

## Radiofrequenzablation des hepatozellulären Karzinoms

Gerlig Widmann, Peter Schullian, Reto Bale

Eingegangen: 28. Dezember 2012 / Angenommen: 8. Januar 2013 / Online publiziert: 21. März 2013  
© Springer-Verlag Wien 2013

### Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma

**Summary** Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) is well established in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Due to its curative potential, it is the method of choice for non resectable BCLC (Barcelona Liver Clinic) 0 and A. RFA challenges surgical resection for small HCC and is the method of choice in bridging for transplantation and recurrence after resection or transplantation. The technical feasibility of RFA depends on the size and location of the HCC and the availability of ablation techniques (one needle techniques, multi-needle techniques). More recently, stereotactic multi-needle techniques with 3D trajectory planning and guided needle placement substantially improve the spectrum of treatable lesions including large volume tumors. Treatment success depends on the realization of ablations with large intentional margins of tumor free tissue (A0 ablation in analogy to R0 resection), which has to be documented by fusion of post- with pre-ablation images, and confirmed during follow-up imaging.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, Radiofrequency ablation, Guidelines

**Zusammenfassung** Die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) hat sich in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms etabliert. Aufgrund ihres kurativen Potentials ist sie die Methode der Wahl beim nichtresektablen BCLC (Barcelona Liver Clinic) 0 and A. Die RFA ist

eine Alternative zur Resektion beim kleinen HCC und die Methode der Wahl zum Bridging vor Transplantation und bei Rezidiv nach Resektion oder Transplantation. Die technische Machbarkeit der RFA hängt von der Größe und Lokalisation des HCCs und von der Verfügbarkeit der Ablationstechnik (Ein-Nadel Technik, Multi-Nadel Technik) ab. Die stereotaktische Multi-Nadel Technik mit 3D Trajektorien Planung und geführter Nadelplatzierung erweitert dabei substantiell das Spektrum der behandelbaren Läsionen inklusive großvolumiger Tumore. Der Behandlungserfolg ist abhängig von der Realisation von Ablationen mit großem Sicherheitsraum von tumorfreiem Gewebe (A0 Ablation in Analogie zur R0 Resektion), was mithilfe einer Bildfusion von Post- mit Präablationsbildern zu dokumentieren und im Follow-up zu bestätigen ist.

**Schlüsselwörter:** Hepatozelluläres Karzinom, Radiofrequenzablation, Richtlinien

### Einleitung

Die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) hat sich als minimalinvasive lokal ablativ Therapie mit kurativem Potential zu einem fixen Bestandteil in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) etabliert [1].

Im Gegensatz zur offenen Resektion wird der Tumor perkutan, bildgebend (Ultraschall oder Computertomographie) gezielt mit einer Radiofrequenzsonde punktiert und mithilfe eines über die Sonde applizierten Radiofrequenzstroms (375–480 kHz) thermisch ablatiert [2]. Der thermokoagulierte Tumor verbleibt in situ und wird im Verlauf narbig degeneriert. Der Eingriff kann fallweise in Analgosedierung (kleine Tumore und gute Compliance) erfolgen, wird jedoch zumeist in Vollnarkose durchgeführt. Übliche Krankenhausaufenthaltsdauern liegen je nach Tumorgröße und Lokalisation zwischen 2 und 5 Tagen. Aufgrund des minimal invasiven Zugangs ist die perkutane RFA eine komplikationsarme Therapie mit

OA Priv.-Doz. Dr. G. Widmann, MD (✉)  
Abteilung für Mikroinvasive Therapie, Universitätsklinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck,  
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich  
E-Mail: gerlig.widmann@i-med.ac.at

OA Priv.-Doz. Dr. G. Widmann, MD · P. Schullian, MD · R. Bale, MD  
Section of Microinvasive Therapy, Department of Radiology,  
Innsbruck Medical University, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck,  
Österreich

