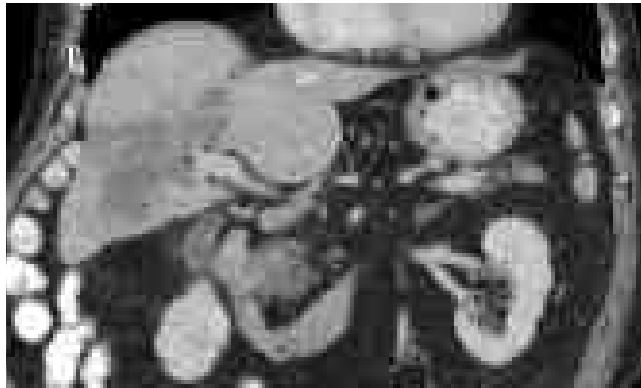




# Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Leber-Raumforderungen - maligne Läsionen -



**Sven A. Lang**

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Universitätsklinikum Freiburg

- Lebermetastasen (v.a. CRC)
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Intraheptisches cholangiozelluläres Karzinom (IHCC)

- Muzinös zystische Neoplasien
- Angiosarkom
- Epitheloides Hämangioendotheliom
- Neuroendokriner Tumor
- Lymphome der Leber

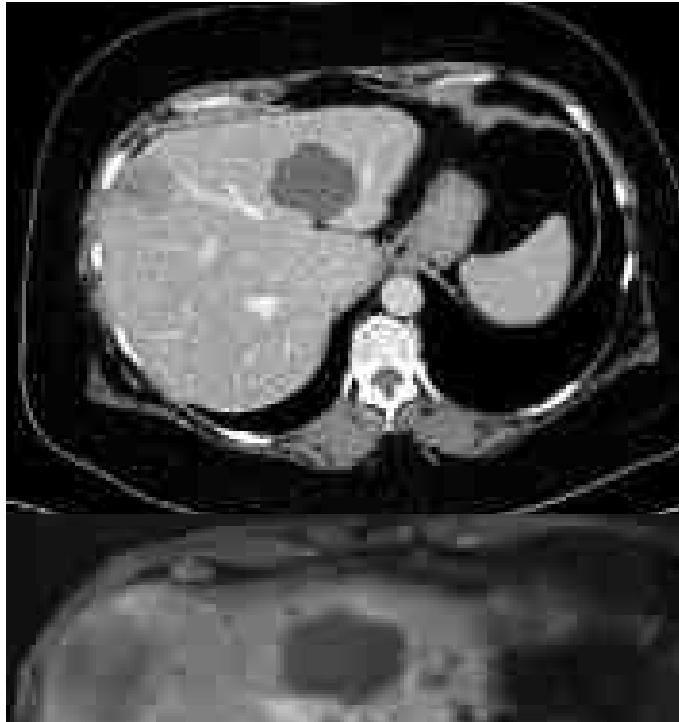
# Diagnostik

- Anzahl und Lage der Läsionen in der Leber
- Extrahepatische Manifestation

Modality	Advantages	Disadvantages
CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low cost</li> <li>Availability</li> <li>Higher sensitivity than ultrasonography</li> <li>Whole-body evaluation</li> <li>Anatomical mapping</li> <li>Therapy response assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low sensitivity in cases of steatosis and small metastases (&lt;1 cm)</li> <li>Low confidence in distinction between malignant and benign lesions</li> <li>Not suitable for renal impaired patients</li> <li>Ionizing radiation</li> <li>Not suitable for pregnant women</li> </ul>
MRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Most accurate method, especially useful for small lesions (&lt;1 cm) and in the setting of steatosis</li> <li>High confidence in distinction between malignant and benign lesions</li> <li>Therapy response assessment</li> <li>No ionizing radiation</li> <li>Less allergic reactions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limited use in patients with renal impaired patients for increasing risk of NSF</li> </ul>
US	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low cost</li> <li>Availability</li> <li>NA</li> <li>NA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Operator dependence</li> <li>Body habitus dependence</li> <li>Low sensitivity</li> <li>Limited ability to distinguish benign lesions from malignant lesions</li> </ul>
PERCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accurate extrahepatic detection</li> <li>NA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Highest ionizing radiation dose</li> <li>Low sensitivity for small liver metastases (&lt;1 cm)</li> </ul>

# Diagnostik – CT und MRT

49 jährige Patientin, Z.n. muzinösem Appendix-CA, Z.n. Hemikolektomie re.



- Zusätzlich:
- LK Leberpforte
  - Sono unklare weitere Befunde rechts

Reference	Year	CT and MRI unit	CECT			BOEMRI		
			Sensitivity	Specificity	PPV	Sensitivity	Specificity	PPV
Muller et al. <sup>6</sup>	2011	CT 16-detector row MRI 1.5 T	63%	None	96%	65%	None	90%
Kim et al. <sup>17</sup>	2012	CT 16-detector row MRI 1.5 T	79%	90%	None	96%	98%	None
Berger-Kallemann et al. <sup>20</sup>	2012	CT 64-detector row MRI 3.0 T	72.7%	None	None	97.1%	None	None
Schaffner et al. <sup>21</sup>	2013	CT 64-detector row MRI 3.0 T	63.8%	96.5%	None	91.2%	97.1%	None
Schleg et al. <sup>22</sup>	2014	CT 64-detector row MRI 3.0 T	70.2%	None	92.7%	91.0%	None	95.6%

