

# Die moderne TARE 2023 – von der Palliativversorgung zur kurativen Behandlungsalternative

## Modern TARE 2023 – from palliative care to a curative treatment alternative



Autorinnen/Autoren

Bernhard Gebauer<sup>1</sup>, Federico Colletti<sup>1,2</sup>, Christian Helmut Pfob<sup>3\*</sup>, Constantin Lapa<sup>3\*</sup>

### Institute

- 1 Radiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- 2 Berlin Institute of Health at Charite, Berlin, Germany
- 3 Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Germany

### Keywords

TARE, HCC, mCRC

eingereicht 5.12.2023

akzeptiert nach Revision 13.5.2024

Artikel online veröffentlicht 16.7.2024

### Bibliografie

Nuklearmedizin 2024; 63: 328–336

DOI 10.1055/a-2353-5819

ISSN 0029-5566

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernhard Gebauer  
Radiology, Charité Universitätsmedizin Berlin,  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany  
bernhard.gebauer@charite.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder transarterielle Radioembolisation (TARE) ist eine Behandlungsalternative beim hepatozellulären Karzinom (HCC) oder hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) und ist mittlerweile in vielen Leitlinien verankert. Der Artikel fasst die aktuellen Leitlinien zur SIRT/TARE beim HCC bzw. mCRC zusammen.

### ABSTRACT

Selective internal radiotherapy (SIRT) or transarterial radioembolisation (TARE) is an alternative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) or hepatic metastatic colorectal carcinoma (mCRC) and is now anchored in many guidelines. The article summarises the current guidelines on SIRT/TARE in HCC and mCRC.

## Hintergrund

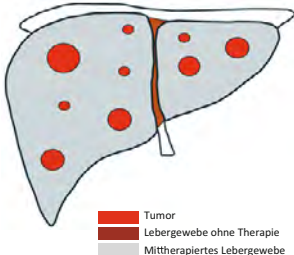
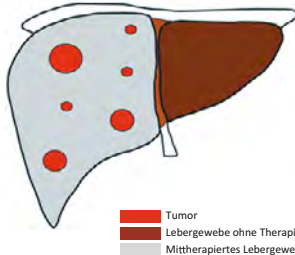
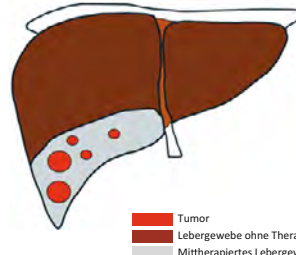
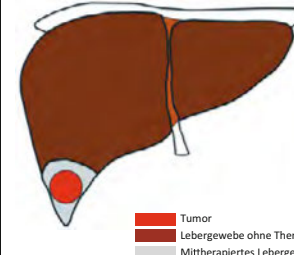
Die transarterielle Radioembolisation (TARE) mit Yttrium-90 (Y-90) oder Holmium-166 (Ho-166)-Mikrosphären, auch selektive interne Radiotherapie (SIRT) genannt, ist eine Therapieoption für primäre und sekundäre Lebertumoren [1]. Dieser Artikel befasst sich mit dem Einsatz der TARE beim hepatozellulären Karzinom (HCC) und bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (mCRC).

Die TARE kann in verschiedenen Stadien der Erkrankung angewendet werden – je selektiver die Applikation der Radionuklide erfolgt, desto weniger Rücksicht muss auf das mittherapierte, gesunde Leberparenchym genommen werden (► **Abb. 1**) [2].

Entsprechend kommen auch verschiedene Dosimetriemodelle zum Einsatz.

Das HCC ist ein bösartiger, primärer, aus Leberzellen entstandener Tumor. Patient\*innen mit einer Leberzirrhose, chronischen Hepatitis-B- oder chronischen Hepatitis-C-Infektion (HCV) oder nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) haben ein erhöhtes Risiko für ein HCC [3]. Für die Bestimmung des Tumorstadiums dienen die TNM-Klassifikation sowie die Stadieneinteilung der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) [3]. Für das HCC-Staging wird die „Barcelona Clinic Liver Cancer“-Klassifikation (BCLC) verwendet [3, 4]. Zu den spezifischen Anwendungsgebieten der TARE zählen die Verringerung der Tumorlast („Downstaging“) vor anderen Therapien (Ablation oder Resektion), die Stabilisierung eines HCC und der Tumorlast zur Einhaltung der Transplantationskriterien („Bridging“), eine Behandlungsalterna-

\* Shared Senior Authorship

Therapie der gesamten Leber	Lobäre Therapie	Segmentale Therapie	Direkte Tumorthherapie
			
Infusion über rechte und linke Leberarterie	Infusion entweder über rechte oder linke Leberarterie	Infusion über Lebersegmentarterie	Infusion direkt über die Tumor-versorgende Arterie „tumor-feeding artery“
Palliative Intention	Palliative Intention	Kurative Intention	Kurative Intention
BSA Dosimetrie	BSA Dosimetrie*	MIRD oder Partitionsmodell	MIRD oder Partitionsmodell

► **Abb. 1** Übersicht über die verschiedenen Intensionen der TARE und die jeweilige empfohlene Dosimetriemethode. Je mehr gesundes Lebergewebe mit TARE behandelt oder infundiert wird (hier grau), desto mehr sind die Kontraindikationen von Bedeutung, und Schädigung des gesunden Leberparenchyms kann ein Problem darstellen. Außerdem könnten mehr Coil-Embolisationen zur Verhinderung von Nicht-Ziel-Embolisationen erforderlich sein.

