

## Kombinationstherapie in der Onkologie – das hepatocelluläre Carcinom

H. Bismuth<sup>1</sup> und Annie Fecteau<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hepato-Biliary Surgery and Liver Transplant Research Center, Hopital Paul Brousse, Villejuif

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Paris-Sud University

### Combination therapy in oncology: hepatocellular carcinoma

**Summary.** Hepatocellular carcinoma (HCC) is being diagnosed with increasing frequency in the Western world as a consequence of the hepatitis C epidemia. Multimodal therapy is now the only effective treatment option to offer a chance of complete tumor control in HCC. Liver transplantation and liver resection, including the selection criteria and patient evaluation, are discussed. The benefits and complications of transarterial chemoembolization and cryotherapy are also reviewed. Liver transplantation is now thought to offer the best treatment option in early HCC and should be regarded as the first line of treatment in selected patients.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma – Liver transplantation – Liver resection – Chemoembolization – Cryotherapy.

**Zusammenfassung.** Das hepatocelluläre Carcinom der Leber (HCC) wird in der westlichen Welt vermehrt diagnostiziert, wobei dies der Epidemiologie der Hepatitis C zuzuschreiben ist. Die multimodale Therapie des HCC ist die einzige effektive Therapieoption, um eine Chance zur kompletten Tumorkontrolle zu erhalten. Die Lebertransplantation und die Lebertumorresektion mit den notwendigen Selektionskriterien und der zugehörigen Patientenevaluation werden diskutiert. Ebenso wird ein Überblick über die Vorteile und Komplikationen der transarteriellen Chemoembolisation und der Kryotherapie gegeben. Im Frühstadium des HCC wird die Lebertransplantation derzeit als die Therapie betrachtet und sollte bei selektionierten Patienten als Therapie der Wahl gelten

**Schlüsselwörter:** Hepatocelluläres Carcinom – Lebertransplantation – Leberresektion – Chemoembolisation – Kryotherapie.

Das hepatocelluläre Carcinom (HCC) wird zunehmend häufiger in der westlichen Hemisphäre diagnostiziert, wobei die derzeitige Epidemiologie der Lebercirrhose als Folge einer Hepatitis C mit einer malignen Transformationsrate von 2–8 % pro Jahr assoziiert ist [7]. Das systematische Screening von immunbiologischen Markern (z. B.  $\alpha$ -Fetoprotein) mit entsprechender apparativer Diagnostik erlauben die Diagnose des primären HCC in einem wesentlich früheren Stadium zu stellen. Obwohl sich das Screening potentieller HCC-Patienten verbessert hat, werden aber viele Patienten erst nach Jahren einer klinisch inapparenten Infektion in einem lokal schon fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert. Nicht rechtzeitig therapierte Patienten mit HCC haben eine extrem schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 10 Monaten [10]. Das Management des früher als inkurabel geltenden HCC hat sich in letzter Zeit wesentlich geändert. Aufgrund der Intention kurativ zu therapieren, entwickelten sich die Therapiemodalitäten komplexartig und sehr speziell.

Mit der Erarbeitung der Leberanatomie kam es zu einem enormen technisch-chirurgischen Fortschritt. Sie erweiterte die Grenzen der Resektabilität von Lebertumoren. Primäre, wie auch sekundäre, Lebertumoren scheinen nur durch die chirurgische Resektion kurativ therapierbar zu sein. Die Erfolge werden allerdings durch die Tatsache limitiert, daß die auf dem Boden einer Lebercirrhose entstandenen HCC oft multifocal sind. Gerade bei diesen oft nicht resezierbaren Lebertumoren wurde deutlich gezeigt, daß nur die multimodale Therapie eine komplette Tumorkontrolle zuläßt. Mehrere Therapieoptionen – wie die Transplantation, die Tumorresektion, die arterielle Chemoembolisation und die Kryotherapie – stehen mittlerweile zur Verfügung.