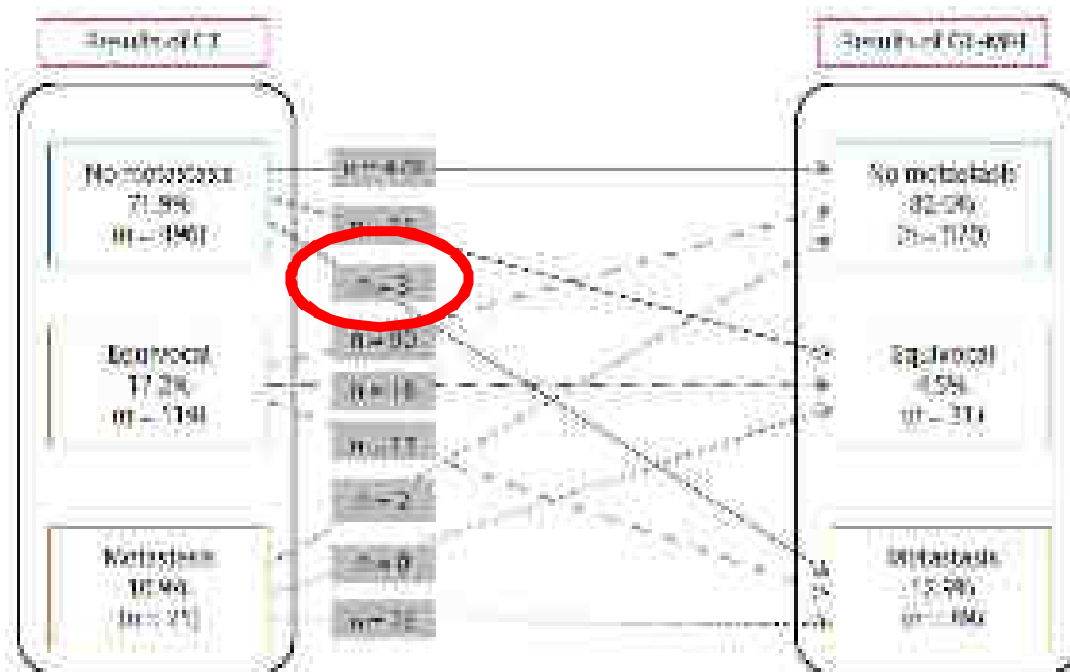
# Brauchen wir immer eine MRT der Leber im Staging des kolorektalen Karzinoms?

ORIGINAL CONTRIBUTION

## Is MRI of the Liver Needed During Routine Preoperative Workup for Colorectal Cancer?

Sung J. Kim, M.D.<sup>1</sup>, Duck-Nae Kim, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>, Ji Young Cho, M.D.<sup>3</sup>,  
Ilhoon Park, M.D.<sup>4</sup>, Seung Ho Lee, M.D., Ph.D.<sup>5</sup>, Hui Cheon Son, M.D.,  
Hwang-Kwan Ha, M.D.<sup>6</sup>, Sang-Ram Kim, M.D., Ph.D.<sup>7</sup>

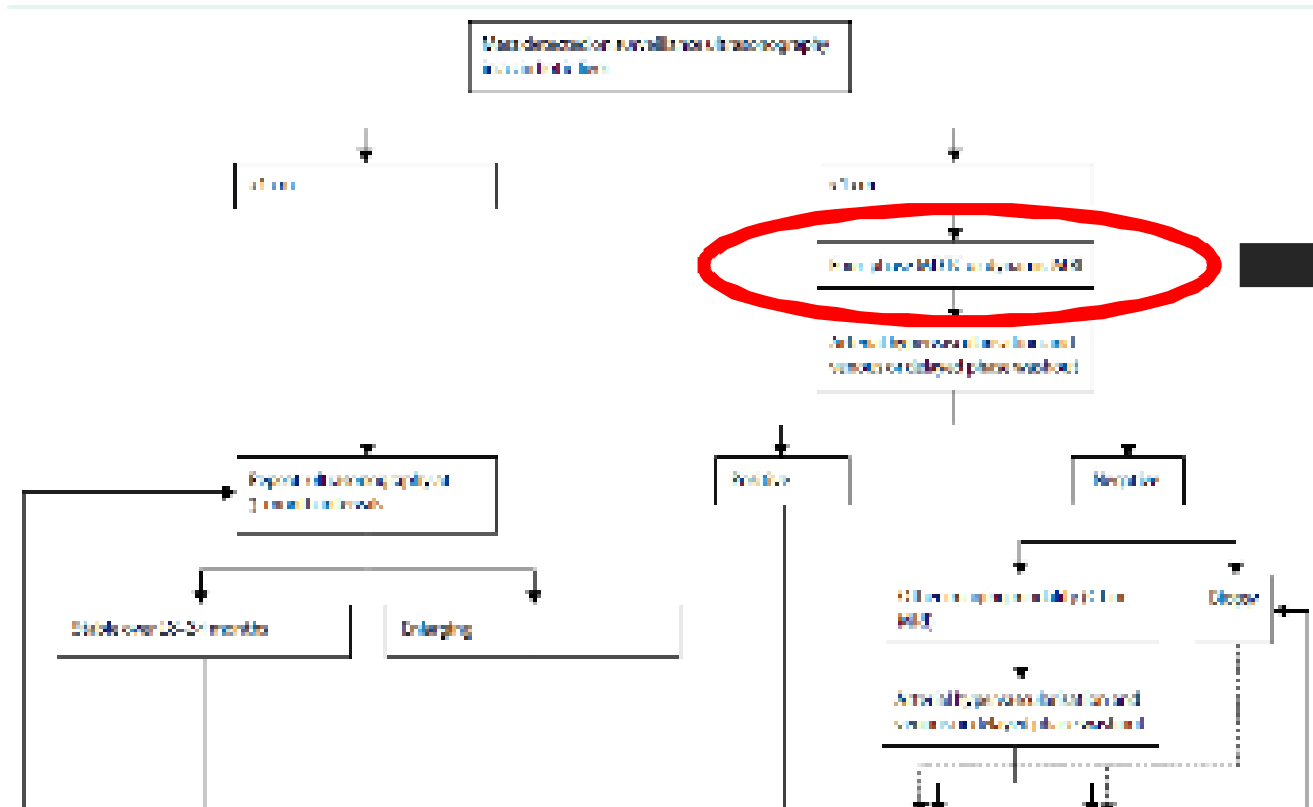
- 690 Patienten
- CE-CT
- GE-MRT



**MRT bei**

- unklaren Läsionen
- ausgedehnter Metastasierung
- geplanter mehrzeitiger Resektion
- vor Induktions- oder „down-sizing“ Chemotherapie
- vor lap. Leberresektion