MIRD = Medical Internal Radiation Dose; BSA = Body surface area

\* in bestimmten Fällen, in denen auf das gesunde Lebergewebe des behandelten Leberlappens verzichtet werden kann (ähnlich wie bei einer chirurgischen Lobektomie), könnte auch das MIRD- oder Partitionsmodell verwendet werden).

tive zur TACE im Stadium BCLC B, die Induktion einer Leberhypertrophie vor einer Operation, das lokal fortgeschrittene HCC und die Anwendung bei Pfortadertumorthrombose oder metastasierenden Erkrankungen wie das hepatisch mCRC [5]. Für das mCRC ist die Rolle der TARE weniger klar definiert als für das HCC. Typischerweise wird die TARE bei mCRC bei chemointoleranten oder chemorefraktären Patient\*innen angewendet [6]. Ziele der TARE bei mCRC-Patient\*innen sind insbesondere eine gute Lebensqualität, Metastasenkontrolle oder ansprechen während Chemopausen oder Kontrolle von Lebermetastasen-assoziierten Symptomen. Zudem kommt die TARE zum Einsatz, wenn klassische Standardtherapien ausgeschöpft oder kontraindiziert sind [7].

Die TARE ist eine minimalinvasive Behandlung, bei der die Strahlung über Radionuklide, die an eine Mikrosphäre gebunden sind, über die Leberarterien direkt in den Lebertumor appliziert wird. Diese Mikrosphären sind so groß, dass sie sich im Kapillarbett verfangen und dort verbleiben. Diese 20–60 µm großen Mikrosphären sind entweder aus Glas oder Resin [7]. Die Mikrosphären sind mit einem radioaktiven Nuklid, wie zum Beispiel Y-90 oder Ho-166, beladen. ► **Tab. 1** beschreibt die grundsätzlichen Charakteristika der Nuklide.

Da gesundes Lebergewebe etwa 60–70% seiner Blutversorgung aus der Pfortader erhält, gelangen besonders viele Mikrosphären in die Lebertumoren, die zwischen 80 und 100% des Blutes aus der Leberarterie beziehen, und deponieren dort ihre Energie [13].

In der Vergangenheit war die Anwendung auf die fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, insbesondere des HCC und des hepatisch mCRC, beschränkt [14]. Neue Evidenz kommt jüngst zu der Erkenntnis, dass die TARE in frühen Krankheitsstadien von Vorteil

sein kann, insbesondere beim HCC [15]. Diese Entwicklung wird auch durch aktuelle nationale sowie internationale Leitlinienempfehlungen bestätigt. Die 2022 aktualisierte BCLC-Leitlinie empfiehlt die TARE erstmals im sehr frühen HCC-Stadium (BCLC-Stadium 0 und A), wenn andere Therapien (Ablation, Resektion, Transplantation und TACE) nicht möglich sind [4]. Als Größenbegrenzung für dieses Vorgehen wurde in der Leitlinie 8 cm festgelegt [4].

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der TARE in der Krebsbehandlung verfolgt dieser Artikel das Ziel, die aktuelle Stellung der TARE in der klinischen Praxis darzustellen. Dazu werden die Leitlinienempfehlungen sowie aktuell wichtige Publikationen zusammengefasst und der Stellenwert der TARE in den Indikationen HCC und mCRC bewertet. Der Fokus liegt hierbei auf den neuen Leitlinienempfehlungen zum „Bridging“ und „Downstaging“ im sehr frühen sowie im intermediären HCC-Stadium.

## Aktueller Stand der medizinischen Erkenntnisse zur TARE

Insgesamt wurden 10 deutsch- und englischsprachige Leitlinien identifiziert, die nachfolgend näher betrachtet werden. Eine Übersicht der aktuellen Leitlinienempfehlungen und deren Entwicklung ist in ► **Tab. 2** dargestellt.

### Bridging/Downstaging beim HCC

Der Einsatz der TARE im „Bridging“ wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), der Deutschen Krebshilfe

► **Tab. 1** Entwicklung der Leitlinienempfehlungen.