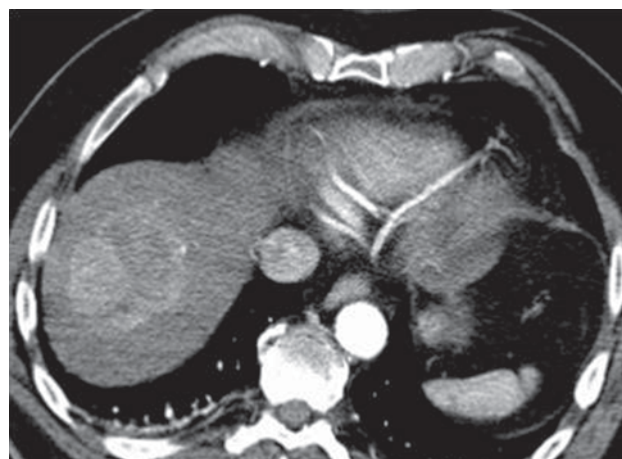
Komplikationsraten von 2,2–8,9 % und einer Mortalität von 0,3–0,5 % [3, 4]. Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child-Pugh A weisen im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose kein höheres Komplikationsrisiko auf. Bei Child-Pugh B Zirrhotikern ist jedoch mit einem ca. 6- bis 7-fach höheren Komplikationsrisiko und einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer zu rechnen [5].

### Klinische Ergebnisse

Die RFA sieht sich als Alternative zur Resektion. In einer prospektiv randomisierten Vergleichsstudie zwischen perkutaner RFA und Resektion bei 180 Patienten mit solitärem HCC <5 cm zeigten sich 1-, 2-, 3-, und 4-Jahresüberlebensraten nach RFA von 95,8 %, 82,1 %, 71,4 %, 67,9 % und nach Resektion von 93,3 %, 82,3 %, 73,4 %, 64,0 % [6]. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsmethoden konnte nicht erkannt werden. Im Vergleich zur Chirurgie ist die RFA weniger invasiv und mit einer geringeren Komplikationsrate sowie geringeren Kosten verbunden [7]. Die 5-Jahres Überlebensraten nach Resektion liegen bei 60–70 % [8–10], jene nach RFA bei inoperablen HCCs bei ca. 40 % [11, 12]. Vergleiche zwischen Resektion und RFA außerhalb randomisierter Studien bleiben problematisch, da die Operabilität per se ein günstiger prognostischer Faktor zu sein scheint.

Andere perkutane lokalablative Therapien wie Mikrowellenablation und Kryotherapie haben ein ähnliches Potential zur Tumorgewebszerstörung, stehen aber in Verbreitung und Verfügbarkeit der RFA nach. Gegenüber der Alkoholinstillation (perkutaner Ethanol Instillation – PEI) zeigt die RFA in randomisierten Studien nachweisbare Vorteile. So konnten bei 86 Patienten mit 112 HCCs ≤3 cm mittels RFA bei 90 % eine komplette Ablation erzielt werden (1,2 Sitzungen pro Tumor), mittels PEI lediglich bei 80 % (4,8 Sitzungen pro Tumor) [13]. Die transarterielle Chemo-Embolisation (TACE) zeigt signifikante Ansprechraten von 17–62 %, ermöglicht einen kompletten Response jedoch nur in etwa 0–5 % und wird daher im Vergleich zur RFA nicht als lokal kurative Therapie eingestuft [1, 14, 15]. Die transarterielle Radioembolisation oder selektive interne Radio-Therapie (SIRT) wird als palliative Therapieoption in Studien erforscht.

Maßgebend für den Erfolg der RFA ist – in Analogie zur R0 Resektion – die Einhaltung eines Sicherheits-saums (>5 mm) von tumorfreien Lebergewebes [2, 16]. Die Lokalrezidivrate (und das Langzeitüberleben) hängen von der verwendeten Technik und vom Operateur ab. Mit konventioneller Einzelsondentechnik können je nach verwendeter Sonden-geometrie Leberherde von ca. 0,5–2,5 cm Durchmesser lokal kurativ behandelt werden. Bei größeren Tumoren sind überlappende Nekroseareale mit mehreren Nadelpositionen bzw. Therapiesitzungen nötig. Die in Innsbruck entwickelte stereotaktische RFA (SRFA) erlaubt die Planung von mehreren überlappenden Nekrosearealen auf Basis von dreidimensionalen multimodalen Datensätzen und die präzise Umsetzung



