

LENTESYMPIOSIUM VVGE – Mechelen 20 april 2002

Transarteriële chemoembolisatie van het hepatocellulair carcinoma : de wederopstand van een oude techniek ?

C. Verslype, F. Nevens (Dienst hepatologie U.Z. Gasthuisberg, K.U.Leuven)

Rationale

Wereldwijd wordt er een forse toename vastgesteld van het aantal patiënten met een hepatocellulair carcinoma (HCC). Wanneer HCC zich voordoet in een gevorderde cirrose en indien levertransplantatie niet mogelijk is, bestaat er vooralsnog geen curatieve behandeling. Arteriële embolisatie van HCC is mogelijk omdat de lever bevoeid wordt zowel door de vena portae als de a. hepatica, terwijl (grote) HCCs preferentieel hun bloedvoorziening krijgen via de a. hepatica. Verschillende technieken werden (in Japan) ontwikkeld en worden sinds meer dan 10 jaar ook in de rest van de wereld toegepast :

1. Transarteriële embolisatie (TAE) (vb. Gelfoam, coils, polyvinyl alcohol).
2. Transarteriële chemoembolisatie (TACE) : combinatie van embolisatie met lokale injectie van chemotherapie (vb. cisplatinum, epirubicine).
3. Transarteriële chemolipiodolisatie : lokale injectie van Lipiodol en chemotherapie. Lipiodol wordt preferentieel (tot één jaar) gecapteerd in noduli van HCC, doch wordt geklaard uit normaal of cirrotisch parenchym na 4 weken.
4. Combinatie van TACE met Lipiodol. Deze techniek kent wereldwijd het meeste succes en is getoetst in gerandomiseerde studies.

Antitumorale effecten

Met alle hoger beschreven technieken kan in meer of mindere mate uitgebreide necrose van een hepatocellulair carcinoma worden bekomen (Yoshikawa et al. 1994; Duvoux et al. 1994). De graad van necrose is groter als de tumor inderdaad Lipiodol capteert (Vogl et al. 2000). Een optimaal effect kan vooral bekomen worden bij die patiënten waarbij het mogelijk is ook de tumor te emboliseren. Of embolisatie mogelijk is hangt af van de mogelijkheid om de tumor selectief te cathederiseren en wordt bepaald door de grootte van het gezwel en de ernst van de leverinsufficiëntie. Embolisatie van grote tumoren bij patiënten met een terminale leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) leidt tot het uitlokken van leverfalen en is dan ook tegenaangewezen.

Effect op overleving

Er zijn 5 gerandomiseerde studies die het effect van TAE of Lipiodol TACE hebben nagekeken bij patiënten met HCC die niet in aanmerking kwamen voor resectie of transplantatie. Deze zijn samengevat in tabel 1. Slechts in één studie werd een toename van de overleving gezien (Llovet et al. 2001). In deze laatste studie ging het om een groep van patiënten die gerandomiseerd werden tot ofwel optimale medicamenteuze therapie, ofwel TAE, ofwel Lipiodol TACE (adriamycine). de cumulatieve 2-jaars survival in de 40 patiënten die de TACE kregen bedroeg 63 % en was significant beter dan de controlegroep die een overleving had van 27 %. In de Franse gerandomiseerde studie die Lipiodol TACE (cisplatinum) vergeleek met een conservatief beleid (Groupe d' Etude et de Traitement du HCC 1995) was er een gunstig effect op de overleving op alle tijdstippen van de studie, behalve bij het afsluiten ervan. Daarenboven was er duidelijk een tragere tumorprogressie en minder optreden van v. portae thrombose in de behandelde groep. In al deze studies eiste transarteriële embolisatie zijn tol inzake het induceren van leverfalen bij een aantal patiënten, ook bij die met een Child-Pugh A. Goede studies m.b.t. levenskwaliteit zijn niet gebeurd.

er is één gerandomiseerde studie van chemolipiodolisatie (met epirubicine, zonder embolisatie met gelfoam) versus intrahepatische toediening van epirubicine alleen (Yoshikawa et al. 1994). hemolipiodolisatie gaf een significant grotere tumorrespons (42 % vs. 12 %), doch geen verlenging van de overleving. Toch is het ook onze (niet gepubliceerde) ervaring met deze techniek (chemolipiodolisatie met cisplatinum) vanuit een case-control studie, dat een significante verlenging

van de overleving (met 9 maanden) mogelijk is. Daarenboven is in tegenstelling tot de klassieke TACE de tolerantie beter en kan toch tumornecrose worden bekomen.

Tabel 1 : Gerandomiseerde studies van het effect van arteriële (chemo)embolisatie op de overleving van patiënten met HCC, die niet in aanmerking kwamen voor resectie of transplantatie (* : statistisch significant verschil).