# HCC – CT oder MRT?



Wenn möglich MRT

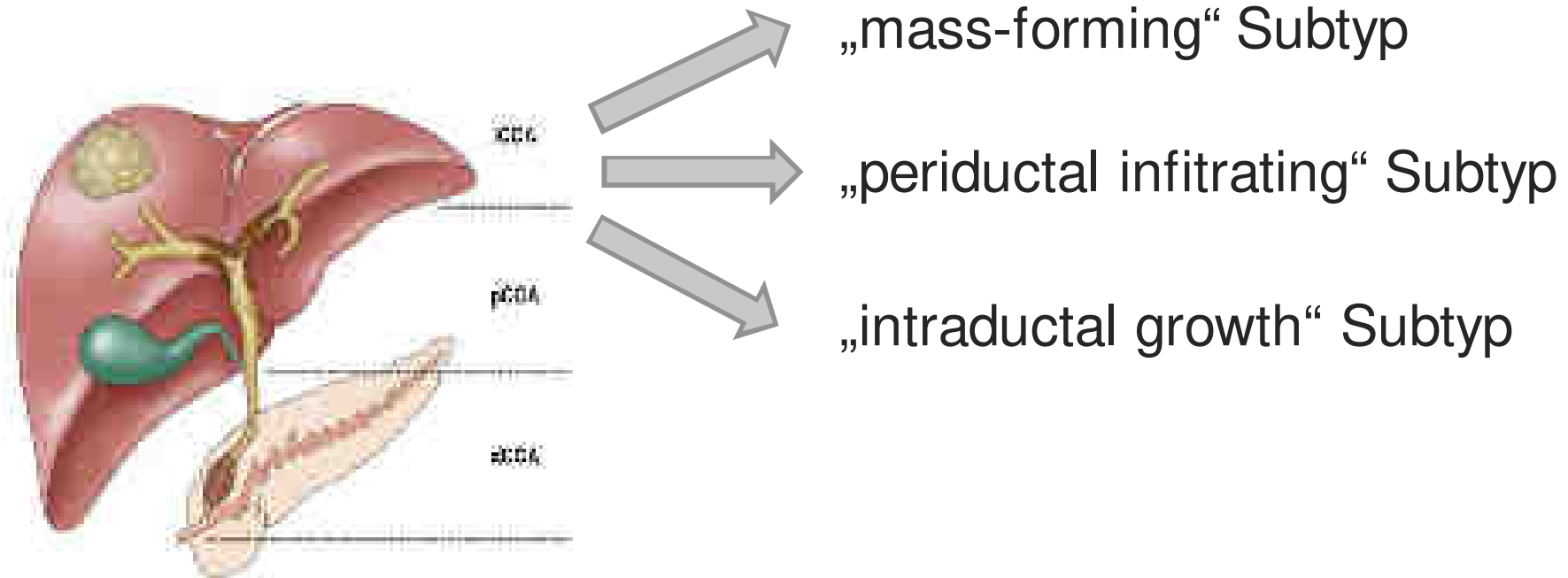
- AFP nicht mehr zur Primärdiagnostik (aber zur Verlaufsbeurteilung)

## Empfehlung

Die arterielle Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym ist bei Patienten mit Hochrisiko ein ausreichend sicherer Nachweis eines HCCs.

# Intraheptisches Cholangiokarzinom – CT oder MRT?

---



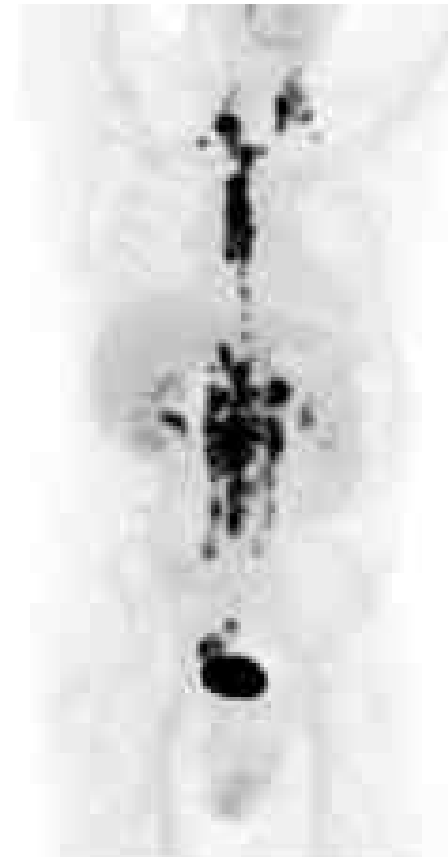
- CT zur Umfelddiagnostik (Thorax)
- MRT Ausbreitungsdiagnostik in der Leber  
(Ausschluss eines extrahepatischen Primärtumors)

# Rolle des PET-CT

---

● Keine Bedeutung für die Beurteilung der lokalen Resektabilität der Leber!!!

- Extrahepatische Tumormanifestation
- ggf. Ansprechen auf CTx





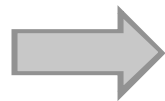
# Biopsie bei CRLM, HCC und IHCC

---

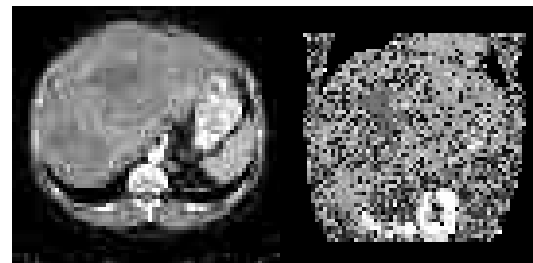
● CRLM



● HCC



Unklare Befunde in der Bildgebung  
(ohne charakteristisches KM-Verhalten)



CAVE: mehrfache  
Biopsie unauffällig  
Histo: FLC!!!

● IHCC



Bei fehlender chirurgischer  
Therapieoption (vor CTx, Ablation, etc.)

