

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. D. Hahn

Die interventionelle Therapie von Lebertumoren

Würzburger Ergebnisse und Verträglichkeit der transarteriellen Chemoembolisation
(TACE)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Natascha Christina Maria Feldner
aus Neumarkt i. d. OPf

Würzburg, Dezember 2008

Referent: Prof. Dr. med. G. Schindler
Korreferent: Prof. Dr. med. C.-T. Germer
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Allgemeiner Teil	3
2.1	Einteilung der Lebertumore	3
2.1.1	Benigne Lebertumore	3
2.1.2	Maligne Lebertumore	3
2.2	Operative Therapieoptionen	6
2.2.1	Resektion	6
2.2.2	Transplantation	7
2.3	Interventionelle und systemische Therapieansätze	8
2.3.1	Transarterielle Chemoembolisation	8
2.3.2	Perkutane Ethanolinjektion	13
2.3.3	Radiofrequenzablation	17
2.3.4	Kryotherapie	20
2.3.5	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie	21
2.3.6	Selektive interne Radiotherapie	22
2.3.7	Systemische Chemotherapie und chemohormonelle Therapie	22
2.4	Gentherapie	23
3	Patienten, Material und Methode	25
3.1	Würzburger Therapiekonzept	25
3.2	Patienten	26
3.3	Material und Methode	26
3.3.1	Embolisationsmedikamente	26
3.3.2	Vorgehen bei transarterieller Chemoembolisation	27
3.3.3	Untersuchte Parameter	30
3.3.4	Statistische Auswertung	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Verhalten des Tumors	37
4.2	Lebensqualität und Überlebenszeit der Patienten	38
4.2.1	Entwicklung des Karnofsky-Index im Verlauf	38
4.2.2	Dauer des stationären Aufenthalts	40
4.2.3	Kombination verschiedener Therapieoptionen	42
4.2.4	Überlebenszeit	42

4.3	Entwicklung ausgewählter Laborparameter	43
4.3.1	Indikatoren der Leberzellschädigung	44
4.3.2	Indikatoren der Lebersyntheseleistung	48
4.3.3	Weitere Laborparameter	50
4.4	Nebenwirkungen und Beschwerden	54
4.5	Postembolisationssyndrom	56
4.6	Komplikationen	59
4.7	Embolisatverschleppung	60
5	Diskussion	62
5.1	Verhalten des Tumors	62
5.2	Lebensqualität und Überlebenszeit der Patienten	63
5.2.1	Entwicklung des Karnofsky-Index im Verlauf	63
5.2.2	Dauer des stationären Aufenthalts	65
5.2.3	Kombination verschiedener Therapieoptionen	65
5.2.4	Überlebenszeit	66
5.3	Entwicklung ausgewählter Laborparameter	67
5.3.1	Indikatoren der Leberzellschädigung	67
5.3.2	Indikatoren der Lebersyntheseleistung	69
5.3.3	Weitere Laborparameter	69
5.4	Nebenwirkungen und Beschwerden	70
5.5	Postembolisationssyndrom	71
5.6	Komplikationen	72
5.7	Embolisatverschleppung	73
5.8	Schlussfolgerung	74
6	Zusammenfassung	76
	Abstract	78
	Literaturverzeichnis	79

1 Einleitung

Die Inzidenz von Lebertumoren, speziell des hepatozellulären Karzinoms, kann durch eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis B und C mit Interferon gesenkt werden. [Sterneck 2000] Die Inzidenz sekundärer Lebertumore - Metastasen anderer Primärtumore - kann mit der Früherkennung und Therapie von Präkanzerosen und frühen Tumorstadien vermindert werden. Ob sich diese Hoffnung z.B. durch die Vorsorgeuntersuchungen für kolorektale Karzinome oder Mammakarzinome langfristig verwirklichen lässt, wird die Zukunft zeigen.

Vorsorgeuntersuchungen für das HCC werden an der Universitätsklinik Würzburg entsprechend einer interdisziplinären Vereinbarung bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose infolge chronischer Hepatitiden, Hämochromatose und ethyltoxischer Schädigung durchgeführt. Die Bestimmung der Serumkonzentration des α -Fetoprotein (AFP) wird aufgrund ihrer geringen Sensitivität durch eine Sonographie der Leber ergänzt. Am sinnvollsten wird ein Screening in Abständen von 6 Monaten gesehen. Bei AFP-Werten ≥ 50 ng/ml und suspekten Befunden in der Sonographie ist eine weiterführende Diagnostik mit engmaschigen Kontrollen indiziert. Die moderne Leberbildgebung mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine Detektion pathologischer Veränderungen mit hoher Sensitivität. Mit der Entwicklung und Einführung leberspezifischer Kontrastmittel können bisherige Defizite in der artdiagnostischen Einteilung kompensiert und sowohl Sensitivität wie Spezifität erhöht werden. [Jacobi et al. 2006]

Die Therapie des HCC - und anderer Lebertumore - stellt nach wie vor eine Herausforderung für alle beteiligten Disziplinen dar. Klassischerweise ist an erster Stelle die Chirurgie gefragt, daneben die Innere Medizin und die Radiologie. [Biersack et al. 2001] Neue Entwicklungen haben das therapeutische Spektrum der operativen und nichtoperativen Behandlungsmöglichkeiten für Lebermalignome beträchtlich erweitert. Cerwenka et al. forderten 2006 eine Therapie in spezialisierten Zentren von einem Team, das mit den speziellen Problemen dieser Patienten gut vertraut ist. In interdisziplinären Konferenzen sollen die multimodalen Therapieansätze optimiert und individuell für die spezi-

fische Situation jedes einzelnen Patienten angepasst werden. [Cerwenka et al. 2006] Neue Therapieansätze, die zur Genterapie der Tumore führen sollen, sind in Entwicklung. [Ameis 2000]

Bereits 1996 stellten Schild und Strunk die berechtigte Frage, ob die intraarterielle Chemotherapie bei abdominellen und peripheren Tumoren, bei fraglichem oder sogar fehlendem Überlebensvorteil für den Patienten, u. U. lediglich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt. [Schild und Strunk 1996] Die Lebensqualität hat gerade für Patienten in Palliativsituationen einen besonderen Stellenwert. Die mit einer Zytostatikatherapie verbundenen Stigmata wie Alopezie, Diarrhoe oder ausgeprägte Müdigkeit sind mögliche Nebenwirkungen einer TACE und führen als Folge zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität dieser Menschen. Die Aspekte Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität müssen für diese Patienten in eine Entscheidung pro oder contra Behandlung einbezogen werden. In bisherigen Studien wurde die Verträglichkeit einer interventionellen Therapie von Lebertumoren, speziell nach transarterieller Chemoembolisation, nie gezielt oder genauer untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die eigenen Ergebnisse aus der Abteilung für Röntgendiagnostik in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg nach interventionellen Therapien von Lebertumoren mit Daten der Literatur zu vergleichen. Hierbei sollen mögliche Komplikationen und Auswirkungen auf die Lebensqualität besonders berücksichtigt werden. Im Mittelpunkt der interventionellen Therapie steht die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