**Abb. 1** Fallbeispiel CT-gezielte stereotaktische Radiofrequenzablation (SRFA): 59-Jahre alter Mann, Zirrhosis hepatis Child A, MELD 9+22, singulärs HCC in Segment VII mit 7 cm Durchmesser. SRFA Planungs-CT in arterieller Phase

im Patienten [17–19]. Dadurch können auch Tumore mit mehr als 10 cm Durchmesser komplett ablatiert und das behandelbare Spektrum von Lebertumoren deutlich erweitert werden [5, 20, 21] (siehe Fallbeispiel Abb. 1, 2, 3 und 4).

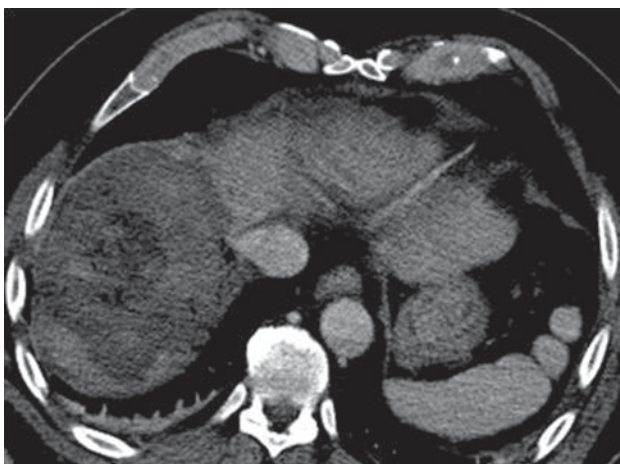
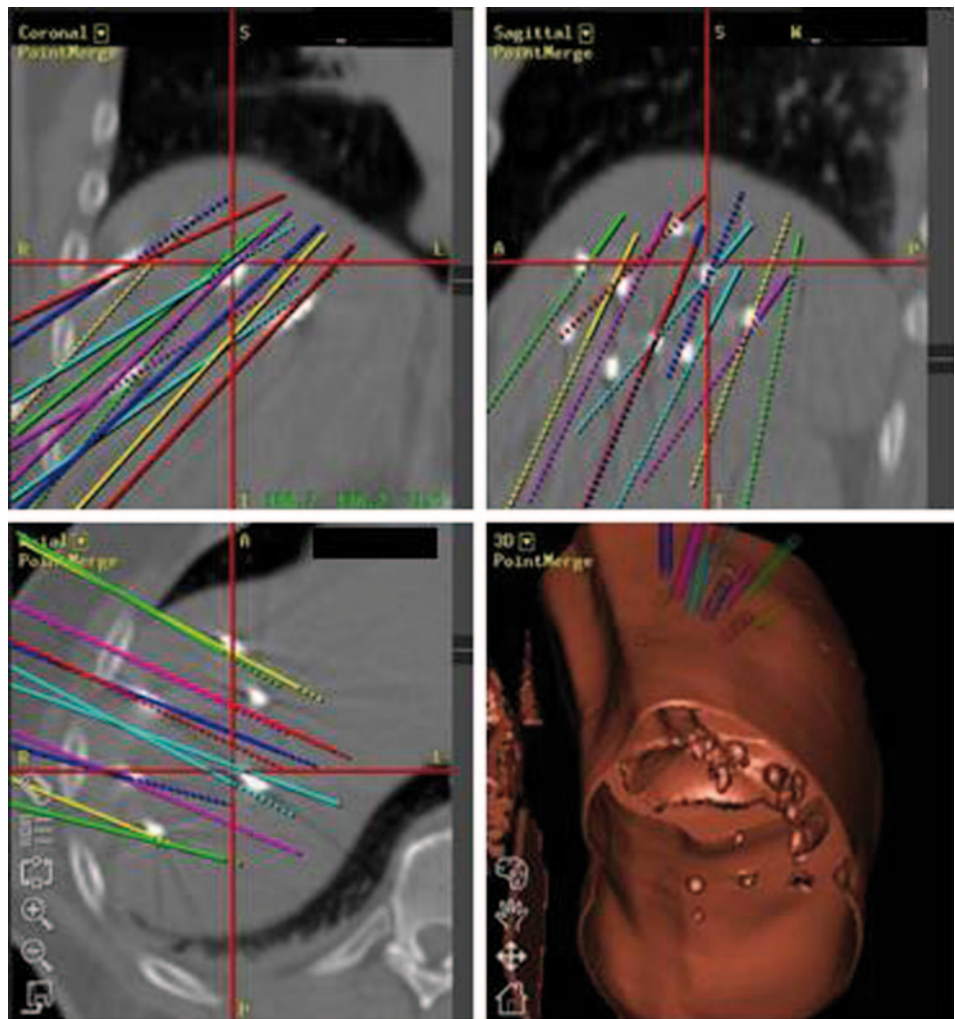
Die technische Machbarkeit einer RFA hängt von der anatomischen Situation (Tumorgöße, Lokalisation,...) und Verfügbarkeit der jeweiligen Ablationstechnik (Einzelsondentechnik, Mehrsondentechnik) ab. In Analogie zur Leberchirurgie sollten Ablationen daher je nach technischer Anforderung/Schwierigkeitsgrad in adäquaten Zentren durchgeführt werden.