## Lebertransplantation

Die Diskussion über die Wahl zwischen Lebertransplantation oder Tumorresektion hängt von den speziellen Gegebenheiten des Tumors und der Population, in welcher er vorkommt, ab. In fast 80 % der Fälle liegt dem HCC eine Lebererkrankung, wie posthepatitische Lebercirrhose, genetische Veränderungen oder Alkoholabusus zugrunde. Auch wenn der Tumor im frühen Stadium nur eine kleine Tendenz zur Metastasierung aufzeigt, findet sich eine hohe Incidenz einer multizentrischen Entstehung. Befindet sich das genetisch instabile Gewebe, aus welchem sich der Tumor entwickelt, in einem Leberlappen, so geht dies in vielen Studien mit einer Rezidivrate von 20 % pro Jahr einher. Theoretisch müßte die Lebertransplantation, welche zum einen den Tumor und zum anderen das erkrankte Organ entfernt, die Therapie der Wahl darstellen. Allerdings wird dieser Enthusiasmus durch Kontraindikationen, wie die virale Replikation des Hepatitis-B-Virus, persistierender Alkoholabusus, oder einem fortgeschrittenem Tumorstadium gebremst. Eine Einschränkung der Indikation zur Lebertransplantation auf Patienten mit dem geringsten Risiko für ein Rezidiv und eine Abstoßung scheint in einer Zeit des Organmangels sinnvoll. Eine Patientenselektion ist von besonderer Wichtigkeit, um gute Resultate bei an HCC erkrankten und lebertransplantierten Patienten zu erhalten. Eine Studie an unserer Abteilung zeigte, daß 21 HCC-Patienten aus einer Gruppe von 60 zwischen 1985 und 1991 transplantierten Patienten, welche weniger als 3 Tumorknoten von einer Größe unter 3 cm und keine tumorbedingte Pfortaderthrombose hatten, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 83 % aufwiesen. Dies ist vergleichbar mit dem Überleben von transplantierten Patienten ohne Tumorleiden.

Die Ergebnisse der 60 wegen HCC transplantierten Patienten wurden mit 60 Patienten verglichen, die sich im gleichen Zeitraum einer Leberresektion wegen HCC unterzogen hatten. Das Gesamtüberleben ist ähnlich (49 % bei LTx vs. 52 % bei Leberresektion nach 3 Jahren), LTx-Patienten hatten ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben (46 vs. 27 %;  $p < 0,05$ ). Kleine (< 3 cm) uni- oder binoduläre Tumoren wiesen nach Transplantation im Vergleich zur Resektion ebenfalls ein besseres rezidivfreies Überleben auf (83 vs. 18 % nach 3 Jahren). Diese Ergebnisse wurden in einer prospektiven Studie an HCC-Patienten zwischen 1992 und 1994 bestätigt. Eine Tumorgröße unter 3 cm, das Vorhandensein von weniger als 3 Tumorknoten und das Fehlen einer Gefäßinvasion waren hierbei die wichtigsten Prognosefaktoren. Das Hauptmerkmal dieser prospektiven Anwendung gegenüber der ersten Studie war ein signifikanter Anstieg in der Anzahl von behandelten Patienten, welche eine begrenzte intrahepatische Erkrankung hatten (76 vs. 35 %). Dies war übertragbar auf einen signifikanten Anstieg sowohl im 3-Jahres- (77 vs. 55 %) wie auch im rezidivfreien Überleben (70 vs. 49 %) [3].

## Patientenevaluation

Die histologische Sicherung der HCC-Diagnose ist beim Vorliegen offensichtlicher Risikofaktoren für das HCC, wie eine assoziierte Cirrhose, erhöhte  $\alpha$ -Fetoproteinspiegel (> 300 ng/ml) und charakteristischen radiologischen Befunden nicht obligatorisch. Zudem wird die histologische Sicherung aus der Befürchtung heraus, eine Tumordissemination entlang der Biopsienadel zu verursachen, in unserer Abteilung nicht durchgeführt.

