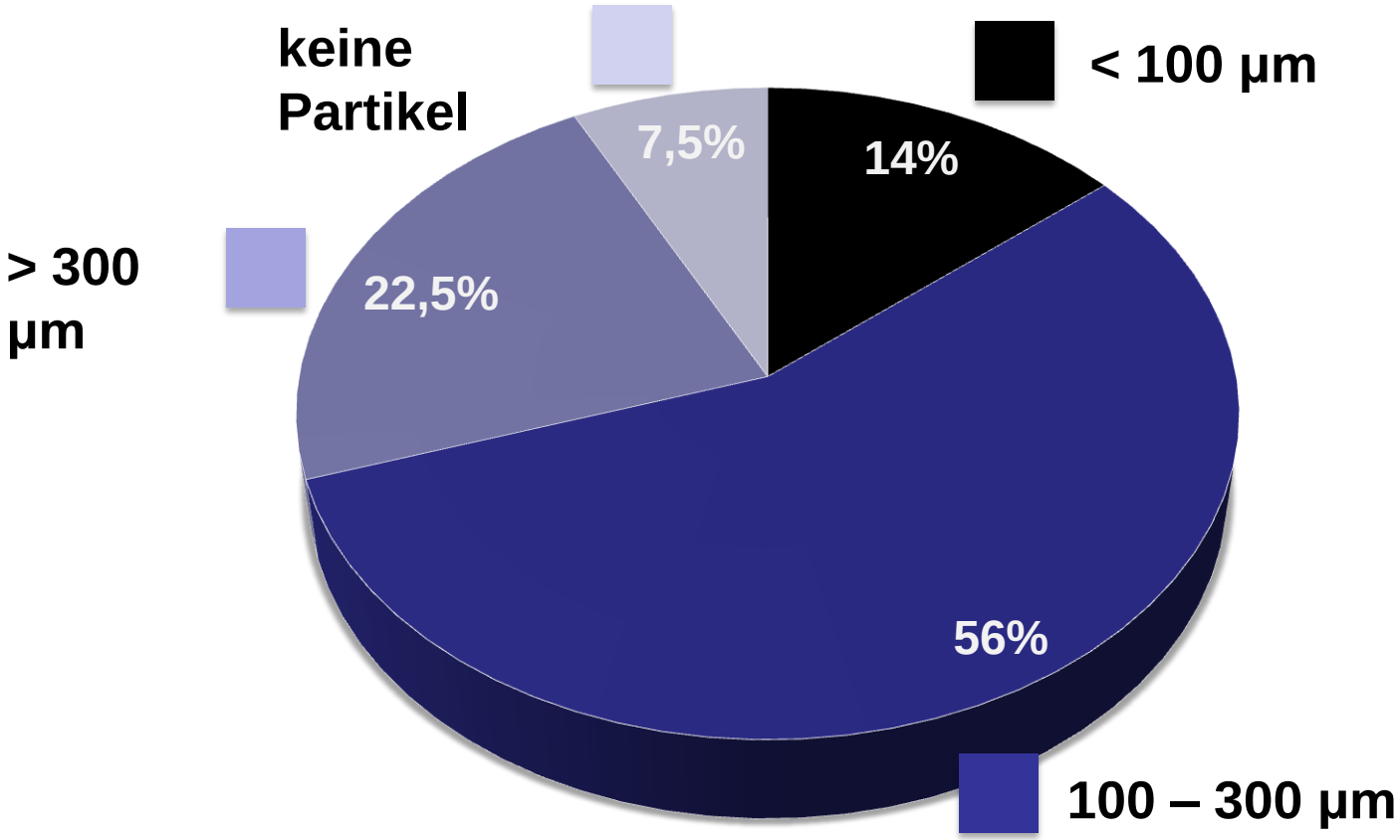


Verwendete Embolisate



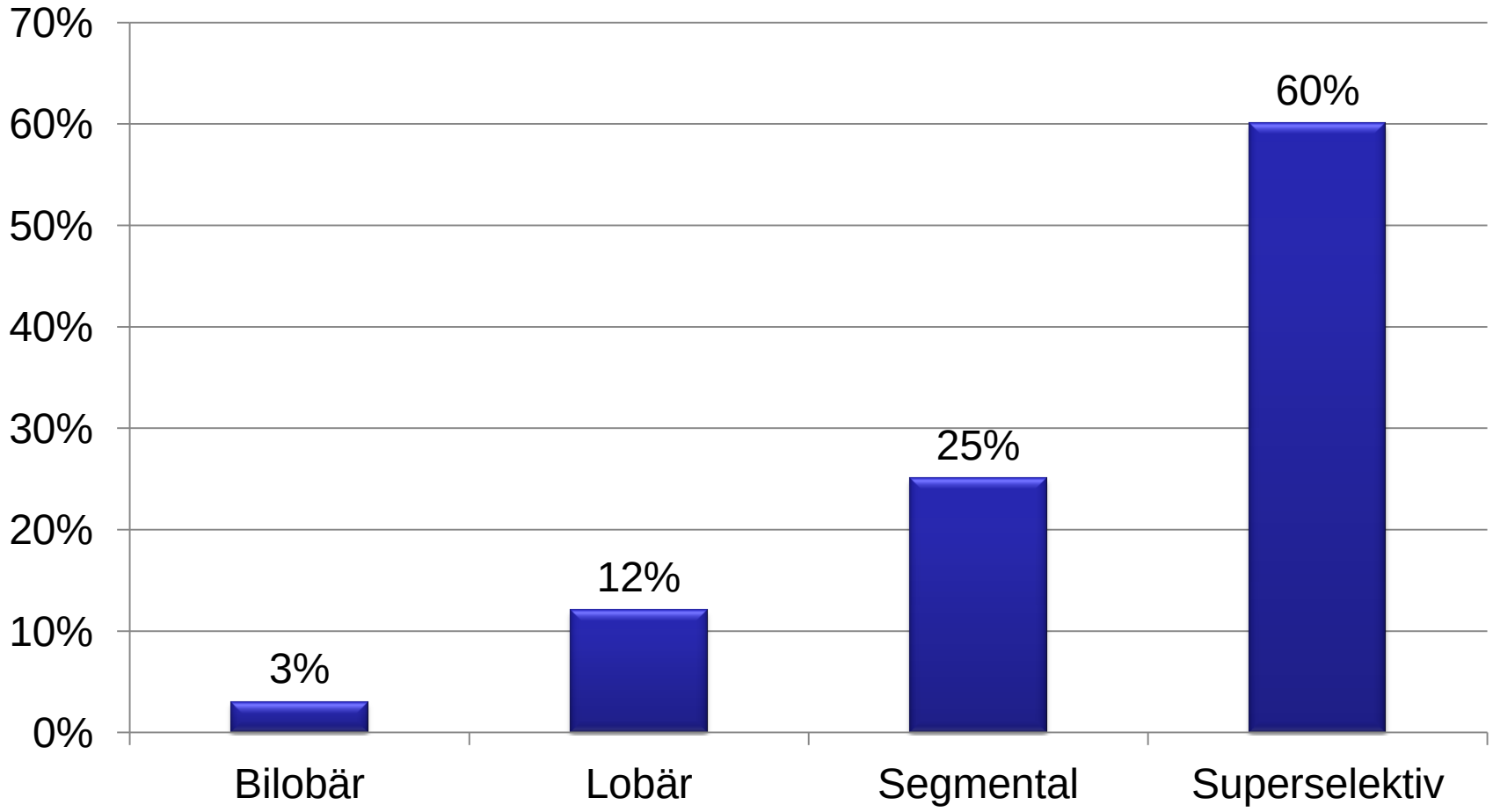
Niessen et al. ROEFO 2013 in press.

Partikelgröße des Embolisats



Niessen et al. ROEFO 2013 in press.