2 Allgemeiner Teil

2.1 Einteilung der Lebertumore

2.1.1 Benigne Lebertumore

Der häufigste benigne Lebertumor ist das Hämangiom, das in bis zu 20 % vorliegt. Vor allem bei multiplem Auftreten stellt es die wichtigste Differentialdiagnose zum malignen Lebertumor dar. Von besonderer Bedeutung als Differentialdiagnose zum hepatozellulären Karzinom sind die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und das als Präkanzerose einzustufende Leberadenom zu erwähnen. Ferner werden die benignen mesodermalen Tumore beschrieben, von denen das Lipom in der Bildgebung eindeutig zu verifizieren ist.

2.1.2 Maligne Lebertumore

Maligne Lebertumore gliedern sich in primäre und sekundäre Formen.

Zu den primären Lebertumoren zählen das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das fibrolamelläre Karzinom und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Maligne Hämangiome, Sarkome und das embryonale Hepatoblastom bei Kindern sind seltene maligne Lebererkrankungen. [Müller 2001]

Metastasen sind sekundäre Lebertumore.

2.1.2.1 Primäre Lebertumore

Das HCC ist weltweit eine der häufigsten Tumorerkrankungen. Die aktuelle Inzidenz liegt in Deutschland bei 5,7 Erkrankungsfällen / 100000 Einwohnern / Jahr für Männer bzw. 2,0 Erkrankungsfällen / 100000 Einwohnern / Jahr für Frauen. [Trojan et al. 2007] Am häufigsten ist das HCC in Südostasien und Afrika: 20-100 Todesfälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr versus 3-5 Todesfälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Mitteleuropa und Deutschland. Die Entstehung eines HCCs in gesunder Leber ist in Afrika häufig. Ursächlich sind hier Aflatoxine. Liegt dem HCC eine Lebererkrankung zugrunde, sind die Leberzirrhose bei chronisch-viraler Hepatitis oder ethyltoxischer Genese und

die Leberfibrose ätiologisch bedeutend. [Sterneck 2000] Die TNM-Klassifikation gibt Auskunft über die Tumorgöße und -zahl, vaskuläre Infiltration sowie Lymphknoten- und Fernmetastasierung. Die Leberfunktion wird nicht berücksichtigt. [Dietrich et al. 2003] Für das HCC gilt folgende Einteilung [Porschen et al. 1997]:

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des HCC

Stadium	Tumorausdehnung
T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Primärtumorgewebe nicht oder nicht mehr nachweisbar
T1	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung ohne Gefäßinvasion
T2	Solitärer Tumor 2 cm oder weniger in der größten Ausdehnung mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt, nicht mehr als 2cm in der größten Ausdehnung ohne vaskuläre Invasion
T3	Solitärer Tumor größer als 2 cm mit vaskulärer Invasion; oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt und nicht mehr als 2 cm in der größten Ausdehnung mit vaskulärer Invasion; oder multiple Tumoren auf einen Lappen begrenzt und jeder größer als 2 cm in der größten Ausdehnung mit oder ohne vaskuläre Invasion
T4	Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen; oder Tumormanifestation im Bereich eines Hauptastes der Vena portae oder Venae hepaticae
N	Regionale Lymphknoten
Nx	Regionale Lymphknoten nicht zu identifizieren
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen vorhanden
M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen nicht zu identifizieren
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Stadieneinteilung nach UICC fasst die TNM-Klassifikation in 5 Stadien zusammen [Porschen et al. 1997]:

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach UICC

Stadium nach UICC	TNM-Stadium		
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0 / N1	M0
IV A	T4	jedes N	M0
IV B	jedes T	jedes N	M1

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose gibt die zusätzliche Angabe des Zirrhosestadiums entsprechend der Klassifikation nach Child eine gute Orientierung über die aktuelle Situation des Patienten. Einige klinische Parameter und Laborbefunde geben Anhaltspunkte über die Prognose. An Hand einer Checkliste (Tabelle 3) werden die einzelnen Parameter mit Punkten bewertet. Patienten mit einer Punktesumme von 5-6 werden dem Stadium Child A zugerechnet, mit 7-9 dem Stadium Child B und mit 9-15 dem Stadium Child C. [Rösch 2001]

Tabelle 3: Checkliste für die Klassifikation der Leberzirrhose nach Child

Parameter	Punkte	Punkte	Punkte
	1	2	3
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumin (g/dl)	> 3,5	3,0 - 3,5	< 3,0
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40
Aszites	0	leicht	schlecht zu behandeln
neurologische Störung	0	gering	fortgeschritten

Das fibrolamelläre Karzinom ist eine Variante des hepatozellulären Karzinoms, die gehäuft bei jüngeren Patienten auftritt. Es entsteht nicht auf dem Boden einer Leberzirrhose und produziert kein AFP. Dieser Tumor bildet Transkobalamin und erhöht so den Vitamin B₁₂-Serumspiegel. Die Überlebensraten nach Resektion scheinen besser zu sein als bei anderen Subtypen des HCC: 5-Jahres-Überlebensrate 40-60 %, 10-Jahres-Überlebensrate 24-47 %. [Hohenberger und Born 2001, Caselmann et al. 1999]

Das CCC wächst intrahepatisch im Bereich der kleinen und großen Gallenwege. Karzine im Bereich der Leberpforte werden als Klatskin-Tumore bezeichnet. Ätiologisch spielen unter anderem Colitis ulcerosa, sklerosierende Cholangitis und anabole Steroide eine Rolle. [Hohenberger und Born 2001]

2.1.2.2 Sekundäre Lebertumore

Bei sekundären Lebertumoren handelt es sich um Metastasen v. a. von kolorektalen Tumoren, Magen-, Pankreas-, Mamma- und Nierenzellkarzinomen. „90 % aller malignen Lebertumoren in Europa sind Lebermetastasen (...)“ [Müller 2001], die häufig multizentrisch auftreten. 40-70 % aller Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben Metastasen in der Leber. Nach Layer (1999) sind hepatische Metastasen in Mitteleuropa der Hauptgrund für Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten. [Layer 1999]