Drei bildgebende Untersuchungen werden vorgenommen: Ultraschall, Spiralcomputertomographie (Spiral-CT) mit arterieller und venöser Phase und ein Kernspintomogramm mit und ohne Kontrastmittelapplikation (MR). Die 3 Untersuchungsverfahren sind bzgl. der vasculären und histologischen Situation, falls der Tumor sich in einer der Untersuchungen nicht darstellen läßt, in der Evaluation des intrahepatischen Prozesses komplementär. Die Pfortaderthrombose mit Anfüllen der echogenen Gewebsstruktur oder Vergrößerung des Gefäßlumens wird mittels Ultraschall am besten gesichert. Das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose ist generell für die Transplantation, wie auch für die Resektion, als Kontraindikation zu sehen. Ausnahmen sind dann gegeben, wenn eine lokale Kontrolle eines fortgeschrittenen Tumors mittels Resektion und Pfortaderdesobstruktion eine effektive Palliation durch transarterielle Chemoembolisation oder systemische Chemotherapie ermöglichen kann. Das Vorhandensein von vergrößerten Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale wird untersucht, um eine evtl. Tumordissemination zu sichern, was eine Transplantation oder Resektion ausschließt. Eine extrahepatische Manifestation wird mittels Thorax-CT und Skelettszintigraphie ausgeschlossen. Ein CT des Schädels bei asymptomatischen Patienten hat eine geringe Wertigkeit und wird nicht mehr durchgeführt. Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, werden – um tumorunabhängige Kontraindikationen auszuschließen – extensiv evaluiert. Solche Patienten unterziehen sich einer kompletten kardiovaskulären, renalen und psychologischen Untersuchung. Zudem wird das Vorhandensein einer viralen Replikation untersucht.

## Methodik

Primär wird eine limitierte Laparotomie zur Bestätigung, daß die Erkrankung auf die Leber beschränkt ist und keine Pfortaderthrombose vorliegt, durchgeführt. Die Lymphknoten entlang des Lig. hepatoduodenale werden systematisch disseziert und anschließend eingefroren. Ein zweiter Empfänger wird „stand by“ gehalten, falls sich eine Tumordissemination zeigt.

Ein Cell-Saver kommt erst nach der Hepatektomie zum Einsatz, um das Risiko einer Tumorzell dissemination, welche bei der Manipulation der zu explantierenden Leber auftreten könnte, zu verringern. Die retrohepatisch gelegene V. cava wird gewöhnlich reseziert, um eine bessere Tumorfreiheit zu erzielen – die Piggyback-Technik wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt.

Sobald als möglich wird eine Chemotherapie mit 9 Zyklen Doxorubicin und 5-Fluorouracil durchgeführt. Die postoperative Überwachung der Transplantierten entspricht ansonsten der anderer Indikationen. Während der ersten 2 Jahre Nachbeobachtung werden 3monatlich Ultraschall und AFP-Bestimmungen und 6monatlich ein Abdomen-CT und eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Ein Rezidiv kann sich Jahre nach der Transplantation zeigen und sollte, falls es nicht inkurabel ist, aggressiv behandelt werden.

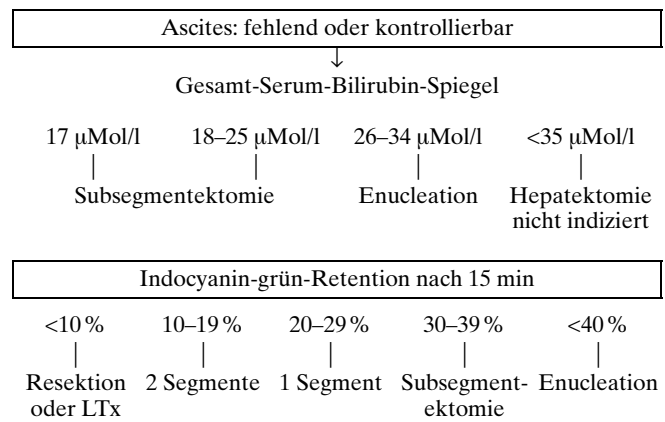
## Chirurgische Resektion

### Patientenevaluation

Patienten mit Lebercirrhose können postoperativ eine Leberinsuffizienz erleiden, vor allem wenn sie schon präoperativ eine Manifestation einer Leberdysfunktion haben. Die Prädiktion, Prävention und Therapie einer postoperativen Leberinsuffizienz sind eine große Herausforderung der heutigen Leberchirurgie. Die präoperative Leberfunktion muß sorgfältig evaluiert werden, um auch das Volumen des verbleibenden funktionstüchtigen Lebergewebes nach Resektion und das regenerative Potential der Leber vorherzusagen. Kein Test allein kann eine Vorhersage über die präoperative Leberfunktion und das Risiko der postoperativ möglichen Leberinsuffizienz vorhersagen – eine Kombination verschiedener Untersuchungen ist adäquat.