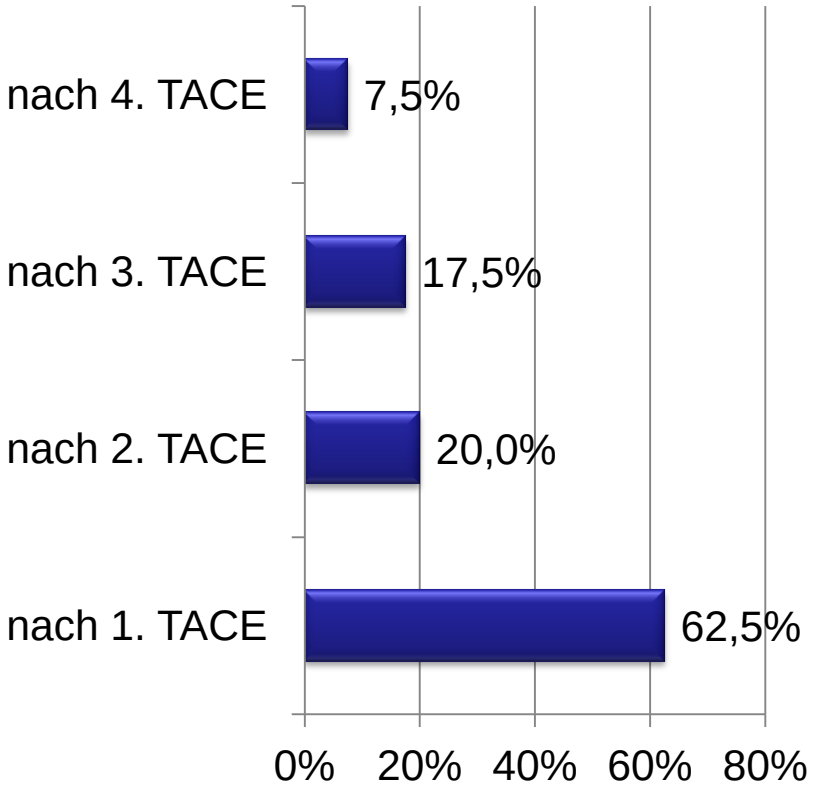
Selektivität der Chemoembolisation



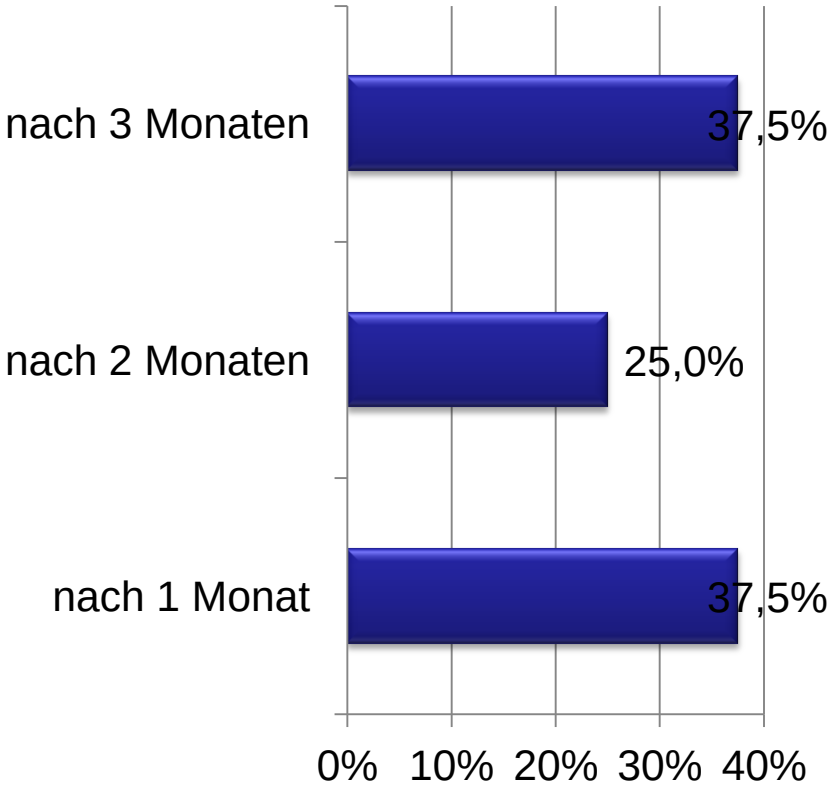
Niessen et al. ROEFO 2013 in press.