Leitlinie	Version	Patient*innenpopulation/Indikation	Empfehlungsgrad	
<b>Indikation HCC</b>				
DKG, DKH, AWMF S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome [3]	1.0 (2013)	–	Der Stellenwert der TARE kann derzeit aufgrund fehlender Daten adäquater Vergleichsstudien nicht eingeschätzt werden.	
	2.0 (2021)	Bridging	Empfehlungsgrad: A Level of Evidence: 1 Konsens	
		Downstaging	Expert*innenkonsens starker Konsens	
		intermediäres HCC anstelle der TACE nach Beschluss des Tumorboards	Empfehlungsgrad: 0 Level of Evidence: 2 starker Konsens	
	3.0 (2022)	Bridging	Empfehlungsgrad: A Level of Evidence: 1 Konsens	
		Downstaging	Expert*innenkonsens starker Konsens	
		intermediäres HCC anstelle der TACE nach Beschluss des Tumorboards	Empfehlungsgrad: 0 Level of Evidence: 2 starker Konsens	
	<b>4.0 (2023)</b>	<b>Bridging</b>	<b>Empfehlungsgrad: A Level of Evidence: 1 Konsens</b>	
		<b>Downstaging</b>	<b>Expert*innenkonsens starker Konsens</b>	
		<b>intermediäres HCC anstelle der TACE nach Beschluss des Tumorboards</b>	<b>Empfehlungsgrad: 0 Level of Evidence: 2 starker Konsens</b>	
	Barcelona Clinic Liver Cancer group (BCLC) BCLC strategy for prognosis prediction and treatment Recommendation [4]	2018	Verzögerung der Tumorprogression („Bridging“) bei Patient*innen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation	–
		2022	sehr frühes Stadium der HCC (BCLC-Stadium 0), bei Patient*innen mit Einzelknoten ≤ 8 cm, wenn Ablation und Resektion nicht möglich sind	Empfehlung
„Bridging“ im frühen Stadium der HCC (BCLC-Stadium A)			Empfehlung	
<b>2023</b>		<b>sehr frühes Stadium der HCC (BCLC-Stadium 0), bei Patient*innen mit Einzelknoten ≤ 8 cm, wenn Ablation und Resektion nicht möglich sind</b>	<b>Empfehlung</b>	
	<b>„Bridging“ im frühen Stadium der HCC (BCLC-Stadium A)</b>	<b>Empfehlung</b>		
European Association of the Study of the Liver (EASL) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [8]	2001	–	–	
	2012	Die interne Radioaktivität mit I131- oder Y-90-Glas-kugeln hat vielversprechende antitumorale Ergebnisse mit einem sicheren Profil gezeigt, kann aber nicht als Standardtherapie empfohlen werden. Weitere Forschung ist erforderlich,	Empfehlungsgrad: 2B Level of Evidence: 2A	
		<b>2018</b>	<b>fortgeschrittenes HCC</b>	<b>moderate Evidenz</b>
		<b>Bridging</b>	<b>moderate Evidenz</b>	
	<b>begrenzt resektables HCC</b>	<b>moderate Evidenz</b>		

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Leitlinie	Version	Patient*innenpopulation/Indikation	Empfehlungsgrad
European Society for Medical Oncology (ESMO) Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up [9]	2018	TARE als Alternativtherapie im BCLC-Stadium 0-A bei Patient*innen, die für eine Resektion, Transplantation, Ablation oder TACE nicht infrage kommen	Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3
		TARE als Alternative zur TACE bei Patient*innen im BCLC-Stadium B mit auf die Leber begrenzter Erkrankung, guter Leberfunktion und ohne systemische Therapieoption	Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3
		TARE als Behandlungsoption bei Patient*innen im BCLC-Stadium C mit auf die Leber begrenzter Erkrankung, guter Leberfunktion und ohne systemische Therapieoption	Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3
	2021	<b>TARE als Alternativtherapie im BCLC-Stadium 0-A bei Patient*innen, die für eine Resektion, Transplantation, Ablation oder TACE nicht infrage kommen</b>	<b>Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3</b>
		<b>TARE als Alternative zur TACE bei Patient*innen im BCLC-Stadium B mit auf die Leber begrenzter Erkrankung, guter Leberfunktion und ohne systemische Therapieoption</b>	<b>Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3</b>
		<b>TARE als Behandlungsoption bei Patient*innen im BCLC-Stadium C mit auf die Leber begrenzter Erkrankung, guter Leberfunktion und ohne systemische Therapieoption</b>	<b>Empfehlungsgrad: C Level of Evidence: 3</b>
NICE – National Institute for Health and Care Excellence Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma	2021	<b>Die TARE wird für Patient*innen mit Leberfunktionsstörungen nach Child-Pugh Grad A empfohlen, wenn herkömmliche transarterielle Therapien ungeeignet sind.</b>	–
NCCN – National Comprehensive Cancer Network Hepatobiliary Cancers [10]	2009	Arterielle Embolieverfahren wie die TARE werden bei Patient*innen mit inoperablen Erkrankungen und einer Tumorerkrankung größer als 5 cm empfohlen.	Level of Evidence: 2A
	2021	Lokal-regionale Therapien, einschließlich TARE, werden empfohlen, wenn eine Resektion nicht möglich ist.	Level of Evidence: 2A
		Lokal-regionale Therapien, einschließlich TARE, werden bei nicht resektablen oder auf die Leber beschränkten inoperablen Patient*innen empfohlen.	Level of Evidence: 2A
	2023	<b>Lokal-regionale Therapien, einschließlich TARE, werden empfohlen, wenn eine Resektion nicht möglich ist.</b>	<b>Level of Evidence: 2A</b>
		<b>Lokal-regionale Therapien, einschließlich TARE, werden bei nicht resektablen oder auf die Leber beschränkten inoperablen Patient*innen empfohlen.</b>	<b>Level of Evidence: 2A</b>
AASLD – American Association For The Study Of Liver Diseases Management of Hepatocellular Carcinoma [11]	2005	–	–
	2011	–	–
	2018	<b>für T2-Patient*innen mit Zirrhose zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation („Bridging“)</b>	<b>Qualität der Evidenz: sehr gering bedingte Empfehlung</b>
		<b>„Downstaging“ vor einer Lebertransplantation bei T3-Patient*innen mit Zirrhose</b>	<b>Qualität der Evidenz: sehr gering bedingte Empfehlung</b>
	<b>Patient*innen ohne Gefäßinvasion, die für eine Resektion oder Lebertransplantation nicht infrage kommen</b>	<b>Qualität der Evidenz: sehr gering starke Empfehlung</b>	