Auteur, patiëntengroepen	patiënten	1-jaars overleving	2-jaars overleving
Pelletier et al. 1990			
- TACE (doxorubicine+gelfoam)	21	24	-
- conservatieve behandeling	21	31	-
Groupe d' Etude et de Traitement du HCC 1995			
- TACE (cisplatium+gelfoam)	50	62	37
- conservatieve behandeling	40	43	26
Bruix et al. 1998			
- TAE (gelfoam+coils)	40	77	50
- conservatieve behandeling	40	70	49
Pelletier et al. 1998			
- TACE (cisplatium+gelfoam)	37	53	30
- Tamoxifen	36	55	25
Llovet et al. 2001			
- TAE (gelfoam)	37	75	50
- TACE (gelfoam+adriamycine)	40	82 *	63 *
- conservatieve behandeling	35	63	27

Chemoembolisatie als brug naar levertransplantatie

De vooruitgang in de NMR techniek maakt het recent mogelijk hypervasculaire letsels van minder dan 2 cm vast te stellen. Anderzijds wordt het meer en meer duidelijk dat een hepatocellulair carcinoom (grootte van 3 cm of meer) ontstaat uit een goed gedifferentieerd hepatocellulair carcinoom, ook wel vroegtijdig HCC genoemd (grootte 2 cm) (Takayama et al. 1990 ; Borzio et al. 1995), en dat dit letsel op zijn beurt ontstaat uit een dysplastische nodulus (grootte 1 – 1,5 cm). Naarmate er meer progressie is tot minder gedifferentieerde cellen des te meer hypervasculair de noduli worden. Japanse onderzoekers brachten aan het licht dat binnen de 4 jaar de helft van de dysplastische noduli evolueren naar een volledig ontwikkeld hepatocellulair carcinoom. Eigen onderzoek bracht aan het licht dat wanneer pre-transplantatie NMR een dysplastische nodulus of een vroegtijdig HCC suggereert dat het inderdaad in de meerderheid van de gevallen histologisch gaat om een hepatocellulair carcinoom (Libbrecht et al. 2002).

Door het groeiend succes van levertransplantatie, door het overaanbod aan hepatitis C patiënten en door het systematisch screenen van cirrose patiënten, worden we in de dagelijkse praktijk meer en meer geconfronteerd met vroegtijdige HCC letsels in cirrotische levers. door de toename van de wachttijd echter wordt verwacht dat 25 % van de patiënten op moment van transplantatie letsels hebben die niet meer in aanmerking komen voor deze ingreep o.a. ten gevolge van vaatinvase (Llovet et al. 1999). Gezien het daarenboven meestal over meerdere kleinere letsels gaat wordt dan terug meer en meer gebruik gemaakt van chemolipiodolisatie als brug tot levertransplantatie. Door het feit dat het meestal om kleine letsels gaat, bij patiënten met nog een behoorlijke leversynthesecapaciteit, bestaat ook meotr en meer de mogelijkheid om deze patiënten naast de chemolipiodolisatie tegelijkertijd ook de klassieke embolisatie aan te bieden.

Het uitvoeren van systematische chemoembolisatie bij patiënten op de wachtlijst van levertransplantatie kon in vroegere studies geen winst aantonen op de overleving (Wall et al. 2000).

In al deze studies echter konden de mensen binnen de 3 maanden getransplanteerd worden. Op dit ogenblik dienen de meeste patiënten langer dan 6 maanden te wachten en bijgevolg is significante tumorprogressie te verwachten.

Gezien het meestal om multipale kleine letsels gaat, soms op moeilijk bereikbare plaatsen, wordt in de meeste centra geopteerd voor TACE en minder voor percutane alcoholisatie of radiofrequentie ablatie. Deze politiek wordt verder ondersteund door gegevens van Bismuth die aantoonde dat de overleving na levertransplantatie het best was bij patiënten die voorafgaandelijk TACE kregen en die hierop reageerden met een daling van de tumordiameter (Majno et al. 1997).

Algemeen besluit

De verbetering van de NMR technieken en het screenen van patiënten met cirrose heeft ertoe geleid dat er bij heel wat patiënten met cirrose meerdere kleine hypervasculaire letsels worden gevonden. Het gaat hem hier meestal over dysplastische noduli of vroegtijdige HCC's. an deze letsels is geweten dat ze evolueren naar een klassiek hepatocellulair carcinoom. Door de toegenomen wachttijd voor levertransplantatie zullen een aanzienlijk aantal van deze patiënten een dermate tumorprogressie hebben dat ze niet meer in aanmerking komen voor transplantatie. Gelet op de ervaring bij patiënten met gevorderd HCC weten we dat TACE bij patiënten die een goede lipiodolcaptatie hebben, aanleiding kan geven tot tumorregressie of stabilisatie. TACE is op dit moment dan ook in de klinische praktijk een waardevolle therapie voor patiënten die wachten op een levertransplantatie omwille van het vermoeden van een hepatocellulair carcinoom.