2.2 Operative Therapieoptionen

2.2.1 Resektion

Nach Hillert und Rogiers führte Wendel 1911 die erste elektive Entfernung eines HCC durch. Die Indikation zur Resektion besteht bei umschriebenen Lokalisationen des Tumors und guter Leberfunktion. 25 % Restparenchym gesunder Leber sind zur Aufrechterhaltung der Leberfunktion ausreichend. Bei nicht ausreichender Parenchymreserve, portaler Hypertension und fortgeschrittener Zirrhose im Stadium Child B und C ist keine onkologisch sinnvolle Resektion möglich. Als Resektion im Gesunden gilt ein Mindestabstand von 1 cm zum Resektatrand. [Caselmann et al. 1999] Treten tumorassoziierte Symptome wie z.B. Gewichtsverlust, Leistungsabfall oder Ikterus auf, sind nur noch 35 % der Patienten resektabel. [Hillert und Rogiers 2000]

Prognostisch günstig sind eine Tumorgöße kleiner 3 cm, maximal 2 Tumore ohne intra- oder extrahepatische Metastasierung und ohne Gefäßinvasion sowie die Ausbildung einer Kapsel oder Pseudokapsel. Ebenfalls günstig ist die Zufallsdiagnose eines inzidentellen HCC nach Lebertransplantation. Ungünstig auf die Prognose wirken sich eine Leberzirrhose mit eingeschränkter Restleberfunktion und Regenerationsfähigkeit, eine portale Hypertension mit erhöhtem Risiko der postoperativen hepatischen Dekompensation [Caselmann et al. 1999] sowie Tumore größer als 3 cm, bilobäre Lokalisation,

extrahepatische Metastasen, Gefäßeinbrüche oder diffuses Tumorwachstum aus. Grundsätzlich ist präoperativ eine Tumorverkleinerung durch regionale Chemotherapie, thermoablative Verfahren oder Äthanolinjektion möglich. Aus onkologischer Sicht ist bei extrahepatischer Tumormanifestation die Resektion kontraindiziert. Pfortaderstammthrombosen und Tumore im UICC-Stadium III und IVa sind relative Kontraindikationen. Das Stadium IVa ist bis auf wenige Ausnahmen inoperabel.

Für Patienten ohne Leberzirrhose ist die anatomische Leberteilresektion die Therapie der Wahl. Im Stadium Child A sollten größere Resektionen nur noch bei einer maximalen Tumorgröße von 5 cm, maximal 3 Tumorknoten und ausreichendem Sicherheitsabstand und Parenchymreserve durchgeführt werden. Bei großen Tumorherden (> 5 cm) sollte nur bei nicht eingeschränkter Leberfunktion reseziert werden, da hier ablative Verfahren schwierig sind. [Dietrich et al. 2003] Für Child-B-Patienten ist eine parenchymsparende Segment- oder atypische Resektion möglich; für Child-C-Patienten ist eine Leberoperation mit höchstem Risiko verbunden und wird in aller Regel nicht durchgeführt. [Layer 1999]

Die postoperative Letalität nach Leberteilresektion bei assoziierter Zirrhose beträgt 10-20 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion liegen in deutschen Zentren je nach Zirrhose bei 22-40 %. Die postoperative Morbidität ist sowohl von der Leberfunktion als auch dem Ausmaß der Resektion, dem intraoperativen Blutverlust und der Operationsdauer abhängig. Das Risiko für einen Zweittumor im verbliebenen zirrhotischen Lebergewebe und ein Rezidiv sind hoch: 75-100 % der Fälle nach 5 Jahren. Der chronische Regenerationsprozeß wird als Präkanzerose angesehen. [Hillert und Rogiers 2000]

2.2.2 Transplantation

Die zweite operative Therapieoption für das HCC ist die orthotope Lebertransplantation nach kompletter Hepatektomie. Da das HCC bis zu einem bestimmten Stadium auf die Leber beschränkt bleibt, ist durch die Transplantation einer gesunden Leber langfristige Heilung zu erzielen. Nach den Mailänder Kriterien von 1996 ist die Transplantation bei solitären Tumoren, die kleiner als 5 cm sind und maximal 3 Tumorknoten kleiner als 3 cm, indiziert. [Timm 2006] Weitere Transplantationskriterien sind der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen und Gefäßinvasion. Außerdem empfehlen Hillert und Rogiers das biologische Alter, Begleiterkrankungen und das Organangebot zu berücksich-

tigen. [Hillert und Rogiers 2000] Schwartz berichtete, dass durch eingeschränkte Auswahlkriterien gute Ergebnisse erzielt werden können. [Schwartz 2004]

Nach Okuda ist die Transplantation die zur Zeit beste Therapie, die durch den Mangel an Spenderorganen aber nicht sehr verbreitet ist. [Okuda 2000] Hillert und Rogiers berichten zwar von einer Zunahme der Lebertransplantationen bei HCC, die jedoch bei sinkendem Organangebot und steigendem Kostendruck im Gesundheitswesen sowie inhomogenen Ergebnissen in der Diskussion steht. [Hillert und Rogiers 2000] Die Wartezeit auf ein Spenderorgan verschlechtert die Therapieergebnisse und sollte bei einer Listenwartezeit von weniger als einem Jahr durch perkutane Ablationsmaßnahmen überbrückt werden, bei einer Listenwartezeit von mehr als einem Jahr durch Resektion. Ist die Wartezeit auf Organe Verstorbener länger als sieben Monate kann die Lebendspende die Überlebensraten verbessern. Auch aus ethischen Gründen sollte vorher ein extrahepatischer Tumorbefall durch ein sorgfältiges Staging ausgeschlossen werden. [Dietrich et al. 2003]

Durch die Transplantation können bei Vorliegen einer Zirrhose 5-Jahres-Überlebensraten von über 50 % im UICC-Stadium I/II (T1/T2N0M0) bzw. um 30 % im UICC-Stadium III (T3N0/N1M0) und ca. 13 % im UICC-Stadium IVa (T4N0/N1M0) erzielt werden. In einzelnen Studien waren die Überlebensraten für frühe Tumorstadien nach Transplantation höher als nach Resektion. [Caselmann et al. 1999]

Einer niedrigen Letalität der Operation steht die insgesamt noch schlechte Langzeitprognose durch eine erhöhte Rezidivrate gegenüber. Die Rezidivgefahr lässt sich aus der Hypothese von extrahepatisch versprengten Mikrometastasen in Kombination mit der Immunsuppression erklären. [Hillert und Rogiers 2000] Nach Schwartz sollten molekularbiologische Informationen in das Staging integriert werden, um Rezidive besser vorherzusagen zu können. [Schwartz 2004]