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Leitlinie	Version	Patient*innenpopulation/Indikation	Empfehlungsgrad
<b>Indikation mCRC</b>			
DKG, DKH, AWMF S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom [12]	1.0 (2013)	Patient*innen, für die keine andere Therapieoption infrage kommt, nur innerhalb klinischer Studien	Empfehlungsgrad: B Level of Evidence: 2a Konsens
	2.0 (2017)	Patient*innen, für die keine andere gleichwertige Therapieoption infrage kommt	Empfehlungsgrad: 0 Level of Evidence: 2b
	<b>2.1 (2019)</b>	<b>Patient*innen mit disseminierten Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, für die keine andere gleichwertige Therapie zur Verfügung steht</b>	<b>Empfehlungsgrad: 0 Level of Evidence: 2b starker Konsens</b>
European Society for Medical Oncology (ESMO) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer [9]	2014	–	–
	<b>2016</b>	<b>nach Ausschöpfung der verfügbaren chemotherapeutischen Optionen</b>  <b>In früheren Behandlungsphasen sollte die Anwendung auf klinische Studien beschränkt bleiben.</b>	<b>Level of Evidence: 2b</b>  –
NCCN – National Comprehensive Cancer Network Colon Cancer [10]	<b>2023</b>	<b>SIRT ist eine Option, wenn hepatische Metastasen aufgrund von nicht ausreichendem Restlebervolumen nicht optimal reseziert werden können.</b> <b>SIRT ist eine Option bei chemorefraktären oder chemoresistenten Patient*innen mit hauptsächlich hepatischen Metastasen.</b>	<b>Level of Evidence: 2A</b>

Anmerkung: Aktuelle Leitlinienempfehlungen sind hervorgehoben.

(DKH) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zur „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ [3], der Leitlinie der BCLC-Gruppe zur Prognose und Behandlung des HCC [4], der Leitlinie der Europäischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (EASL) zum Management des HCC [8] und der Leitlinie zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms der Amerikanischen Gesellschaft für die Erforschung von Leberkrankheiten (AASLD) [11] empfohlen. Die deutsche S3-Leitlinie und die AASLD-Leitlinie empfehlen die TARE zudem im „Downstaging“ [3, 11]. Die neuen Empfehlungen der S3-/BCLC-Leitlinie für den Einsatz im „Downstaging“ basieren insbesondere auf den Publikationen von Chapman et al. (2017) [16], Salem et al. (2016) [17] und Ettore et al. (2017) [18].

Chapman et al. (2017) werteten in einer Fall-Kontroll-Studie die Daten von 210 HCC-Patient\*innen aus, die mit lokal-regionaler Therapie ein „Downstaging“ erhielten [16]. 23 der 210 Patient\*innen erhielten die TARE allein, wovon bei 6 Patient\*innen ein erfolgreiches „Downstaging“ durchgeführt wurde. 16 Patient\*innen erhielten die TARE in Kombination mit der TACE. Ein erfolgreiches „Downstaging“ wurde bei 5 der 16 Patient\*innen durchgeführt. Die Autor\*innen empfehlen eine hochselektive Patient\*innen-Auswahl. Bei Patient\*innen außerhalb der Milan-Kriterien, die ansonsten für eine Lebertransplantation infrage kommen, sollte ein Downstaging-Versuch unternommen werden, da sich damit hervorragende Langzeitergebnisse erzielen lassen, ähnlich wie bei Patient\*innen mit einem früheren Krankheitsstadium [16].

In der randomisierten Phase-II-Studie von Salem et al. (2016) wurden die Ergebnisse des „Downstagings“ zwischen der TARE und der TACE verglichen. 179 HCC-Patient\*innen wurden betrachtet [17]. Einen statistisch signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben (gemessen bis zur Lebertransplantation) zeigte keines der Verfahren (18,6 Monate TARE vs. 17,7 Monate TACE;  $p=0,99$ ). Allerdings war der Zeitpunkt bis zur Krankheitsprogression bei der TARE-Behandlung deutlich länger ( $>26$  Monate TARE vs. 6,8 Monate TACE;  $p=0,0012$ ). Die Autor\*innen sehen in der TARE eine bessere Tumorkontrolle und die Möglichkeit, dass weniger Patient\*innen von der Warteliste zur Lebertransplantation gestrichen werden [17].