Folgende **Kontraindikationen** sind im Allgemeinen zu berücksichtigen:

1. Prädiktion von zu wenig Leberrestgewebe nach Ablation.
2. Läsionen mit einem Abstand zu den zentralen Gallenwegen von <1 cm wegen der erhöhten Gefahr von Gallengangsstrikturen, Biliomen und Abszessen.
3. Zustand nach biliodigestiver Anastomose wegen der erhöhten Gefahr von Abszessen durch ascendierende Keime (relativ: ev. intensive antibiotische Abschirmung).
4. Organnähe (relativ: Hydrodissektion des Organs mithilfe von 5 % Glukose, modifizierte Habib-Technik).

Eine bildgebende Kontrolle erfolgt üblicherweise direkt im Anschluss an die RFA und die weiteren Verlaufskontrollen in 6 monatigen Abständen. Die RFA ist erfolgreich (technische Effektivität), wenn die Größe des Ablationsareals den initialen Tumor inklusive eines Sicherheits-saums (präferentiell mehr als 5 mm) überdeckt. Es wird hierbei zunehmend die Dokumentation mithilfe der Bildfusion von prä- und postablativen CT oder MR Bildern gefordert [17–19]. Bei Unsicherheit über einen ausreichenden Sicherheitssaum soll eine weitere Ablation erfolgen. Die zunehmende Schrumpfung der Ablationsnekrose und das Fehlen von Kontrastmittel aufneh-

**Abb. 2** Natives Kontroll-CT, fusioniert mit dem Planungs-CT (*geplante Pfade bunt*) zur Kontrolle der stereotaktischen Einbringung von 12 Koaxialnadeln für insgesamt 27 SRFA Positionen



**Abb. 3** Kontrast unterstütztes Kontroll-CT unmittelbar nach SRFA. Deutlicher Sicherheitsraum der Ablation (*dunkel*) um das ehemalige HCC (*hell* in Abb. 1)