2.3 Interventionelle und systemische Therapieansätze

2.3.1 Transarterielle Chemoembolisation

Steiner beschreibt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als wirkungsvolle und minimal-invasive Behandlung des HCC. [Steiner et al. 2000] Die Effektivität ist durch

die duale Blutversorgung der Leber bedingt: Das HCC wird vor allem arteriell durch die A. hepatica, das funktionelle Lebergewebe überwiegend über die Portalvene versorgt. [Dietrich et al. 2003]

2.3.1.1 Indikation

Die Indikation für diese Therapieform stellt sich für hypervaskularisierte Tumore, die inoperabel und der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) nicht zugänglich sind. Dazu zählt das HCC mit mehr als 5 cm Durchmesser und mehr als 3 Herden. Außerdem sollte der Karnofsky-Index des Patienten über 60 % liegen. [Caselmann et al. 1999, Dietrich et al. 2003]

2.3.1.2 Pharmaka

Meist wird die TACE mit Lipiodol als embolisierende Trägersubstanz und Doxorubicin als Chemotherapeutikum durchgeführt. Weitere zur Verfügung stehende Chemotherapeutika sind Cisplatin, Mitomycin C und Farnorubicin. Das Zytostatikum lagert sich sowohl interstitiell als auch in Arterien und portalen Venolen ab. Im Gegensatz zu systemischen Chemotherapieformen wird bei der TACE eine lokal hoch dosierte und verlängerte Zytostatikawirkung erreicht. Die durch die Embolisation verursachte Tumorphoxie steigert die Wirkung der Zytostatika bei gleichzeitig geringer systemischer Verteilung. Die Beimischung von Stärkemikrosphären mit einer Halbwertszeit von ca. 25 Minuten führt zu einer temporären Gefäßokklusion, die Zugabe von Gelatinepartikeln mit einer Degradationszeit von 48-72 Stunden oder Kollagen mit einer Degradationszeit von 2-6 Wochen führt zu einer effizienteren Okklusion und erhöht die Nekrosewirkung im Tumor. Mit Zunahme der Hypoxie steigt die Rate der Nebenwirkungen. [Caselmann et al. 1999, Dietrich et al. 2003, Steiner et al. 2000]

2.3.1.3 Prognostische Parameter

Als prognostisch günstige Parameter haben sich ein Tumordurchmesser kleiner als 4 cm, eine Lipiodolaufnahme über 75 %, ein Alpha-Fetoprotein im Serum unter 100 ng/ml und keine bestehende Pfortaderthrombose erwiesen. [Allgaier et al. 1998, Dietrich et al. 2003] Ungünstig ist eine postinterventionelle Tumorreduktion von weniger als 50 % nach 2 Sitzungen. [Dietrich et al. 2003] Für Tumoren größer als 10 cm und

Serumalbuminwerte unter 35 g/l vor TACE hat Poon eine besonders hohe Mortalitätsrate von 20 % beobachtet. [Poon et al. 2000]

2.3.1.4 Kontraindikationen

In zirrhotisch umgebautem Lebergewebe ändert sich die Blutversorgung vom portalvenösen zum arteriellen Typ. Dies führt zu Einschränkungen bei der Embolisation dieser Patienten. [Gross-Fengels 1996] Bei Leberzirrhose im Stadium Child C ist die TACE kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind ein Karnofsky-Index unter 50 %, eine stark eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (Bilirubin > 3 mg/dl, Quick < 50 %, Serumkreatinin > 150 mmol/l), eine komplette Pfortaderthrombose sowie massiver Ascites. Von einer Behandlung mittels TACE sollte ebenfalls abgesehen werden, wenn mehr als 75 % des Lebervolumens vom Tumor befallen oder bereits Fernmetastasen nachweisbar sind. [Caselmann et al. 1999, Layer 1999, Steiner et al. 2000]

2.3.1.5 Therapieergebnisse

Die Rolle der Chemoembolisation ist nach wie vor umstritten. Da alle Patienten, die einer radiologisch-interventionellen Therapie zugeführt werden, aus einer negativen Selektion hervorgehen sind die Resultate nicht direkt mit denen der Leberresektion vergleichbar. Um die Wirksamkeit der Behandlung zu steigern, werden je nach Verhalten des therapierten Areals im CT und je nach klinischen Parametern wiederholte Embolisationen in 8-12 wöchigen Abständen empfohlen. Da Lipiodol als Embolisat nur eine temporäre okkludierende Wirkung hat, wird die Induktion von Kollateralgefäßen zur Tumorversorgung i. d. R. vermieden. So ist die Möglichkeit wiederholter Interventionen über Monate und Jahre gewährleistet. Eine erste Therapiekontrolle ist nach TACE mittels abschließender Leberangiographie möglich: Der vorher hypervaskularisierte Tumor stellt sich als hypo- bzw. avaskularisiertes Areal dar. Des Weiteren steht das Kontroll-CT zur Verfügung: Die Region der TACE ist bei adäquater Lipiodolsättigung deutlich hyperdens. [Layer 1999, Steiner et al. 2000] (Bild 1)