Zudem belegten Ettore et al. (2017) die Wirksamkeit der TARE in der Vorbereitung auf eine Lebertransplantation [18]. In einer retrospektiven Auswertung wurden die Daten von 22 HCC-Patient\*innen analysiert. In 78,9% der Fälle wurde ein erfolgreiches „Downstaging“ und in 100% der Fälle ein erfolgreiches „Bridging“ durchgeführt. Das mediane Überleben betrug 43,9 Monate. Aus Sicht der Autor\*innen ist die TARE eine Option für eine kurative Therapie bei Patient\*innen, für die zunächst keine Operation infrage kommt [18].

Aufgrund des Spenderorganmangels in Deutschland ist jedoch Downstaging aktuell kein Thema, sehr wohl jedoch ein Bridging zur Lebertransplantation.

### Sehr frühes HCC-Stadium

Die BCLC-Leitlinie zum Management des HCC (2022) [4] empfiehlt die TARE erstmals auch im sehr frühen HCC-Stadium (BCLC-

► **Tab. 2** Vornehmliche Charakteristika der unterschiedlichen mit Y-90 und Ho-166 beladenen Mikrosphären.

Eigenschaften	SIR-Spheres	TheraSphere	QuiremSpheres
<b>Trägermaterial</b>	Harz	Glas	Poly-L-Milchsäure
<b>Nuklid</b>	Y-90		Ho-166
<b>Halbwertszeit</b>	64,1 h oder 2,67d		26,8h oder 1,1d
<b>Emission</b>	β- (max. 2,28 MeV)		β- (max. 1,74 und 1,85 MeV) γ 81 keV (6,6%) und 1,38 MeV (1%)
<b>β-Reichweite im Gewebe</b>	max. 11 mm (im Mittel ca. 3 mm)		8,7 mm (im Mittel ca. 2,5 mm)
<b>verfügbare Aktivitäten</b>	3–10 GBq <sup>+</sup>	3–20 GBq	max. 15 GBq
<b>Spezifische Aktivität (Aktivität pro Sphäre)</b>	40–225 Bq <sup>+</sup>	2500–113 Bq <sup>++</sup>	200–400 Bq
<b>Anzahl der Sphären pro Lieferfläschchen</b>	44,5 Millionen	1,2–8 Millionen	bis 33 Millionen
<b>Aufteilung der Aktivität</b>	möglich (multiple Positionen)	nur patientenspezifische Aktivität	nur patientenspezifische Aktivität
<b>typische Anzahl der Sphären pro Applikation</b>	10–20 Millionen	1,2–8 Millionen	bis 33 Millionen
<b>embolischer Effekt</b>	moderat	gering	moderat
<b>Durchmesser der Sphären</b>	20–60 µm	20–30 µm	20–50 µm
<b>Dichte der Sphären<sup>+++</sup></b>	1,1–1,6 g/cm <sup>3</sup>	3,6 g/cm <sup>3</sup>	1,4 g/cm <sup>3</sup>
<b>posttherapeutische Bildgebung</b>	PET (innere Paarbildung) SPECT (Bremsstrahlung)		SPECT (γ-Emission) MRT (R2* mapping)

<sup>+</sup>FLEXdose Delivery Program: 1–4 Tage vor Kalibration geliefert

<sup>++</sup> abhängig vom Anwendungstag: Kalibriertag bis 12 Tage später

<sup>+++</sup> Dichte Blut: ca. 1,05 g/cm<sup>3</sup>

Modifizierte Tabelle von:

Ilhan Harun et al. Radioembolisation mit Harz- und Glas-Mikrosphären; *Angewandte Nuklearmedizin* 2023; 46: 281–306

und

Brosch-Lenz Julia et al. Prä- und posttherapeutische Dosimetrie der Radioembolisation; *Angewandte Nuklearmedizin* 2023; 46: 312–322

Stadium 0) bei Patient\*innen mit Einzelknoten ≤ 8 cm, wenn Ablation und Resektion nicht möglich sind. Die Grundlage der Empfehlung stellen die Ergebnisse der LEGACY-Studie dar [15].