Evaluation des Therapieerfolges

42% Kliniken:
nach Prozeduren

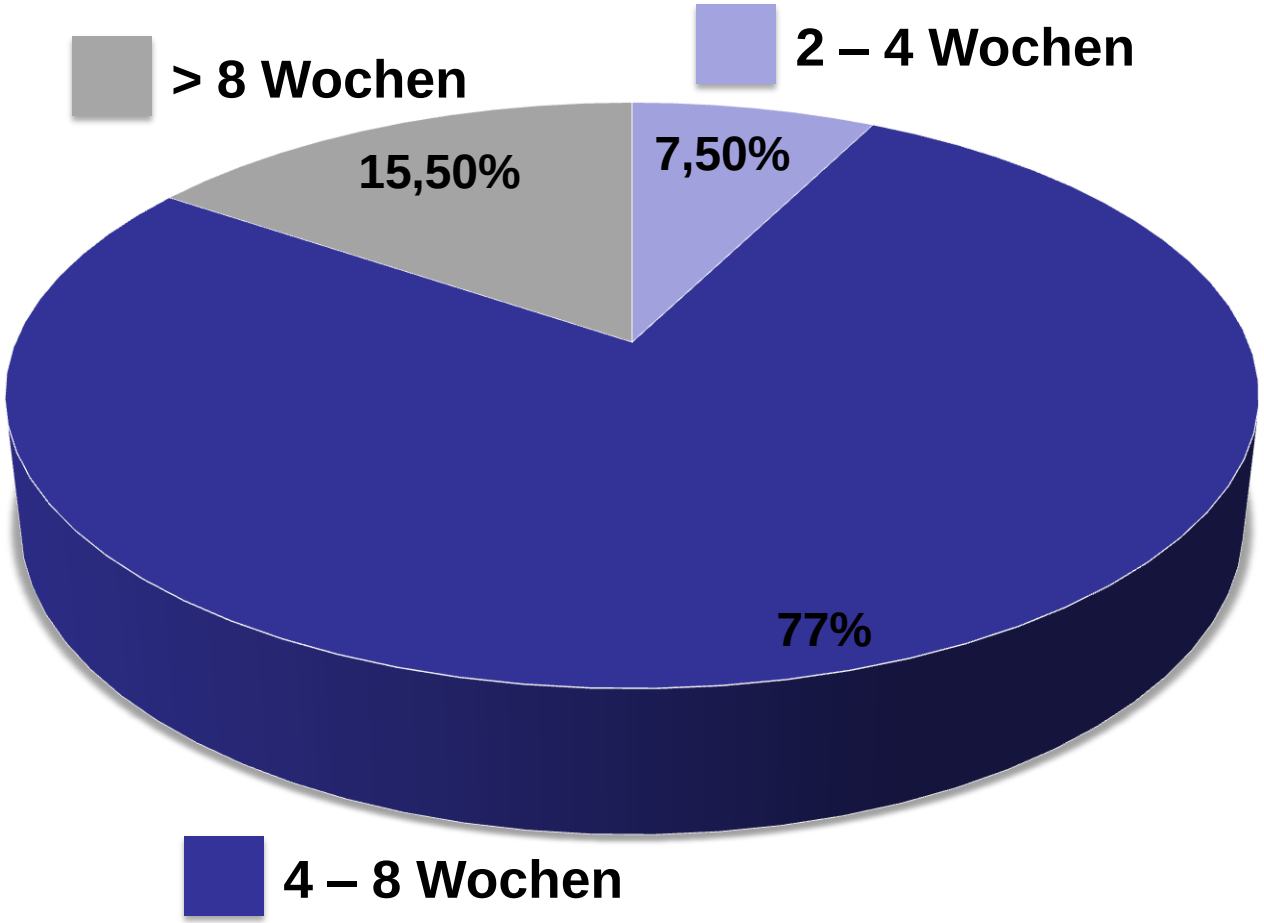


58% Kliniken:
nach festem Zeitschema



Niessen et al. ROEFO 2013 in press.

Zeitabstand zwischen Interventionen



Niessen et al. ROEFO 2013 in press.

Neue LL - HCC

- Einordnung der TACE
- Indikationsstellung
- Implikationen für prozeduralen Ablauf

LL - HCC

Einordung der TACE

- Kurative Verfahren bzw. auf die Leber beschränkte Verfahren
  - Transarterielle Verfahren
- Systemische bzw. nicht auf die Leber beschränkte Verfahren

LL - HCC

Indikationsstellung

LL - HCC

Indikationsstellung

Empfehlung

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤ 2, im Stadium CHILD-Pugh A oder B.

LL - HCC

Indikationsstellung

Empfehlung

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll bei Patienten durchgeführt werden, bei denen ein kuratives Verfahren nicht möglich ist und die folgende Kriterien aufweisen: solitäres oder multifokales HCC ohne extrahepatische Metastasierung und ECOG ≤ 2, im Stadium CHILD-Pugh A oder B.

LL - HCC

Selektivität

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) soll, dem Vaskularisationsmuster der Tumorherde angepasst, so selektiv wie möglich erfolgen. Intraarterielle Applikationen von Cytostatika und Embolisaten sollen kombiniert werden und möglichst zeitgleich erfolgen. Das Tumorgewebe soll dabei möglichst vollständig devaskularisiert werden.

LL - HCC

Dokumentation Therpieansprechen

Die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens soll mittels kontrastverstärkter CT oder MRT frühestens 4 Wochen und spätestens 3 Monate nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) erfolgen. Dabei sollen mehrphasische

LL - HCC

Weitere Implikationen

- Indikation interdisziplinäres Tumorboard
- segmentale Pfortaderthrombose rel. KI
- TAE nur bei KI für TACE
- alleinige intraarterielle Chemotherapie sollte nicht durchgeführt
- RECIST-Klassifikation und die EASL-Klassifikation

Schlussfolgerungen

Offene Fragen bei TACE und HCC

- Optimale Frequenz
- Welches Chemotherapeutikum
- Einfluss der TACE auf Zytokin Produktion

Viele Dank für ihre Aufmerksamkeit