Gewöhnlich glaubt man, daß es der Serumspiegelbestimmung von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Transaminasen an Sensitivität in der Bestimmung der Leberfunktion mangelt. Erfahrungen aus Japan bei cirrhotischen Lebern dagegen lassen annehmen, daß die Erhöhung von Serum-Bilirubin eine genaue Vorhersage der Leberdysfunktion zuläßt [13]. In einer großen Studie an Patienten mit Lebercirrhose nutzten Miyagawa et al. den präoperativen Serum-Bilirubin-Spiegel als Indikator für das mögliche Resektionsausmaß. Als absolute Kontraindikation für eine Resektion wurde ein Serum-Bilirubin  $> 2$  mg/dl (35 Mol/l) festgelegt, ein Wert zwischen 1,6 und 3 mg/dl (27–34 Mol/l) lies lediglich eine Enucleation ohne Resektion von funktionsfähigem Parenchym zu und ein Serum-Bilirubin zwischen 1,1 und 1,5 mg/dl (18–25 Mol/l) lies eine limitierte Parenchymresektion zu. Eine Erhöhung der Transaminasen – als Marker für eine chronische Hepatitis – wurde mit einem Anstieg der Komplikations- und Krankenhausletalitätsrate bei Child-A-Patienten assoziiert [6]. Die Lebersyntheserate kann mittels Bestimmung von Serum-Albumin und leberspezifischer Gerinnungsfaktoren evaluiert werden. Für den Chirurgen stellen Bestimmungen des Prothrombins und der Faktoren II, V, VII und X die bestmögliche Einschätzung der prä- und postoperativen Leberfunktion dar.

Eine Messung der Indocyanin(IGC  $R_{15}$ )-Blutfluß-Clearance ist zur Vorhersage des Risikos der postoperativen Leberinsuffizienz bei einem gewissen Prozentsatz sinnvoll. Dies trifft vor allem für Child-A-klassifizierte Patienten zu [9]. Die Menge an verbleibendem Indocya-



**Abb. 1.** Richtlinien für die sichere Hepatektomie bei Patienten mit Cirrhose. Modif. nach [13]

nin sollte bei Patienten mit normaler Leberfunktion nach Injektion (IGC  $R_{15}$ ) weniger als 10% betragen. Um eine genauere Aussage über das sicher resezierbare Lebervolumen zu erhalten, kombinierten Miyagawa et al. das Indocyanin-Testergebnis mit den präoperativen Bilirubin-Spiegeln (Abb. 1) [13]. Sie kommen zu der Aussage, daß Patienten mit einem IGC  $R_{15}$ -Wert unter 10% sicher resezierbar seien, wohingegen Werte zwischen 11 und 20% eine Bisegmentektomie und Werte zwischen 21 und 30% eine Segmentektomie erlauben; dagegen seien Patienten mit IGC  $R_{15}$ -Werten über 30% nur mittels Subsegmentektomie oder Enucleation mit vertretbarem Risiko resezierbar.

Lebertumoren weisen eine Destruktion des Leberparenchyms und des umgebenden gesunden Gewebes auf, welches mittels Hepatektomie entfernt werden kann. Dies korreliert nicht immer mit der anatomischen Ausdehnung der Leberresektion. Die Größe der Resektion ist weniger wichtig als die Quantität und Qualität des verbleibenden funktionstüchtigen Lebergewebes. Ebenso wichtig ist die Bestimmung des Leberparenchymvolumens nach Resektion, wie auch die Position der Läsion, denn das opferbare Gewebe ist bei peripher gelegenen Tumoren unterschiedlich zu zentral gelegenen gleicher Größe. Bei Cirrhose besteht oft eine kleine kompensatorische Hypertrophie der nicht betroffenen Lebergewebsareale. Mittels der axialen CT kann das Volumen verschiedener Lebersektoren, wie auch des Tumors selbst, bei jedem Patienten mit zuverlässiger Genauigkeit gemessen werden. Das tumoröse Gewebe, welches einen Teil des Leberparenchyms ersetzt, sollte nicht in die Kalkulation der Bestimmung der Leberfunktion miteinbezogen werden. Okamoto et al. beschrieben eine „parenchymatöse hepatische Resektionsrate“, welche den Anteil des zu resezierenden nichttumorösen Lebergewebes zum Ausdruck bringen soll: das Tumolvolumen zieht man von dem zu resezierenden Lebervolumen ab, welches durch das totale Lebervolumen minus dem Tumolvolumen geteilt wird. Das Resultat ist mit 100 zu multiplizieren. Mittels der Kombination aus „parenchymatöser hepatischer Resektionsrate“, einer Schätzung der Leberfunktion und der Child-Klassifikation kann eine Aussage über das Ausmaß des gefahrlos zu resezie-