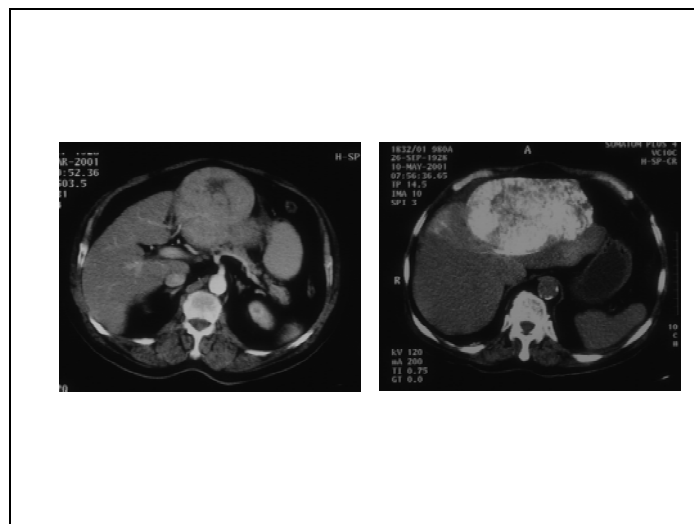


Bild 1: CT Abdomen vor und nach TACE

Nach Biselli ist der benötigte Grad der Lipiodolaufnahme altersabhängig. Für jüngere Patienten war eine Lipiodolsättigung über 75 % der Tumormasse mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden, während für Patienten über 65 Jahre über 50 % ausreichend waren. [Biselli et al. 1997] Die Hauptindikation der TACE ist die Reduktion der Tumormasse im Sinne der Größenabnahme. Dies bedeutet eine verbesserte Tumorkontrolle. [Biersack et al. 2001, Dietrich et al. 2003] In einer multizentrischen Studie wurden 184 Patienten mit Doxorubicin, Lipiodol und Spongostan embolisiert. Die Kontrolluntersuchungen zeigten eine vollständige Tumornekrose bei 148 Patienten (80,4 %) und bei nur 36 Patienten (19,6 %) ein unverändertes Muster. [Gattoni et al. 1998] Eine Studie von Rossi et al. konnte zeigen, dass die Überlebenszeit der Patienten nach TACE in erheblichem Maße von der Tumorausdehnung und -größe abhängt. Die Überlebensraten nach 1, 3 und 5 Jahren beliefen sich auf 90,4 %, 52,1 % und 34,8 % bei singulären Läsionen < 5 cm, 69,4 %, 37,4 % und 18,7 % bei Läsionen > 5 cm, und 58,8 %, 12,5 % und 0 % bei multiplen Läsionen bzw. diffusem Befall. [Rossi et al. 1995] Bei selektierten, inoperablen Patienten mit guter Leberfunktion wurde eine höhere 1- und 2-Jahres-Überlebensrate nach TACE nachgewiesen: 82 % und 63 % versus 63 % und 27 % für unbehandelte Patienten. [Llovet et al. 2002]

2.3.1.6 Kombinationstherapien

In einer Studie von Lubienski et al. konnte das Patientenüberleben durch die Kombination von TACE und PEI bei einer hohen mittleren Tumorgöße von $7,1 \pm 3,3$ cm im

Vergleich zur TACE-Monotherapie verlängert werden: 77, 55, 39 und 22 % für die 6-, 12-, 24- und 36-Monats-Überlebensraten versus 61, 21, 4 und 4 %. Die Kombinationstherapie zeigt synergistische Effekte: Durch die Vorbehandlung mit TACE ist der Perfusionswiderstand für die Alkoholapplikation verringert. Die Diffusion des Alkohols ist erleichtert, da durch die TACE-bedingten Nekrosen Septierungen und Kapselstrukturen meist durchbrochen sind. So können auch größere Ethanolmengen injiziert werden, die aufgrund der vorangegangenen Chemoembolisation weniger ausgewaschen werden. [Lubienski et al. 2004] Des Weiteren wurde durch die Kombinationstherapie im Beobachtungszeitraum von Januar 1989 bis Dezember 1999 eine Verringerung der Rezidivhäufigkeit beobachtet: 23,1 % versus 50 %. [Dohmen et al. 2001]

Eine weitere Möglichkeit der Kombinationstherapie ist die präoperative TACE vor Lebertransplantation oder Resektion. Sie geht mit einer geringen Morbiditätsrate einher und kann zur Nekrose der Haupttumorkläsion führen. Außerdem wird die Diffusion neoplastischer Zellen vorübergehend gehemmt. Auf Satelliten- und perikapsuläre neoplastische Herde konnte kein offensichtlicher Effekt nachgewiesen werden. [Di-Carlo et al. 1998] Ein weiterer Vorteil ist die nach Gerunda et al. niedrigere Rezidivrate von 30 % für die Kombination von TACE mit anschließender Leberresektion im Gegensatz zu 76 % nach alleiniger Resektion. Allerdings starben in dieser Studie 3 Patienten an Leberversagen 2-5 Monate nach der Kombinationstherapie. [Gerunda et al. 2000] Bei ca. 10 % der Patienten mit initial inoperablem Befund konnte nach TACE eine HCC-Resektion durchgeführt werden. In einer Untergruppe von Patienten konnten der Durchmesser des größten HCC-Knotens um mehr als 50 % reduziert und die 1- und 5-Jahreseüberlebensraten in der Gruppe der resezierten und transplantierten Patienten verbessert werden. [Caselmann et al. 1999]

2.3.1.7 Nebenwirkungen

Im Rahmen der TACE ist v. a. mit temporären Nebenwirkungen im Rahmen des Postembolisationssyndroms zu rechnen. Dazu gehören abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Temperaturerhöhung und ein Anstieg der Transaminasen. Des Weiteren werden eine Verschlechterung der Leberinsuffizienz und gelegentlich Aszitesbildung beobachtet. [Caselmann et al. 1999] Caturelli et al. beobachteten einen Anstieg des Child-Pugh-Scores bei allen Patienten ohne eine signifikante Langzeitver-

schlechterung der Leberfunktion für Patienten im Zirrhose Stadium Child A und B. [Caturelli et al. 2000]

2.3.1.8 Komplikationen

Die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen beträgt weniger als 3-4 %. Dazu gehören Leberinsuffizienz oder Leberinfarkt, Leberabszess, Tumorroptur, Gallenwegsverletzung, Cholezystitis, obere gastrointestinale Blutung, Lungenembolie oder Milzinfarkt. [Biersack et al. 2001] Die Gefahr einer weiteren Beeinträchtigung der Leberfunktion bis hin zum Leberausfallkoma besteht bei diffuser Leberparenchymerkrankung, Cholestase und gestörtem Portalkreislauf. Hier ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Eine partielle Okklusion der A. cystica bleibt i. d. R. ohne Folgen, so lange die Kollateralgefäße zur Versorgung der Gallenblase nicht durch operative Eingriffe im Oberbauch unterbrochen sind. Der embolisationsbedingte Leberzelluntergang kann zu Verschiebungen der Serumelektrolyte, des Blut-pH-Werts und massiver Hyperurikämie führen. Möglich ist auch das Auslösen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie. Bezüglich dieser Blutwerte sind entsprechende Laborkontrollen erforderlich. Bei der Embolisation endokrin aktiver Tumore muss mit den entsprechenden hormonspezifischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Ebenso sind die Nebenwirkungen bzw. Komplikationen der verwendeten Pharmaka zu beachten. [Gross-Fengels 1996]

2.3.2 Perkutane Ethanolinjektion

Die perkutane Ethanolinjektion (PEI) ist ebenfalls ein wenig invasiver Therapieansatz für Lebertumore.