# Diagnostik – Zusammenfassung

---

Sonographie +/- KM



KM-CT (mit mehreren Phasen)  
in vielen Fällen ausreichend

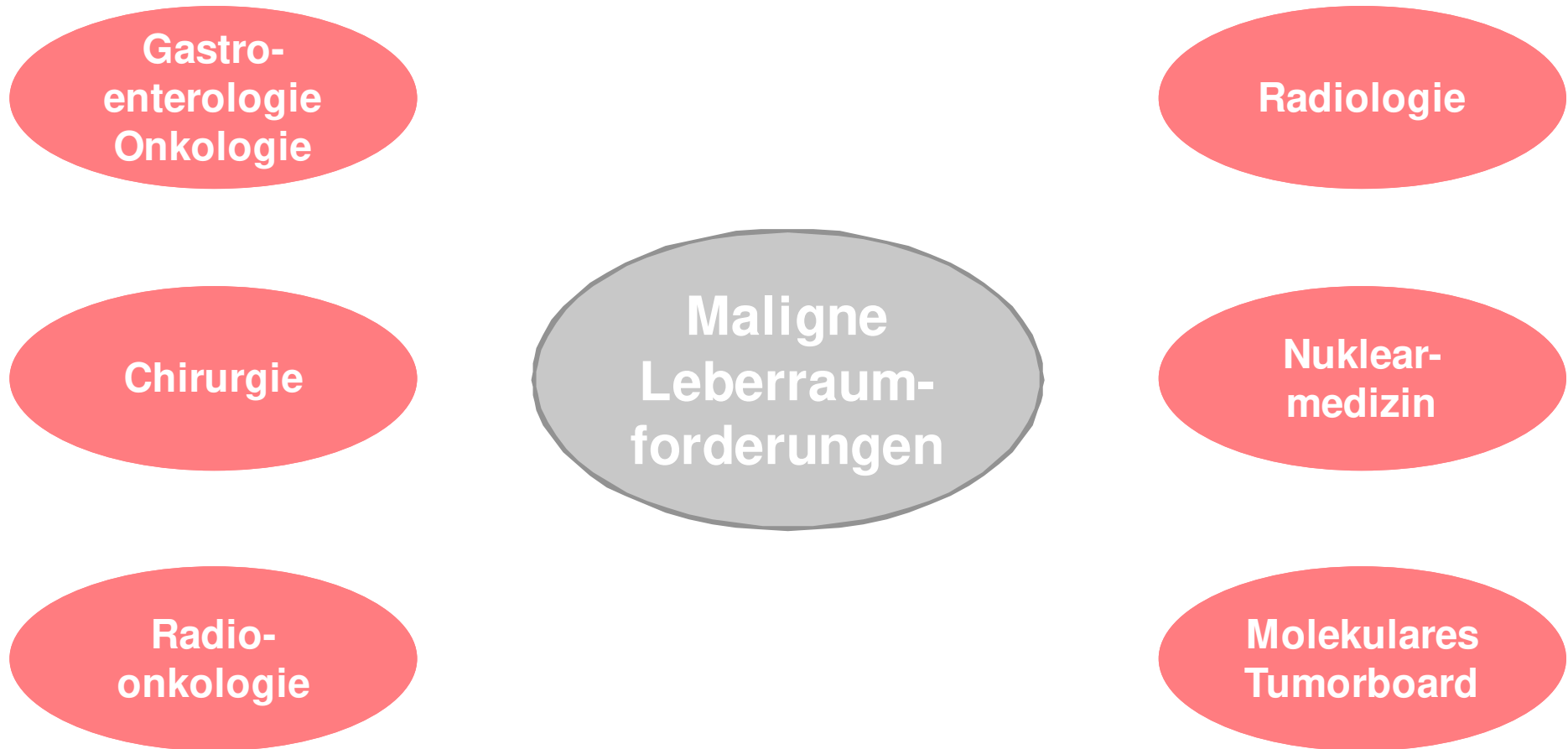
MRT mit leberspez. KM und  
Diffusion

- PET-CT bei V.a. auf (ausgedehnte) extrahepatischer Manifestation
- Biopsie bei unschlüssigen Befunden