renden Lebergewebes gemacht werden. An der Paul Brousse Klinik gilt, daß sich Patienten mit Child-A-Cirrhose einer Resektion von bis zu 50 % ihres Leberparenchyms unterziehen können, wohingegen Patienten mit Child B lediglich bis zu 25 % und Child-C-Patienten – bei ohnehin eingeschränkter chirurgischer Indikation zur Resektion – sich nur einer Enucleation des Tumors unterziehen können.

### Vorgehen

Eine gründliche Suche nach einer extrahepatischen Tumormanifestation wird – wie vor einer Lebertransplantation – als erstes durchgeführt. Vergrößerte hepatische und cöliakale Lymphknoten werden für eine histologische Untersuchung excidiert. Ein intraoperativer Ultraschall wird systematisch durchgeführt. Falls 3 oder mehr intrahepatische Tumorknoten gefunden werden oder eine extrahepatische Tumorausssaat vorliegt, erfolgt keine Resektion und der Patient wird einem palliativem Therapiekonzept zugeführt.

Die Tumorsektion erfolgt mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm gesundem Leberparenchym. Falls dies aufgrund der Nähe von biliären oder vasculären Strukturen nicht möglich ist, erfolgt die Kryotherapie des Resektionsrandes.

Auch wenn die Letalität gering ist (5 % in unserer Abteilung), sind Komplikationen häufig (55 %). Vorwiegend (50 %) sind diese in der eingeschränkten Leberfunktion begründet. Die häufigste ist die Entstehung von Ascites. Blutungen, biliäre Fisteln und lokale Infektionen sind selten und durch eine sorgfältige chirurgische Technik vermeidbar. Häufig vorkommende pulmonale Infektionen müssen vermieden und mittels aggressiver Physiotherapie behandelt werden.

Lange et al. berichteten über wiederholte Transplantationen bei HCC-Patienten [10]. 13 Resektionen wurden bei 11 Patienten mit HCC-Rezidiv durchgeführt mit einem mittleren Überleben von 13 Monaten. Bei 7 von 11 Patienten wurden primär 3 oder mehr Segmente reseziert. 5 Patienten wurden atypisch und 8 Patienten typisch reseziert (6 Unisegmentektomien, 1 Bisegmentektomie und 1 linke Lobektomie). Eine postoperative Leberinsuffizienz trat nicht auf. Eine weitere Studie berichtet über Rehepatektomien bei HCC-Rezidiven bei Nicht-Cirrhotikern: von 14 Patienten hatten 9 zwei Hepatektomien inklusive 1 Patient mit einer Retransplantation und 5 hatten 3 Hepatektomien. 2 Patienten waren nicht in der Nachbeobachtung. Von den restlichen 12 Patienten starb 1 Patient an einem Rezidiv. Die Beobachtungszeit liegt zwischen 18 und 154 Monaten, 1 Patient lebt mit Rezidiv 142 Monate nach Transplantation und 5 leben ohne Rezidiv zwischen 54 und 135 Monaten [4].

### Transarterielle Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wurde in Japan für Patienten mit irresektablem HCC als Alter-