Salem et al. [15] publizierten im Jahr 2021 die Ergebnisse der LEGACY-Studie. In der retrospektiven, 1-armigen Multicenterstudie wurden die objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens der TARE bei Patient\*innen mit inoperablem HCC ausgewertet und das Gesamtüberleben analysiert. Die objektive Ansprechrate lag bei 88,3%. Bei 62,2% der Patient\*innen lag die Dauer des Ansprechens bei über 6 Monaten. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 86,6%. Bei Patient\*innen, die eine neoadjuvante TARE-Behandlung vor einer Lebertransplantation erhielten, betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren 92,8%. Die Autor\*innen schließen aus den Ergebnissen, dass die TARE bei einem inoperablen HCC sowohl in der neoadjuvanten Anwendung vor einer Transplantation als auch in der alleinigen Anwendung eine sichere und wirksame Therapie des HCC darstellt [15]. Zudem wurde das Thema der personalisierten Dosimetrie aufgegriffen. Um die optimale Dosis der TARE zu ermitteln, wurde in der LEGACY-Studie die Strategie der Hochdosisbestrahlung verwendet.

Die personalisierte Dosimetrie im Vergleich zur Standarddosimetrie (120 ± 20 Gy) untersuchten auch Garin et al. (2021) in der DOSISPHERE-Studie, einer randomisierten Phase-II-Studie [19]. Von den 60 HCC-Patient\*innen erhielten 31 Patient\*innen eine personalisierte Dosimetrie und 29 Patient\*innen eine Standarddosimetrie. Die Ergebnisse zeigten, dass eine personalisierte Dosimetrie die objektive Ansprechrate bei Patient\*innen mit HCC verbesserte (72% personalisierte Dosimetrie vs. 36% Standarddosimetrie; p = 0,0074) [19].

Hermann et al. untersuchten (2020) in einer Sekundäranalyse der SARAH-Studie ebenfalls die Beziehung zwischen der vom Tumor absorbierten Strahlendosis und dem Überleben sowie dem Therapieansprechen [20]. 184 Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem HCC erhielten die TARE. Die Ergebnisse zeigten, dass eine höhere Strahlenabsorptionsdosis mit einem höheren Gesamtüberleben und einer besseren Krankheitskontrolle verbunden war. Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patient\*innen, die eine Strahlendosis von 100 Gy erhielten, bei 14,1 Monaten, bei einer Strahlendosis von weniger als 100 Gy bei 6,1 Monaten. Bei einer patient\*innenindividuellen optimalen Strahlendosis lag das mediane Gesamtüberleben bei 24,9 Monaten [20].

## Intermediäres HCC-Stadium

Der Einsatz der TARE im intermediären HCC-Stadium wird in der S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ [3] und in der von der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) veröffentlichten Leitlinie zu Diagnose, Behandlung und Follow-up des HCC [9] empfohlen. Die Empfehlung der TARE im intermediären HCC-Stadium nach Beschluss des Tumorboards anstelle der TACE wurde in der S3-Leitlinie mit den Ergebnissen der Studien von Casadei Gardini et al. (2018) [21], Ludwig et al. (2016) [22] sowie Abdel Rahman und Elsayed (2018) [23] begründet.

In der Metaanalyse von Casadei Gardini et al. (2018) erfolgte ein Vergleich der TACE mit der TARE [21]. Im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zeigten TACE und TARE vergleichbare Ergebnisse. Eine Lebertransplantation konnte häufiger in der TARE-Gruppe durchgeführt werden [21].

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Metaanalyse von Ludwig et al. (2016) [22]. Ziel der Analyse war der Vergleich der Effektivität der TARE mit der medikamentenfreisetzung TACE (DEB-TACE oder DEM-TACE). Die Autor\*innen kommen zur Erkenntnis, dass sowohl die TARE als auch die medikamentenfreisetzende TACE wirksame Optionen zur Behandlung des HCC darstellen [22].

Abdel-Rahman und Elsayed führten ein systematisches Review durch, um Nutzen und Schaden der TARE im Vergleich zu Placebo, keiner Behandlung und anderen lokal-regionalen Therapie zu ermitteln [23]. Die TARE zeigte im intermediären HCC-Stadium in einer Sitzung dieselbe Sicherheit wie die TACE in mehreren Sitzungen. Zudem zeigten sich ähnliche Auswirkungen auf die Lebensqualität [23].

## Salvage-Therapie bei mCRC

In der S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“ empfehlen die DKG, DKH und AWMF die TARE bei Patient\*innen mit disseminierten Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms, für die keine andere gleichwertige Therapie zur Verfügung steht [12]. Die Empfehlungen der ESMO sind ähnlich [9], ebenso die des NCCN aus dem Jahr 2023 [10]. In der Leitlinie für das Management von Patient\*innen mit hepatisch mCRC empfiehlt die ESMO die TARE bei auf die Leber begrenzten Metastasen nach Ausschöpfung der verfügbaren chemotherapeutischen Optionen [9]. Die Leitlinienempfehlungen basieren auf Studienergebnissen, die zwischen 2004 und 2017 veröffentlicht wurden. In allen Studien wurde die TARE in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht.