# Interdisziplinäre Behandlung

## Beispiel: kolorektale Lebermetastasen

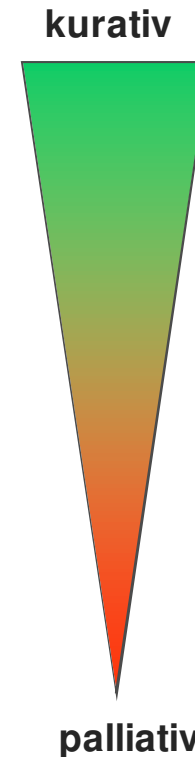
---



# Therapie maligner Leberläsionen

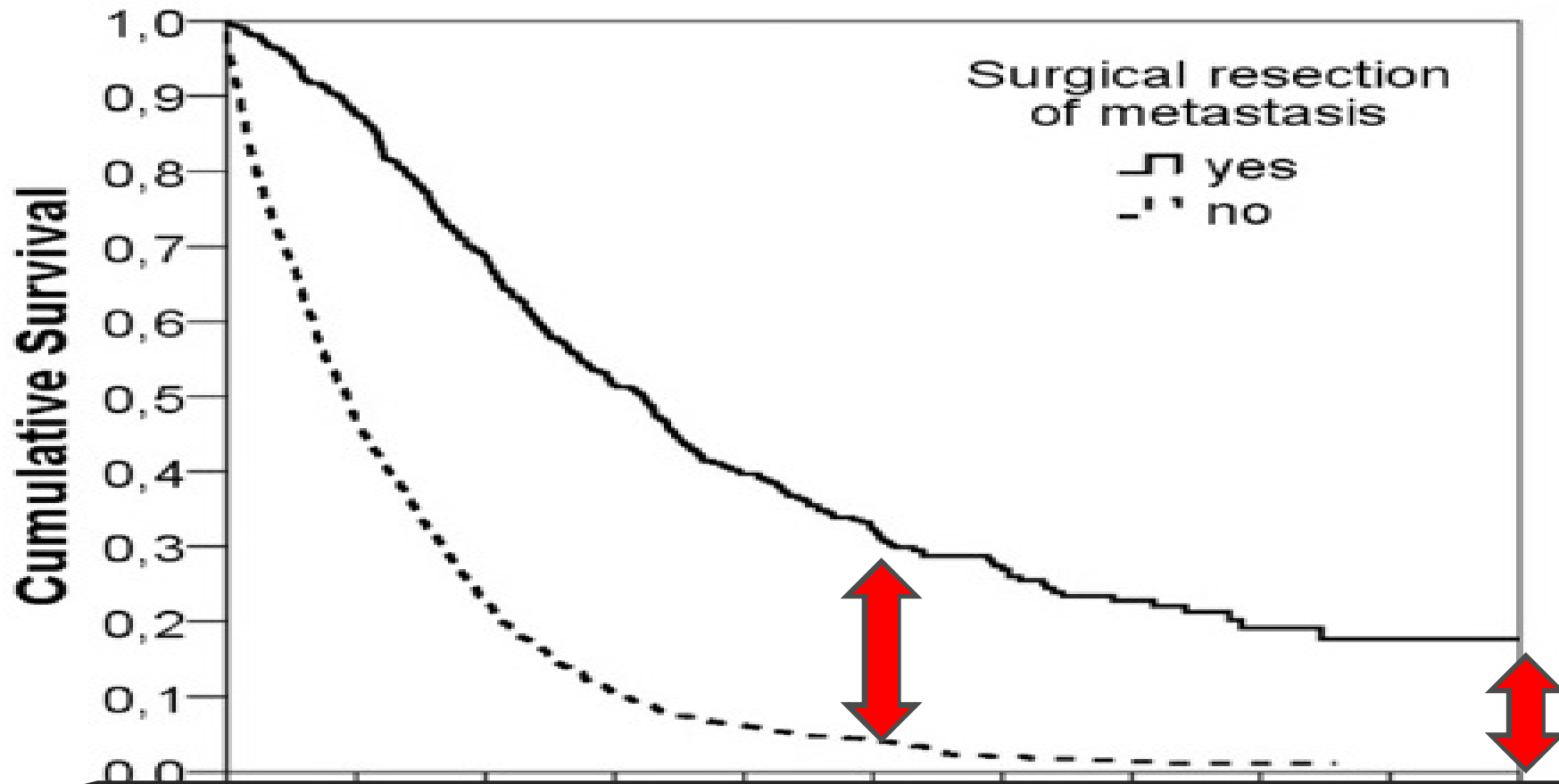
---

- Chirurgische Resektion
- Ablation  
(RFA, SBRT, IRE, SIRT, TACE etc.)
- systemische Chemotherapie



**+ kombinierte Verfahren (incl. adjuvant / neoadjuvant)**

# Therapie - Chirurgie bei CRLM



Chirurgie bieten den kurativen Ansatz bei kolorekalen Lebermetastasen

## Synchron bilateral, hepatisch metastasiertes Sigmakarzinom

- ED 05/2016 Ileus, auswärts laparoskopische onkologische Sigmaresektion erfolgt (Lebermetastasen irresekelbar); 6 Zyklen Chemotherapie FOLFIRI/Erbitux, Regredienz der Lebermetastasen



- In-situ Split Leberresektion (02/2017)



- Rezidiv-/Residualmetastase Seg. II/III und linke Nebenniere (06/2017)



- Erneute CTx mit FOLFIRI/Erbitux bis 01/2018



- Resektion Metastasen Seg. II/III und partielle Resektion linke Nebenniere

**Aktuell tumorfrei, keine Chemotherapie**

# Wodurch wird die „Resektabilität“ bei CRLM bestimmt?

- Tumoranzahl, -größe, -lage -
- Gesamtzustand des Patienten +
- Funktionsreserve der Leber +
- Sicherheitsabstand > 1cm -
- extrahepatischer Tumor - / +
- Möglichkeit zur R0-(R1-)Resektion - / +
- Erfahrung des Zentrums/Operateur +