native zur systemischen Chemotherapie, welche schlechte Ergebnisse aufweist, entwickelt [18]. Die TACE beruht auf der dualen Vascularisierung der Leber, wobei der portale Fluß vorwiegend für die Oxygenierung verantwortlich ist. Tumorgewebe wird arteriell versorgt und kann selektiv zerstört werden. Bei der TACE wird eine Mischung aus ethiodisiertem Öl (Lipiodol Ultra-Fluide, Guerbet Laboratories, Roissy Charles de Gaulle, France) und einem Chemotherapeutikum (gewöhnlich Doxorubicin) und nachfolgend absorbierbare Gelatinepartikel injiziert. Die TACE wird sowohl vor Resektion wie auch vor Transplantation eingesetzt, um eine präoperative Tumorkontrolle zu erzielen und um eine Verbesserung der Diagnosefindung von Tumorknoten, die sich einer konventionellen Bildgebung entzogen haben, zu erreichen. Bei Patienten, die reseziert werden, wird die TACE nur durchgeführt, um einen solitären Knoten und seine Resektabilität zu bestätigen. Bei Patienten mit grenzwertiger Resektabilität wird die TACE angewendet, um den chirurgischen Erfolg zu erhöhen und eine Tumorfreiheit zu erzielen. Bei Tumormassenreduktion wird die TACE alle 2–3 Monate, ggf. auch mit mehreren Kursen falls notwendig, fortgesetzt. Patienten, die auf der Transplantationsliste stehen, werden alle 2–3 Monate einer TACE unterzogen, bis ein Organ zur Verfügung steht – vorausgesetzt die Leberfunktion verschlechtert sich nicht. Zudem kann die TACE als reine palliative Maßnahme durchgeführt werden.

Kontraindiziert ist die TACE bei jeglicher Tumorthrombose, die sich entlang der portalen Bifurkation oder der Pfortader erstreckt, da es aufgrund einer arteriellen und portalen Minderperfusion zur massiven hepatischen Nekrose kommen kann. Aufgrund einer nicht akzeptablen Letalität von ungefähr 40 % bei Child-C-Cirrhosen wird die TACE nur bei Patienten mit Child A und frühem Child B angewandt, da die Letalitätsraten hierbei unter 10 % liegen. In 10 % kommt es zur Cholecystitis, welche gewöhnlich ein nichtchirurgisches Vorgehen zur Folge hat. Bei 14 % kommt es zur angiographisch sicherbaren Vasculitis, was eine Kontraindikation für eine weitere Behandlung darstellt. Andere Komplikationen sind hepatische Dekompensation mit Ascites (14 %) und Ikterus (12 %), Niereninsuffizienz (13 %), Sepsis, Leberabscesse, ischämische Pankreatitis oder Milzinfarkte als Konsequenz eines Reflux von Kügelchen mit dem Chemoagens in die A. gastroduodenalis oder lienalis. Letzteres kann auch ein peptisches Ulcus oder eine gastrointestinale Blutung verursachen. Aus den genannten Gründen werden Patienten antibiotisch und anti-ulcerogen behandelt. Aufgrund einer möglichen akuten Leberinsuffizienz nach TACE sollte eine adäquate Patientenselektion durchgeführt werden (Child-A- und frühes Child-B-Stadium) [5].

Frühere kontrollierte Studien zeigten, daß die Embolisation bessere Ergebnisse aufwies als die systemische intravenöse Chemotherapie oder die intraarterielle Chemotherapie ohne Embolisation [11]. Ein europäisches Zentrum berichtete über seine Erfahrungen mit TACE bei 291 Patienten mit HCC [5]. Bei 43 % (126 Patienten) wurde die TACE als Teil eines multi-

modalen Regimes vor Resektion oder Transplantation eingesetzt. Die übrigen 165 Patienten wurden palliativ therapiert. 23 Patienten wurden nach 1–3 transarteriellen Chemoembolisationen reseziert, 20 Patienten wurden transplantiert. Die Studie legt nahe, diese Therapie auch als palliativ anzuwenden, da sich abdominale Schmerzen in 60 % lindern lassen. Der Tumor blieb in der Größe konstant oder wurde kleiner (84 %) und Tumormarker normalisierten sich komplett bei 13 % der Patienten. Patienten ohne Cirrhose hatten im Vergleich zu solchen mit Lebercirrhose eine bessere 12- und 24-Monate-Überlebensrate (retrospektiv 62 % und 26 %). Das Überleben wurde mit der Child-Klassifikation korreliert: retrospektiv lebten nach 12 und 24 Monaten 71 und 49 % der Child-A-Patienten, von den Child-B-Patienten nur 53 und 29 %; bei Child-C-Patienten 18 und 9 %. Im allgemeinen sind die Ergebnisse dieser Serie gut vergleichbar mit großen Studien aus Asien. Neuere prospektive Studien zeigen keinen so deutlichen Vorteil bzgl. des Überlebens [8]. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte den Einfluß der TACE auf das Management von zu resezierenden (49 von 76) und zu transplantierenden (54 von 111) Patienten [12]. Bei 62 % der Patienten war ein „down staging“ oder eine totale Tumornekrose mittels TACE induzierbar, was sowohl nach Resektion als auch nach Transplantation mit einem besseren rezidivfreien Überleben assoziiert war. Eine multivariate Analyse der Faktoren, die für ein Ansprechen auf TACE prädisponieren, zeigte, daß ein „down staging“ bei Tumoren mit einer Größe über 5 cm häufiger vorkam. Die TACE verbesserte auch die Resektabilität primär irresektabler Tumoren. Bei Lebertransplantierten und Tumoren über 3 cm war ein „down staging“ mit einem ähnlichen Überleben vergesellschaftet, wie bei Patienten mit einer ausgedehnteren Erkrankung.