Die Behandlung des mCRC mit TARE in Kombination mit einer Chemotherapie wird auch in den aktuellen wissenschaftlichen Publikationen untersucht. Gibbs et al. (2018) untersuchten 179 mCRC-Patient\*innen mit rechtsseitigem Primärtumor [24]. Die Autor\*innen verglichen die Kombination der TARE und der Chemotherapie mFOLFOX6 mit der Chemotherapie mFOLFOX6 allein. Die mCRC-Patient\*innen mit Kombinationstherapie zeigten ein signifikant höheres medianes Überleben (22,0 Monate TARE + Chemotherapie vs. 17,1 Monate Chemotherapie allein;  $p=0,008$ ). Die Autor\*innen schließen daraus, dass die Kombination aus TARE und Chemotherapie das Gesamtüberleben bei mCRC-Patient\*innen mit rechtsseitigem Primärtumor erhöhen kann [24].

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Mulcahy et al. (2021) wurden 428 Patient\*innen mit inoperablem mCRC und fortgeschrittener Erkrankung nach Erstlinien-Chemotherapie untersucht [25]. Die Studie verfolgte das Ziel, eine Kombination der TARE und Zweitlinien-Chemotherapie (Interventionsgruppe) mit der Zweitlinien-Chemotherapie allein (Kontrollgruppe) zu vergleichen. Die allgemeine Ansprechraten (ORR) lag in der Interventionsgruppe bei 34% und in der Kontrollgruppe bei 21,1% ( $p=0,0019$ ). Die Autor\*innen kommen zur Erkenntnis, dass die Zugabe der TARE zur Zweitlinien-Chemotherapie das progressionsfreie Überleben verlängert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Interventionsgruppe 8 Monate und in der Kontrollgruppe 7,2 Monate. Die Hazard Ratio lag bei 0,69 [25].

Die TARE zeigt zudem vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz in der präoperativen Therapie. In einem RCT aus dem Jahr 2019 von Garlipp et al. wurden 472 mCRC-Patient\*innen hinsichtlich einer möglichen Resektabilität der Lebermetastasen untersucht [26]. In der Studie wurde die Kombination aus TARE und Chemotherapie (Interventionsgruppe,  $n=244$ ) mit der Chemotherapie allein (Kontrollgruppe,  $n=228$ ) verglichen. Die Lebermetastasen wurden in der Interventionsgruppe bei 38% und in der Kontrollgruppe bei 28,9% als technisch resektabel eingestuft ( $p<0,001$ ). Die Autor\*innen kommen daher zum Ergebnis, dass durch die Zugabe der TARE zur Chemotherapie die Resektabilität bei mCRC verbessert werden kann [26].

## Zusammenfassung

Vor etwa 10 Jahren war die wissenschaftliche Evidenz nur bedingt ausreichend, um Leitlinienempfehlungen zum Einsatz der TARE in der Indikation HCC auszusprechen [14, 27]. Zunächst empfahlen die Leitlinien einen Einsatz der TARE im fortgeschrittenen [8] und im intermediären HCC-Stadium [28]. Nach den jüngsten Aktualisierungen einiger Leitlinien in den Jahren 2021, 2022 und 2023 wird die TARE seither auch in früheren HCC-Stadien empfohlen und stellt nun nicht mehr nur eine letzte Therapieoption in der Palliativversorgung dar [3, 4]. Die hochwertigsten Studienergebnisse liegen für die Empfehlung der TARE im intermediären HCC-Stadium vor. Zwei Metaanalysen [21, 22], ein systematisches Review [23] und eine randomisierte kontrollierte Studie [29] belegen die Wirksamkeit der TARE im intermediären HCC-Stadium.

Die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz der TARE bei mCRC sind weiterhin limitiert. Die derzeit veröffentlichten Leitlinien empfehlen die TARE als Therapieoption, wenn alle gleichwertigen Therapien ausgeschöpft wurden [9, 12]. Dennoch zeigen einzelne Studien einen Vorteil der TARE in der Indikation mCRC. Insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie [24, 25, 30, 31, 32] oder zur Vorbereitung der Resektion der Lebermetastasen [26].

Zusammengefasst entspricht die TARE in den Anwendungsgebieten des „Downstaging“ und „Bridging“ im intermediären HCC-Stadium bei erhaltener Leberfunktion sowie im sehr frühen HCC-Stadium, wenn Ablation und Resektion nicht möglich sind, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erweitert das kurative Behandlungsangebot bei der Behandlung des HCC. Zudem bietet die TARE das Potenzial einer

erforderlichen Behandlungsalternative in der Indikation mCRC – speziell in der Kombination mit einer Chemotherapie, als Salvage-Therapie oder als präoperative Therapieoption.

In der aktuellen klinischen Praxis nimmt die Bedeutung der personalisierten Dosimetrie zu. Die Studienergebnisse der letzten Jahre deuten ein hohes Potenzial an [19, 20]. Darüber hinaus wird betont, dass für die Anwendung der TARE bestimmte Patient\*innenmerkmale vorliegen müssen. Für eine erfolgreiche Behandlung mit der TARE ist daher eine selektive Patient\*innenauswahl erforderlich [5, 16, 33].

Mit Blick auf die vielversprechenden Studienergebnisse zur personalisierten Dosimetrie kann die Stellung der TARE in der klinischen Praxis in Zukunft weiter ausgebaut werden.