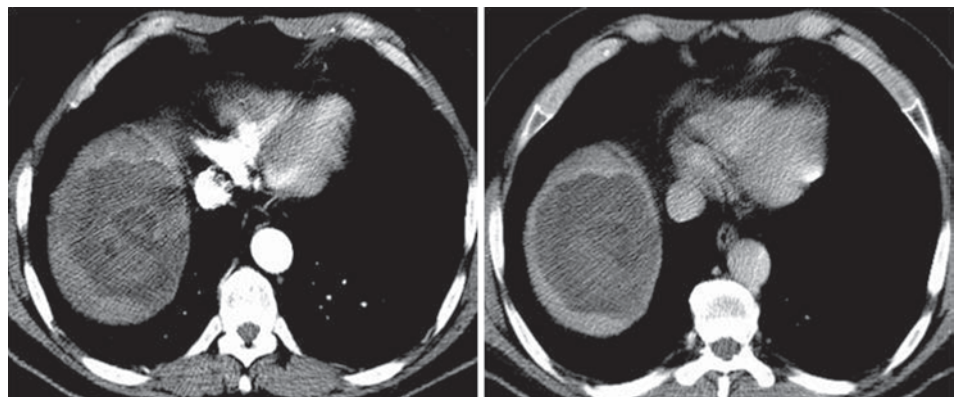
menden Herden am Ablationsrand stellen verlässliche Kriterien für eine komplette Remission da [22]. Etwaige Tumorreste oder neu aufgetretene Herde können für eine erneute RFA in Betracht gezogen werden.

Methodisch bedingt müssen Lokalrezidive im eigentlichen Sinne (lokale Tumorprogression - LTP als Rezidiv des ablatierten Herdes) vom Auftreten eines Tumorrezidivs an andere Stelle der Leber (intrahepatic distant recurrence - IDR) differenziert werden [23]. Risikofaktoren für das Auftreten einer IDR bei HCC sind insbesondere: Ausgangswert des serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP)  $\geq 50$  ng/ml, a des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP) level of  $\geq 40$  mAu/ml, Ablationsaum ( $< 5$  mm) und prothrombin time von  $< 70$  % [24, 25].

### Indikationsstellung

In Übereinstimmung mit den aktualisierten Guidelines der EASL (European Association for the Study of the Liver)-EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) stellen sich folgende Indikationen nach dem BCLC (Barcelona Liver Clinic) Staging System [1]:

**Abb. 4** Kontrast unterstütztes Kontroll-CT nach 6 Monaten in arterieller (*links*) und portovenöser (*rechts*) Phase ohne Hinweis für Tumorrest



### Stadium BCLC 0-A

Bei Patienten mit nicht resektablem BCLC 0 (sehr frühes Stadium: einzelner Herd < 2 cm, ECOG-0, Child A), sowie Stadium BCLC A (frühes Stadium: einzelner Tumor > 2 cm oder 3 Tumore < 3 cm, ECOG-0, Child A/B) gelten die RFA und die perkutane Alkoholinjektion als Standard, wobei die RFA als Methode der ersten Wahl der perkutanen Alkoholinjektion vorzuziehen ist. Aufgrund der lokalen Kuration bei > 90 % können bei Tumoren < 2 cm BCLC 0 die RFA (als auch die perkutane Alkoholinjektion) als Alternative zur Resektion eingesetzt werden. Die Resektion, die mit einer Mortalität von 2–3 % bei Leberzirrhose vergesellschaftet ist, wird nach den neuen EASL Richtlinien als Erstlinientherapie bei Patienten mit solitären Tumoren und sehr guter Leberfunktion empfohlen (normales Bilirubin, Thrombozyten > 100.000, Lebervenendruckgradient < 10 mmHG). Für Tumore über 3–5 cm Durchmesser sind mit der konventionellen US-gezielten RFA wesentlich schlechtere Ergebnisse als für Tumore unter 3 cm publiziert. Hier empfiehlt sich die Anwendung einer CT-gezielten stereotaktischen konvergenten Mehrnadeltechnik (SRFA).

### Stadium BCLC B-C

Größere Studien zum Einsatz der RFA für diese Stadien sind nicht publiziert. In Einzelfällen kann jedoch bei guter Leberfunktion und, falls ein lokal kurativer Ansatz möglich ist, eine RFA angewendet werden.

### Bridging vor Lebertransplantation

Die Lebertransplantation gilt als Methode der ersten Wahl bei Patienten mit einem singulären HCC mit maximal 5 cm Durchmesser oder maximal 3 HCCs mit jeweils maximal 3 cm Durchmesser und einer eingeschränkten Leberfunktion. Über eine Erweiterung der Kriterien auf UCSF (einzelner Herd bis 6,5 cm, 2–3 Herde bis 4,5 cm oder Gesamtdurchmesser maximal 8 cm) oder „up to seven“ (Summe des Durchmesser des größten HCCs und der Anzahl der Tumore bis maximal 7) Kriterien wird diskutiert.