## Kryochirurgie

Die Kryochirurgie hat kürzlich einen neuen Ansatz zur Therapie von irresektablen Lebertumoren geliefert. Studien zeigten mittels Verfeinerung und breiter Anwendung des intraoperativen Ultraschalls einen potentiellen Benefit der Kryochirurgie bei nicht zu resezierenden Patienten [15, 16]. Die Effizienz der Kryochirurgie wird noch untersucht und die meisten Berichte weisen unterschiedliche Tumoren, unterschiedliche Patientenselektionskriterien und verschiedene Therapieprotokolle auf.

Eine aktuelle Studie von der Paul Brousse Klinik [1] untersuchte den möglichen Nutzen der Kryochirurgie bei der Behandlung von irresektablen Lebertumoren. In einem 3-Jahres-Zeitraum wurden 13 von 251 HCC-Patienten mittels Kryochirurgie behandelt. 4 Patienten, die sich einer partiellen Leberresektion unterzogen, wurden zusätzlich wegen eines zu geringen Sicherheitsabstandes des Resektionsrandes (< 1 cm) kryochirurgisch therapiert. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 17 Monaten traten bei diesen Patienten kein Rezidive auf. Von 191 als irresektabel einge-

stuften Patienten wurden 9 (5 %) Patienten mit alleiniger Kryochirurgie (4 Patienten) oder in Kombination mit Resektion (5 Patienten) behandelt. Die Kryochirurgie kam nur zum Einsatz, wenn der Tumor makroskopisch komplett angehbar war. Keiner der Patienten hatte eine extrahepatische Manifestation. Alle Patienten waren als Child A oder B<sup>1</sup> klassifiziert. Eine Chemoembolisation mit Lipiodol war für die prätherapeutische Evaluation obligatorisch, um nachweislich keine Läsion, welche sich im Ultraschall und CT nicht darstellte, zu übersehen.

Nach kompletter Mobilisation der Leber wird die Kryochirurgie unter ultraschallgesteuerter Führung durchgeführt. 2 Zyklen (gefrierend-auftauend) wurden pro Läsion durchgeführt. Bei den 9 Patienten wurden 9 von 15 Tumorknoten mittels Kryochirurgie therapiert und die restlichen reseziert. Technische Schwierigkeiten oder eine intraoperative Letalität war nicht zu beobachten. Routinemäßig wurden die Serum-Transaminasen, die Thrombocytenzahl und die Prothrombinzeit gemessen. Veränderungen hierbei bezogen sich auf die Dauer der Kryotherapie und die Anzahl der behandelten Läsionen. Innerhalb von 5 Tagen kam es wieder zur Normalisierung der Werte.

5 von 9 Patienten (55 %) zeigten ein partielles Ansprechen (50 % Tumormassenreduktion). Bei den übrigen 4 Patienten kam es zur Tumormassenreduktion von weniger als 50 % und die Tumorgröße blieb somit konstant. Die lokale Rezidivrate betrug 0 % und die Gesamtrezidivrate nach 16 Monaten 33 %. Die Gesamtüberlebenszeit betrug 77 % nach 12 Monaten und 63 % nach 24 Monaten. 6 Patienten (63 %) blieben tumorfrei.