z.T. abhängig von  
der Indikation

# Interdisziplinäre Optionen zur Verbesserung der Resektabilität

---

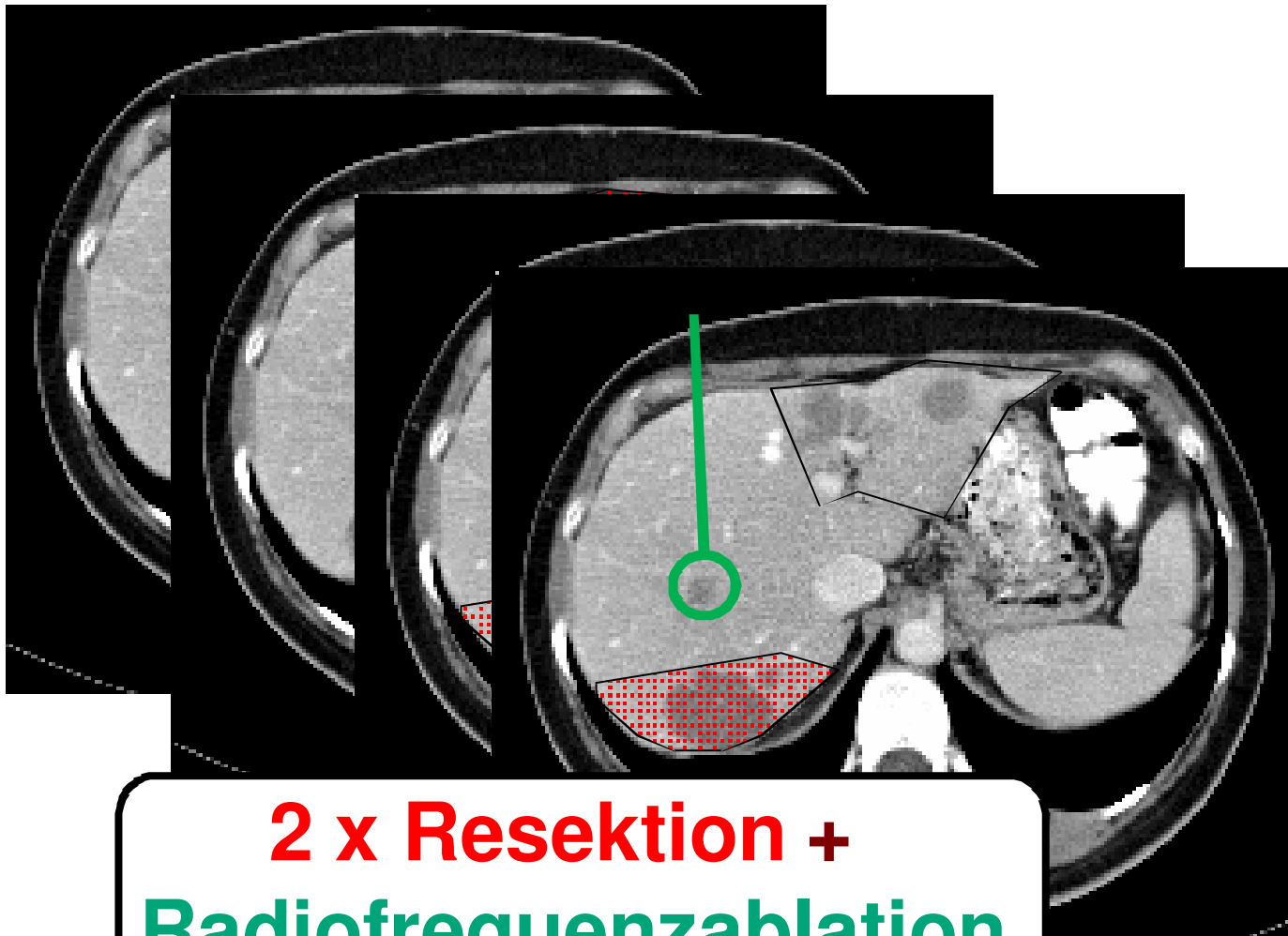
- **Kombination verschiedener Modalitäten**  
(z.B. Ablation + Resektion)
- **Verkleinerung des Tumorumens**  
(„downsizing“ mittels Chemotherapie / ggf. auch SIRT)
- **Vergrößerung des Restvolumens der Leber (PVE)**





## Kombination verschiedener Modalitäten

(z.B. Ablation + Resektion)



**2 x Resektion +  
Radiofrequenzablation**

# Lokaltherapien

## Kolorektale Lebermetastasen

---

- **RFA, (IRE)**
  - Begrenztes abladierbares Areal
  - Limitation durch vaskuläre und biliäre Strukturen
  - Rezidivrate bis zu 34%
  - Kombination mit Resektion bei bilobulärem Befall
  - CLOCC-Studie – Kombination mit CTx
- **SIRT**
  - SIRFLOX-Studie – Kombination mit CTx
- **SBRT**
  - Läsionen mit problematischer Lokalisation
  - 77% Lokalkontrolle nach 1 Jahr
  - Intraoperative Radiatio (IORT)



# Verkleinerung des Tumorumens

(„downsizing“ mittels Chemotherapie / ggf. auch SIRT)

Trial name	Chemotherapy type	Control	n	KRAS status	Overall response	Conversion to resection	RO resection
BEAT <sup>24</sup>	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI or fluoropyrimidines + bevacizumab	Nr	1914	Not selected	NA	11.80%	NA
First BEAT <sup>24</sup>	FOLFOX/XELOX + bevacizumab	Placebo	1914	Not selected	38%	11.80%	6.3% vs 4.9%
OPUS <sup>25</sup>	FOLFOX + cetuximab	FOLFOX	233	Wild type	61% vs 37%	9%	4.7% vs 2.4%
FOCHER <sup>27</sup>	Cir. IFLI + cetuximab	Nr	43	Wild type	79%	80%	25.50%
PRIME <sup>27</sup>	FOLFOX + panitumumab	FOLFOX	591	Wild type	57% vs 48%	31% vs 22%	29% vs 17%
CELIM <sup>24</sup>	FOLFOX6 + cetuximab	FOLFIRI + cetuximab	106	Wild type	68% vs 57%	43%	35% vs 30%
FOCFR <sup>24</sup>	CAPOX + bevacizumab	Nr	47	Not selected	78%	40%	NA
Lampinen et al. <sup>28</sup>	FOLFIRI + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	508	Not selected	65% vs 53%	15% vs 17%	NA
Ye et al. <sup>29</sup>	FOLFIRI + cetuximab	FOLFOX + cetuximab	177	Wild type	57% vs 29%	26% vs 7%	NA
CRYSTAL <sup>34</sup>	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	599	Wild type	47% vs 39%	16%	4.8% vs 1.7%
COLIVA <sup>35</sup>	FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX + bevacizumab	80	Not selected	81% vs 67%	61% vs 49%	49% vs 23%

Fiorentini *et al.*, 2017

Sekundäre Resektabilität von bis zu 40%

Journal of Surgical Oncology 2015;112:436–442

## Liver Resection After Selective Internal Radiotherapy (SIRT): Proof of Concept, Initial Survival, and Safety

CHRISTOPH JUSTINGER, MD,<sup>1</sup> KONSTANTINOS KOULADOUROS,<sup>1</sup> DANIEL GÄRTNER, MD,<sup>1</sup>  
KLAUS TATSCH, MD,<sup>2</sup> PETER REIMER, MD,<sup>3</sup> THOMAS RÜDIGER, MD,<sup>4</sup> MARTIN BINNENHEI, MD,<sup>5</sup>  
MARTIN BENTZ, MD,<sup>5</sup> AND MICHAEL R. SCHÖN, MD<sup>1\*</sup>

# Konversionschemotherapie

## Kolorektale Lebermetastasen

---

- **RAS-mutiert**
  - FOLFOX/FOLFIRI/CAPOX + Bevacizumab
  - Alternativ: FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab
- **RAS-WT**
  - FOLFOX/FOLFIRI + Cetuximab/Panitumumab
  - bei Tumoren distal der rechten Flexur
- **Primarius im rechten Hemikolon**
  - FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab
  - FOLFOX/FOLFIRI + Bevacizumab
- **BRAF-V600E**
  - FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab

# Problematik bei hepatobiliären Tumoren

➔ Qualität des Leberparenchyms

➔ portale Hypertension

➔ Geringes Verbleibendes perfundiertes Restvolumen

➔ Komorbiditäten (Alter)



Wenig wirksame Systemtherapie!!!