2.3.2.1 Methode

Die PEI ist auch bei vergleichsweise schlechtem Allgemeinzustand durchführbar. Der Tumor wird perkutan, sonographisch gesteuert oder CT-kontrolliert punktiert und 96 %iges Ethanol injiziert. Der Alkohol bewirkt sowohl eine Dehydrierung der Tumorzellen als auch eine Eiweißdenaturierung mit Koagulationsnekrose des Tumorgewebes. Durch die Verletzung kleiner Blutgefäße und die Thrombosierung weiterer Gefäße werden zusätzliche ischämische Nekrosen induziert. In der Peripherie der Nekrosezone ist eine chronische Entzündungsreaktion nachweisbar. Im Gegensatz zur Leberteileresektion wird das restliche Leberparenchym nicht affiziert. Der oft mit der Resektion verbunde-

ne hohe Blutverlust wird vermieden. Allerdings ist durch die perkutane Anwendung keine Aussage über einen Tumorbefall portaler Lymphknoten möglich. Dies erschwert den Vergleich mit laparotomierten Patienten.

Die Behandlung kann fraktioniert und im single-shot-Verfahren durchgeführt werden. Die fraktionierte Anwendung erfolgt in circa 2-5 Sitzungen im Abstand von 2-3 Tagen bis wenigen Wochen. Pro Sitzung werden in Lokalanästhesie 2-10 ml Ethanol appliziert (Bild 2). Die Durchführung ist jedoch nicht standardisiert. Die Kontrolle der Nekrosen erfolgt mittels CT oder MRT. Sind noch vitale Tumorareale erkennbar, kann die PEI wiederholt werden.

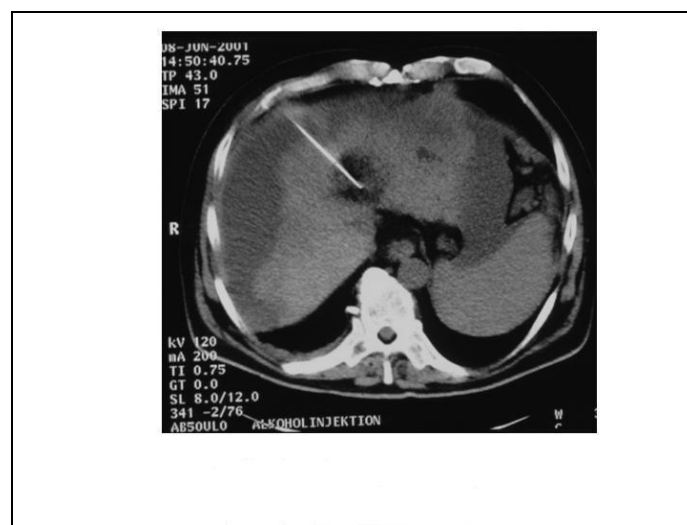


Bild 2: CT Abdomen nach PEI mit platzierter Feinnadel

Die Behandlungsdauer und Ethanolmenge richtet sich dabei nach der Tumorgroße, Anzahl der Herde und Alkoholverteilung im Tumor. Für das single-shot-Verfahren ist eine Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung erforderlich. Dabei können dann 50-200 ml Ethanol injiziert werden.

Tumore, die eine Kapsel gebildet haben sind besser für die PEI geeignet als kapsellose. Die anatomische Barriere hält das Ethanol im Tumor und führt so zu einer homogenen Nekrose. Sie stellt zudem einen Schutz für das umliegende Lebergewebe dar und verringert die Gefahr einer unkontrollierten Ausbreitung des Alkohols. [Brunken et al. 2000, Caselmann et al. 1999, Dietrich et al. 2003, Layer 1999]

2.3.2.2 Indikation und Kontraindikationen

Die Indikation zur PEI ist für kleine, nicht resektable HCCs in zirrhotischer Leber gegeben. Alle Herde müssen einer Punktion zugänglich sein. In der Praxis werden bis maximal 3 Herde < 3 cm und singuläre Herde bis 5 cm Durchmesser behandelt. Nicht geeignet sind Patienten mit großem, diffus infiltrierend wachsendem oder multifokalem HCC. [Brunken et al. 2000, Dietrich et al. 2003] Ebenso wenig geeignet sind Patienten mit Aszites und Gerinnungsstörungen. Eine Anwendung bei Patienten mit Pfortaderthrombose ist möglich. [Lin et al. 1997]

Lubienski et al. sahen bei einem Tumorbefall von mehr als 30 % der Leber, extrahepatischen Metastasen, Child-C-Leberzirrhose und bestehender hepatischer Enzephalopathie die PEI als kontraindiziert. Bei akuten, schweren kardiopulmonalen Begleiterkrankungen, floriden Infektionen und einem erheblich reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 50 %) lehnen die Autoren eine Behandlung ab. [Lubienski et al. 2004]

2.3.2.3 Therapieergebnisse

Lin et al. publizierten 2004, dass nach konventioneller PEI bei 52 Patienten mit HCCs mit maximal 4 cm Durchmesser eine vollständige Tumornekroserate von 88 % erreicht werden konnte. [Lin et al. 2004] Shiina et al. behandelten 77 Patienten und führten bei 14 Patienten nach PEI histopathologische Untersuchungen durch. In 10 dieser Fälle wurde eine vollständige Nekrose nachgewiesen, in 3 Fällen eine 90 %ige und im übrigen Fall eine 70 %ige Nekrose. [Shiina et al. 1990] Vitale Tumorreste finden sich v. a. am Tumorrand, in septierten Kompartimenten und in HCC-Satelliten. [Caselmann et al. 1999] Bei der Behandlung von Metastasen ist die Frage nach kompletter Remission umstritten und schwankt zwischen 0 % und 40 %. Die hier weniger günstigen Resultate als beim HCC sind durch die inhomogene Verteilung des Ethanols in der Läsion mit nur partieller Nekrose zu erklären. [Layer 1999]

Die 3-5-Jahresüberlebensraten für unifokale HCCs ≤ 5 cm sind abhängig vom Grad der Leberzirrhose und dem Tumorstadium. In einer Studie mit 746 Patienten wurden 3-Jahresüberlebensraten von 79 % für das Child-A-Stadium, 63 % für das Child-B-Stadium und 12 % für das Child-C-Stadium erreicht; die 5-Jahresüberlebensraten betragen entsprechend 47 %, 29 % und 0 %. Für die Leberzirrhose Child A wurden für multifokale HCCs 3- bzw. 5-Jahresüberlebensraten von 68 % bzw. 36 %, für unifokale

HCCs > 5 cm 53 % bzw. 30 % und für fortgeschrittene Karzinome 16 % bzw. 0 % ermittelt. [Livraghi et al. 1995] In einer weiteren Studie wurden für kleine HCCs (< 3 cm, < 3 Herde) nach PEI und Resektion fast identische 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten erreicht: 100 %, 82,1 % und 59 % nach PEI bzw. 96,6 %, 84,4 % und 61,5 % nach Resektion. Die Gruppe der Resezierten schloss zwar mehr bilobäre und histologisch schlechter differenzierte HCCs ein, die PEI-Gruppe jedoch mehr Patienten mit geringer Leberreserve. [Junji et al. 2003]