Auch wenn die Kryochirurgie nicht einem breiten Patientengut mit irresektablen Tumoren zugeführt werden kann, sind die Autoren der Meinung, daß die Kryochirurgie ein sicheres Verfahren ist. Zudem zeigte sich, daß die Kryochirurgie ermutigende Ergebnisse aufweist, ohne eine lokale Rezidivbildung. Die besten Überlebensdaten wurden bei Patienten erzielt, die multimodal mittels Kryochirurgie, Resektion und auch systemischer Chemotherapie oder Chemoembolisation behandelt wurden. Der Benefit stand in Beziehung zur kompletten Therapie des Tumors, gerade für Patienten mit einer multinodulären Erkrankung.

## Schlussfolgerungen

Die Kriterien, welche an der Paul Brousse Klinik für Lebertransplantationen bei HCC angewandt werden, repräsentieren eine radikale Änderung der vorangegangenen Auffassung. Transplantationen sollten unserer jetzigen Auffassung nach bei den Kandidaten, die einer Resektion am besten zugänglich sind, vorgenommen werden. Dies steht im Gegensatz zur früheren Auffassung, primär eine Resektion anzustreben. Aufgrund der Problematik der multizentrischen Hepatocarcinogenese

<sup>1</sup> Die Child-Paul-Brousse-Klassifikation ist eine Modifikation des Child-Pugh-Score und wurde von Bismuth definiert (Am J Surg, 1990, 160: 105)

stellt die Transplantation die einzigste Option für die komplette Entfernung aller Foci des HCC dar.

Die Lebertransplantation zeigt bei Patienten mit HCC in einem frühen Stadium ähnliche Resultate wie bei benignen Erkrankungen und ist daher durchaus gerechtfertigt. Der Anteil der Patienten, die nach den genannten Selektionskriterien für eine Transplantation in Frage kommen, ist weiterhin klein. Durch die Verfeinerungen der chirurgischen Technik, des intraoperativen Ultraschalls und der Minimierung des Parenchymverlustes bei Cirrhotikern kann die Resektion einer zunehmenden Anzahl von Patienten angeboten werden.

## Literatur

1. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, et al (1997) Place of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Ann Surg* 225: 39
2. Akashi Y, Koreeda C, Enomoto S, Uchimaya S, et al (1991) Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: an evaluation based on multivariate analysis of 90 cases. *Hepatology* 14: 262
3. Bismuth H, Adam R, Raccuia J, Kalil A (1996) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Trans Reviews* 10: 13
4. Bismuth H, Chiche L, Castaing D (1995) Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic liver: experience with 68 resections. *World J Surg* 19: 354
5. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, et al (1992) Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 163: 387
6. Farges O, Jagot R, Belghiti J (1996) High preoperative serum alanine transaminase level increases the risk of liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) in Childs' grade A cirrhotic patients. *Gut* 39 [Suppl 3]: A26
7. Ganne-Carrié N, Chastang C, Chapel F, Munz C, et al (1996) Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in western patients with cirrhosis. *Hepatology* 23: 1112
8. Groupe d'étude et de traitement du carcinome hépatocellulaire (1995) A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 332: 1256
9. Hemming AW, Scudamore CH, Shackelton CR, Pudek M, Erb SR (1992) Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 163: 515
10. Lange JF, Leese T, Castaing D, Bismuth H (1989) Repeated hepatectomy for recurrent malignant tumors of the livers. *Surg Gynecol Obstet* 169: 119
11. Lin DY, Liaw Y, Lee T, Lai C (1988) Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatoma: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 94: 453
12. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al (1998) Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226: 688
13. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T (1995) Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 169: 589
14. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kuwata K (1984) Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 95: 586
15. Ravikumar TS, Steele G, Kane R, et al (1991) A five year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 126: 1520
16. Shafir M, Shapiro R, Sung M et al (1996) Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 171: 27
17. Takaysu K, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T (1987) Hepatocellular carcinoma treatment with intraarterial iodized oil with or without chemotherapeutic agent. *Radiology* 162: 345
18. Yamada R, Sato M, Kawabato M, et al (1983) Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397

Prof. Dr. H. Bismuth, FACS (hon.)  
Centre Hépatobiliaire  
Hopital Paul Brousse  
12 avenue Paul Vaillant Couturier  
F-94804 Villejuif Cedex