# Therapieoptionen – hepatobiliäre Tumore

---

Lebertransplantation  
(HCC)

Leberresektion

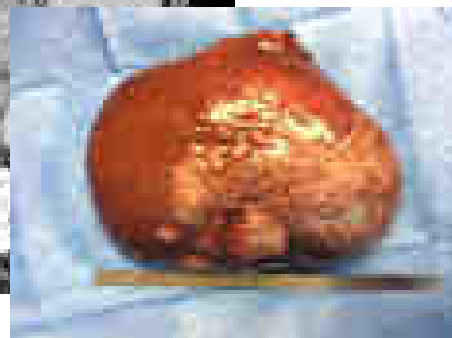
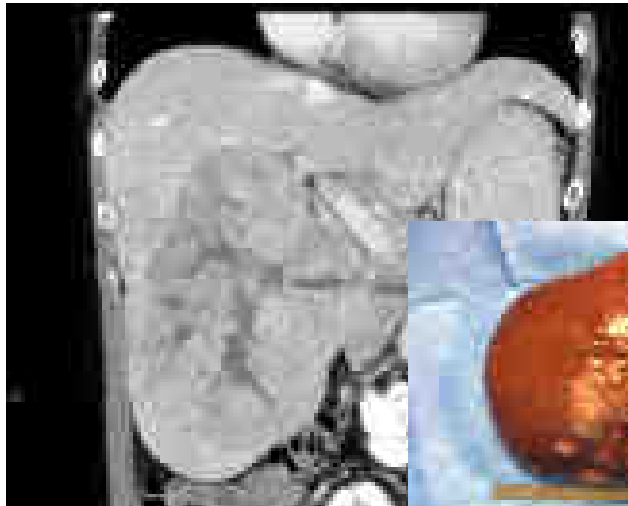
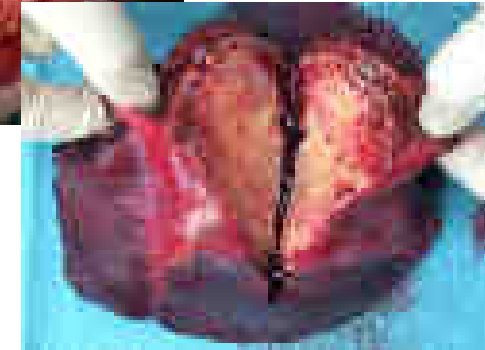
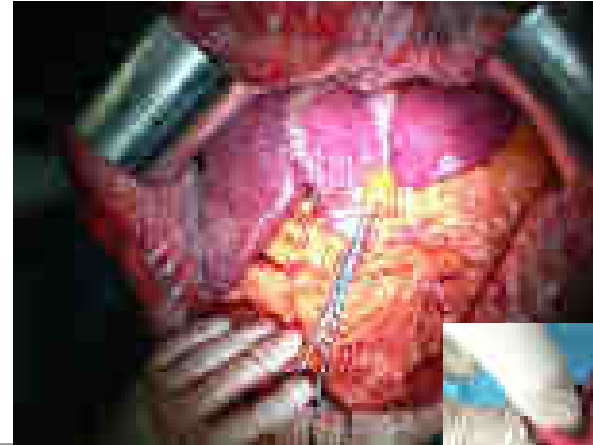
RFA, MWA