## Contributors' Statement

Die Autoren bedanken sich bei der LinkCare GmbH für die Unterstützung im Medical Writing. Die vorliegende Arbeit wurde finanziell von der SIRTEX Medical Europe GmbH unterstützt.

## Fördermittel

LinkCare GmbH | SIRTEX Medical Europe GmbH

## Interessenkonflikt

FC: Sirtex Medical Europe GmbH - Reisekostenunterstützungen, Advisory boards und Honorare. BG: Parexel/CALYX, C.R. BARD/BD, SIRTEx Medical, COOK, Pharmcept, Guerbet, Ewimed, Boston Scientific, Terumo, Merck, Beacon Bioscience/ICON, IPSEN, Bayer, Pfizer, Eisai, MSD, INARI, Siemens/VARIAN. CL: keine. CHP: Reisekostenunterstützung von SIRTEX Deutschland GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GE HealthCare Buchler GmbH & Co. KG und Curium Germany GmbH. Study support from SIRTEX Deutschland GmbH, Terumo Deutschland GmbH, Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Marckryl Pharma GmbH, IBSA Germany.

## Referenzen

- [1] Teichgräber U, Gebauer B. Correction: Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären. *Der Onkologe* 2017; 23 (11): 951–60
- [2] Miller FH, Lopes Vendrami C, Gabr A et al. Evolution of Radioembolization in Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Pictorial Review. *Radiographics* 2021; 41 (6): 1802–1818
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA). Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 3.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/053OL [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>
- [4] Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022; 76 (3): 681–693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
- [5] Mikell JK, Dewaraja YK, Owen D. Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models. *Semin Radiat Oncol* 2020; 30 (1): 68–76. doi:10.1016/j.semradonc.2019.08.005
- [6] Jeyarajah DR, Doyle MBM, Espat NJ et al. Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm. *J Gastrointest Oncol* 2020; 11 (2): 443–460. doi:10.21037/jgo.2020.01.09
- [7] D'Abadie P, Walrand S, Lhomel R et al. Optimization of the Clinical Effectiveness of Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma with Dosimetry and Patient-Selection Criteria. *Curr Oncol* 2022; 29 (4): 2422–2434
- [8] Galle PR, Forner A, Llovet JM et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69 (1): 182–236
- [9] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27 (8): 1386–1422
- [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline on Colon Cancer, Version 4.2023 [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>
- [11] Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1922–1965
- [12] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>
- [13] Ahmadzadehfard H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med* 2010; 40 (2): 105–121. doi:10.1053/j.semnuclmed.2009.11.001
- [14] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registrierungsnummer: 032–053OL [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- [15] Salem R, Johnson GE, Kim E et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* 2021; 74 (5): 2342–2352. doi:10.1002/hep.31819
- [16] Chapman WC, Garcia-Aroz S, Vachharajani N et al. Liver Transplantation for Advanced Hepatocellular Carcinoma after Downstaging Without Up-Front Stage Restrictions. *J Am Coll Surg* 2017; 224 (4): 610–621
- [17] Salem R, Gordon AC, Mouli S et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2016; 151 (6): 1155–1163.e2
- [18] Ettore GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A et al. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg* 2017; 41 (1): 241–249
- [19] Garin E, Tselikas L, Guiu B et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (1): 17–29
- [20] Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M et al. Relationship of tumor radiation – absorbed dose to survival and response in hepatocellular carcinoma treated with transarterial radioembolization with 90Y in the SARAH study. *Radiology* 2020; 296 (3): 673–684
- [21] Gardini AC, Tamburini E, Iñarrairaegui M et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 7315–7321
- [22] Ludwig JM, Zhang D, Xing M et al. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus 90Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *ur Radiol* 2017; 27 (5): 2031–2041
- [23] Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 16;2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 24;1
- [24] Gibbs P, Heinemann V, Sharma N et al. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17 (4): e617–e629



- [25] Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M et al. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39 (35): 3897–3907
- [26] Garlipp B, Gibbs P, van Hazel GA et al. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIRFLOX trial. *Br J Surg* 2019; 106 (13): 1837–1846. doi:10.1002/bjs.11283
- [27] Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Erratum in: *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1430. *J Hepatol* 2012; 56 (4): 908–943
- [28] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA. ). Diagnostik und Therapie des Hepatozellären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032/053OL [Internet]. [zitiert 3. Januar 2024]. Verfügbar unter. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliäre-karzinome>
- [29] Yang J, Wang J, Zhou H et al. Efficacy and safety of endoscopic radio-frequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50 (8): 751–760. doi:10.1055/s-0043-124870
- [30] van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15): 1723–1731. doi:10.1200/JCO.2015.66.1181
- [31] Hendlisz A, van den Eynde M, Peeters M et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3687–3694. doi:10.1200/JCO.2010.28.5643
- [32] van Hazel G, Blackwell A, Anderson J et al. Randomised phase 2 trial of SIR-spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88 (2): 78–85. doi:10.1002/jso.20141
- [33] Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V et al. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol* 2020; 16 (1): 4315–4325. doi:10.2217/fo-2019-0658