Falls die geschätzte Wartezeit bis zur Lebertransplantation 6 Monate übersteigt, werden als Überbrückung

neoadjuvante Therapien zur Vermeidung einer Progression und damit einem drop-out aus der Liste empfohlen. Aufgrund der Tatsache, dass die RFA im Vergleich zur TACE eine höhere Rate an kompletten Nekrosen erzielt, wird diese als Methode der ersten Wahl empfohlen.

### Rezidiv nach Leberresektion und nach Lebertransplantation

Aufgrund der geringen Komplikationsrate und des minimal invasiven Zugangs kann die RFA als Methode der Wahl bei Rezidiven nach erfolgter Leberteilresektion oder nach Lebertransplantation eingesetzt werden.

### Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

### Literatur

1. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De Baere T, Ducreux M, Mazzaferro V, Bernardi M, Bruix J, Colombo M, Zhu A. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908–43.
2. Widmann G, Bodner G, Bale R. Tumour ablation: technical aspects. *Cancer Imaging.* 2009;9(Spec No A):S63–7.
3. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):441–51.
4. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002 Oct;89(10):1206–22.
5. Widmann G, Schullian P, Haidu M, Bale R. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of liver lesions: technique effectiveness, safety, and interoperator performance. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2012 Jun;35(3):570–80.
6. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006 Mar;243(3):321–8.

7. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3027-35.
8. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Ng IO, Wong J. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(5):1094-101.
9. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg*. 2000 May;190(5):580-7.
10. Cha CH, Ruo L, Fong Y, Jarnagin WR, Shia J, Blumgart LH, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg*. 2003 Sep;238(3):315-21; discussion 21-3.
11. Machi J, Bueno RS, Wong LL. Long-term follow-up outcome of patients undergoing radiofrequency ablation for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2005 Nov;29(11):1364-73.
12. Xu HX, Lu MD, Xie XY, Yin XY, Kuang M, Chen JW, et al. Prognostic factors for long-term outcome after percutaneous thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a survival analysis of 137 consecutive patients. *Clin Radiol*. 2005 Sep;60(9):1018-25.
13. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):655-61.
14. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Sep;13(9 Pt 2):S211-21.
15. Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Rao P, Emami AH, Zangos S, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *Eur J Radiol*. 2009 Dec;72(3):505-16.
16. Kim YS, Lee WJ, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee JY. The minimal ablative margin of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (>2 and <5 cm) needed to prevent local tumor progression: 3D quantitative assessment using CT image fusion. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Sep;195(3):758-65.
17. Bale R, Widmann G. Navigated CT-guided interventions. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2007;16(4):196-204.
18. Bale R, Widmann G, Haidu M. Stereotactic radiofrequency ablation. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010 Aug 24;34(4):852-6.
19. Bale R, Widmann G, Stoffner DI. Stereotaxy: breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques. *Eur J Radiol*. 2010 Jul;75(1):32-6.
20. Bale R, Widmann G, Schullian P, Haidu M, Pall G, Klaus A, et al. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):930-7.
21. Haidu M, Dobrozemsky G, Schullian P, Widmann G, Klaus A, Weiss H, et al. Stereotactic Radiofrequency Ablation of Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinomas: a retrospective study. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2011 Oct 18;35(5):1074-82.
22. Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics*. 2008 Mar-Apr;28(2):379-90; discussion 90-2.
23. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Interv Radiol*. 2010 Feb;33(1):11-7.
24. Ng KK, Poon RT, Lo CM, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Analysis of recurrence pattern and its influence on survival outcome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):183-91.
25. Okuwaki Y, Nakazawa T, Shibuya A, Ono K, Hidaka H, Watanabe M, et al. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation for a single small hepatocellular carcinoma: risk factors and patterns. *J Gastroenterol*. 2008;43(1):71-8.