TACE

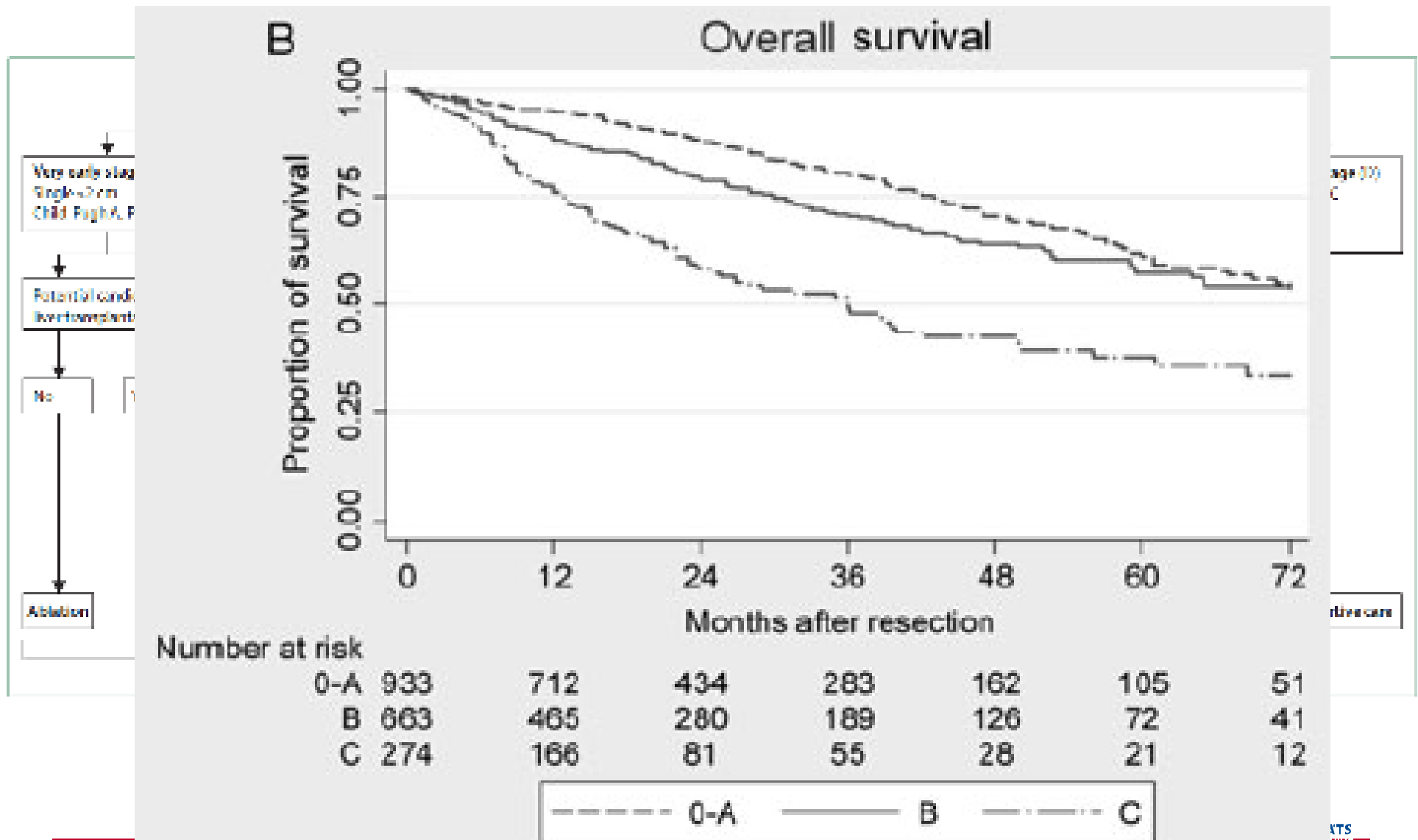
SIRT

Chemotherapie

BSC



# HCC – Behandlungstrategien

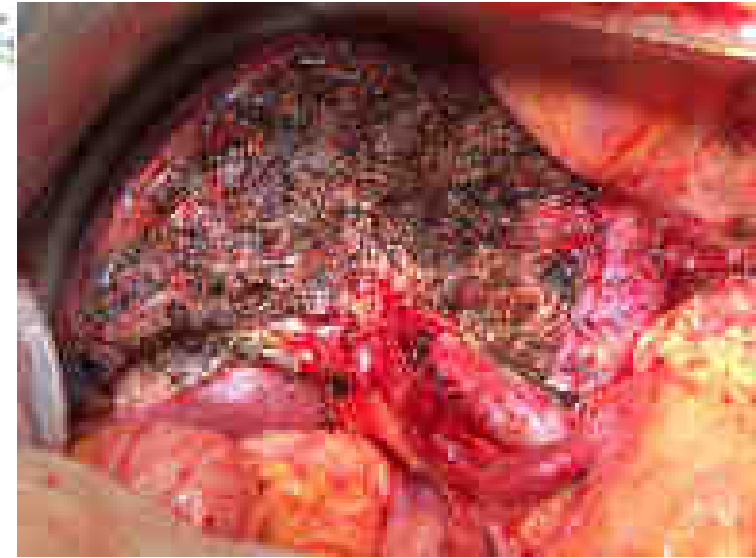
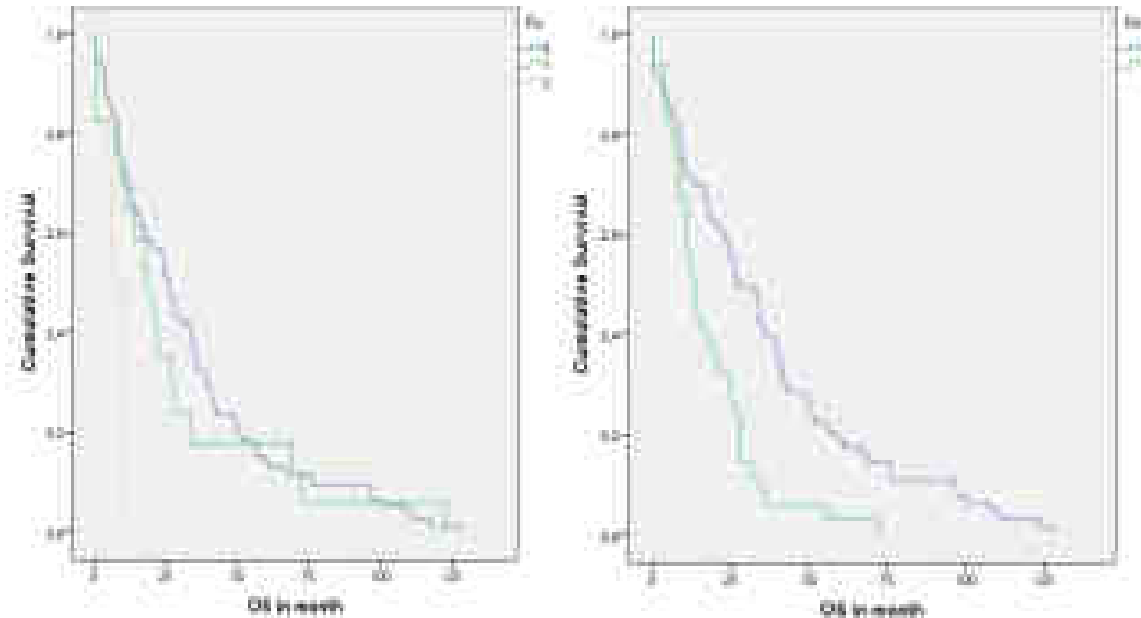


Zhong *et al.*, AnnSurg, 2014

Forner *et al.*, Lancet, 2012

# CCC–Resektionsstrategien

---



Goetz, Lang, DGCH, 2017



## Adjuvante Therapie

- BILCAP Trial (Cap. vs. Obs.; 51 vs. 36 Monate)
- ACTICCA (Gem/Cis vs. Obs. bzw. Cap.)
- PRODIGE, BCAT, JCOG1202....



# Zusammenfassung

---

- Diagnostik und Therapie maligner Leber-RF ist interdisziplinär
- Festlegung der individuell besten Therapie durch Tumorboards (ggf. spez. TB)