2.3.2.4 Komplikationen

Bei fraktionierter Behandlung sind Komplikationen sehr selten. Mögliche Komplikationen sind Schmerzen und Fieber nach der Behandlung, die symptomatisch gut zu beherrschen sind. Des Weiteren können Zeichen einer Alkoholintoxikation, Blutungen, Gallenwegsverletzungen, lokale Infektionen und Tumorzellverschleppungen auftreten. Bei der Injektion großer Ethanolvolumina in einer Einzelsitzung sind bei vereinzelt Patienten auch ernste Komplikationen bis zum Leberversagen vorgekommen. [Brunken et al. 2000, Caselmann et al. 1999] Nach 8118 PEI-Sitzungen bei 1066 Patienten ist von einem verstorbenen Patienten (0,09 %) und 34 Komplikationen (3,2 %) wie Blutungen, Tumoraussaat, schweren Schmerzen und Fieber berichtet worden. [Di-Stasi et al. 1997]

2.3.2.5 Rezidive

Innerhalb von 5 Jahren kam es bei 83 % der HCC-Patienten zum Rezidiv; bei multifokalem HCC und Leberzirrhose im Stadium Child A in 98 %, bei solitärem HCC \leq 5 cm in 74 %. In bis zu 80 % der Fälle traten intrahepatische Zweitkarzinome an anderer Stelle als der Primärherd auf. [Caselmann et al. 1999] Bei multiplen Injektionen und damit häufiger Tumorpassage scheinen öfter sowohl Lokalrezidive als auch Rezidive im Zugangsweg durch „Needle Seeding“ zu entstehen. [Dietrich et al. 2003] Ein erhöhtes Rezidivrisiko besteht ebenfalls bei Patienten mit Leberzirrhose und leicht erhöhten AFP-Werten im Serum vor / nach der Behandlung mit PEI. [Pompili et al. 1997]

Eine Verbesserung gegenüber der PEI allein kann möglicherweise durch eine Kombination von TACE und PEI erreicht werden. Für kleine HCC (< 3 cm, < 1-3 Herde) waren mittels Kombinationstherapie weniger lokale Resttumore zu finden und es traten weniger neue Rezidivknoten auf: 8,7 % nach 1 Jahr und 19,3 % nach 3 Jahren versus 26,9 % und 80,1 % nach PEI allein. [Koda et al. 2001]

2.3.3 Radiofrequenzablation

Eine weitere interventionelle Maßnahme, die mit TACE und PEI um Patienten konkurriert, ist die Radiofrequenzablation (RFA).

2.3.3.1 Methode

Die RFA ist ein minimal invasives Verfahren, das sowohl perkutan als auch laparoskopisch oder im Rahmen einer Laparotomie angewandt werden kann. Sie ist technisch und therapeutisch für das HCC und Metastasen durchführbar. Unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle wird eine elektrisch aktivierbare Nadel im Tumor platziert (Bild 3).



Bild 3: Platzierte Clusterelektrode zur RFA

Durch hochfrequenten Wechselstrom (460-480 kHz) wird eine Ionenbewegung induziert. Daraus resultiert in einem Volumen von 2-5 cm um die Nadel eine Erwärmung auf bis zu 110°C. Die Temperaturerhöhung des Gewebes führt zur Dehydrierung und konsekutiven Degeneration kollagener Elemente. Kühlt man die Nadel mit Kochsalzlösung von 0°C, können höhere Stromstärken eingesetzt werden, die Energieabgabe im Tumor ist größer und damit auch die Zone der Koagulationsnekrose. So können bei singularer Applikation Nekrosen bis zu 4cm Durchmesser erzielt werden. Ziel ist es, einen Randsaum von gesundem Gewebe als Sicherheitsabstand zu abladieren. Zudem konnte mit dem Einsatz gekühlter Nadeln die Anzahl der benötigten Behandlungen reduziert werden. Die Steuerung und Überwachung der RFA erfolgt mittels Bildgebung. Mit der Sonographie gelingt die Platzierung der Nadel exzellent, eine Darstellung der tatsächlichen Größe der Nekrose ist nicht exakt möglich. Die CT erlaubt ein direktes Monito-

ring: Durch die Gabe von Kontrastmittel kann der Ablationserfolg noch während bzw. nach der Intervention verifiziert werden (Bild 4).

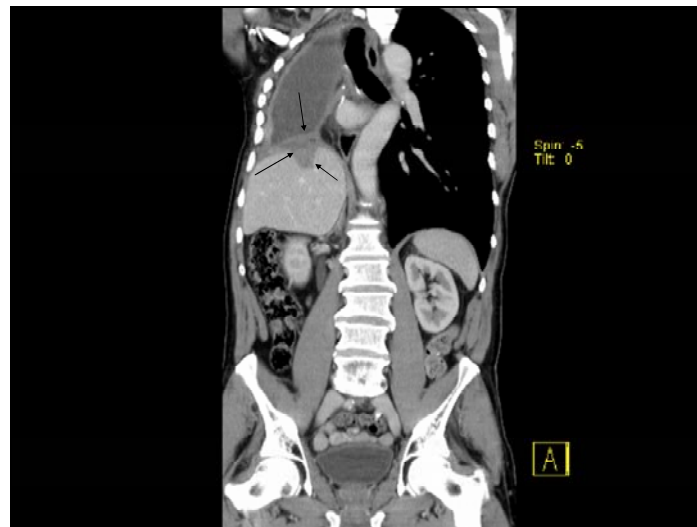


Bild 4: Abdomen-CT, coronar: keine Kontrastmittelaufnahme nach RFA

Das MRT weist eine qualitative und quantitative Temperatursensitivität auf. Damit sind eine Kontrolle der Temperaturexstension und eine quantitative Temperaturabbildung während der RF-Applikation möglich. Die Signalintensitätsveränderung korreliert in hohem Maße mit der tatsächlichen Ausdehnung der Nekrose. [Dietrich et al. 2003, Layer 1999, Steiner et al. 2000]

2.3.3.2 Indikation

Die RFA ist dann indiziert, wenn ein kuratives operatives Vorgehen aus onkologischer oder chirurgisch-technischer Sicht nicht mehr gerechtfertigt erscheint. Sie ist auch bei eingeschränkter Leberfunktion durchführbar. In der Praxis werden maximal 3 bis 5 Herde bis zu einer Größe von 5 cm Durchmesser behandelt. Für Herde in der Nähe temperaturempfindlicher Organe wie Magen und Darm werden besondere Vorsicht, die Verlagerung von Organen durch Injektion von Kochsalzflüssigkeit und optimale Kontrollbedingungen empfohlen. [Dietrich et al. 2003, Steiner et al. 2000]

2.3.3.3 Therapieergebnisse

Die Ausdehnung der mittels RFA induzierten Nekrose ist vom behandelten Gewebe abhängig; und selbst innerhalb der Leber variiert die Nekrose in Abhängigkeit von den lokalen Perfusionsverhältnissen. Ursache dafür ist der Wärmeabtransport während der

Ablation durch in der Nähe verlaufende Gefäße. [Steiner et al. 2000] Ferner ist die Tumorkontrolle durch RFA für das HCC besser als für Lebermetastasen. [Vogl et al. 2000] In einer randomisierten Studie an 157 Patienten mit 186 HCCs ≤ 4 cm war die RFA der konventionellen und Hochdosis-PEI leicht überlegen. Die Rate kompletter Nekrosen betrug nach RFA 96 %, nach PEI 88 % bzw. 92 %. Auch die lokale Tumorprogressionsrate war in der RFA-Gruppe am geringsten. Ähnlich verhielten sich die Gesamt- und die tumorfreien Überlebensraten. Signifikante Einflussfaktoren waren Tumorgröße, Differenzierung und die Behandlungsmethode. [Lin et al. 2004] Während die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren 33 % betrug, lag die tumorfreie Überlebensrate für diesen Zeitraum bei nur 3 %. [Buscarini et al. 2001] Auch für größere HCCs konnten unter Allgemeinanästhesie oder Analgosedierung noch beachtliche Nekrosen erreicht werden. 80 HCC-Herde mittlerer Größe (3,1 - 5,0 cm) und 46 große Herde (5,1 - 9,5 cm) wurden mit einer gekühlten Elektrode abladiert. Bei 47,6 % der Läsionen wurden vollständige Nekrosen erreicht, bei 31,7 % der Herde fast vollständige Nekrosen (90-99 %) und bei den restlichen 20,6 % der Tumore partielle Nekrosen von 50-89 %. Tumore mittlerer Größe und nicht infiltrierend wachsende wurden öfter erfolgreich behandelt als große HCCs. [Livraghi et al. 2000]

2.3.3.4 Nebenwirkungen und Komplikationen

Nach RFA sind in mehreren Studien durchaus ernste Nebenwirkungen und Komplikationen beschrieben worden. Ikeda et al. fiel auf, dass sich die Serumtransaminasen nach RFA signifikant mehr verschlechterten als nach PEI. [Ikeda et al. 2001] In einer weiteren Studie entwickelten 14 von 110 Patienten (12,7 %) Komplikationen nach der Behandlung. [Curley et al. 2000] Livraghi et al. beschrieben einmal eine Majorkomplikation, einen Hämatothorax, und 4 Minorkomplikationen, eine intraperitoneale Blutung, Hämobilie, einen Pleuraerguß und eine Cholezystitis, die in Zusammenhang mit der Ablationsbehandlung von 42 Patienten auftraten. [Livraghi et al. 1999] Bei weiteren 114 Patienten war die Komplikationsrate geringer: 2 Majorkomplikationen und 5 Minorkomplikationen. Ein Patient starb, ein weiterer musste wegen einer Blutung laparotomiert werden. Die Patienten mit Minorkomplikationen hatten sich selbst limitierende Blutungen und persistierende Schmerzen. [Livraghi et al. 2000] Bowles et al. mussten unter 76 Patienten mit fortgeschrittenen Lebertumoren sowohl einen Todesfall, als auch 7 Major- und 10 Minorkomplikationen verzeichnen. [Bowles et al. 2001]

2.3.3.5 Rezidive

Die Raten der Lokalrezidive waren in einer vergleichenden Studie von RFA und PEI fast identisch: 15 % in der RFA-Gruppe versus 14% in der PEI-Gruppe. [Ikeda et al. 2001] Curley et al. unterzogen ihre Patienten nach RFA ebenfalls einer mindestens 12monatigen Beobachtungszeit. Sie verzeichneten zwar nur bei 3,6 % der Patienten Lokalrezidive, beschrieben aber neue Lebertumore oder extrahepatische Metastasen bei 45,5 %. 50,9 % der Behandelten waren tumorfrei. [Curley et al. 2000] Für HCC-Patienten scheinen die Ergebnisse besser zu sein als für Patienten mit Lebermetastasen. Von 21 Patienten mit HCC starben in einem Zeitraum von 6-19 Monaten nach RFA zwei, davon einer tumorbedingt und 6 Patienten erlitten Rezidive. In einem ähnlichen Beobachtungszeitraum (7-20 Monate) starben von 11 Patienten mit Metastasen ebenfalls 2 an ihrer Tumorerkrankung und 9 zeigten Rezidive. [Rossi et al. 1998] Nach Bowles et al. sind Rezidive abhängig von der TumorgroÙe, einer GefäÙinvasion und dem abladierten Gesamtvolumen. [Bowles et al. 2001]

Eine höhere Effektivität in der Tumorbehandlung ist für eine RFA nach Embolisation der versorgenden GefäÙe mittels TACE zu erwarten. So wird sich die zukünftige Entwicklung mehr auf eine Kombination verschiedener Therapieformen konzentrieren. [Steiner et al. 2000]

2.3.4 Kryotherapie

Bei der Kryotherapie werden die Tumorherde zentral auf bis zu -190 Grad Celsius abgekühlt. [Layer 1999] Dazu werden mit flüssigem Stickstoff gekühlte Sonden verwendet. Mehrere dünne Sonden können perkutan oder laparoskopisch assistiert unter sonographischer Steuerung platziert werden. Größere Sonden machen eine Laparotomie notwendig, ermöglichen aber auch Nekrosen bis zu einem Durchmesser von 8cm. Häufig wird die Kryotherapie in Kombination mit einer Leberteileresektion angewandt. Durch den Gefrier- und Tautvorgang werden Elektrolyte zwischen Intra- und Extrazellulärraum verschoben. Dies hat die Zerstörung der Zellmembran zur Folge.

Die Ausdehnung der Vereisung kann sonographisch beobachtet werden. Da die spätere Nekrosezone etwas kleiner ausfällt, ist mit einem Sicherheitsabstand von 0,5 - 1 cm zu abladiere. Im MRT ist der „Eisballeffekt“ leicht zu überwachen und das histologisch geschädigte Gewebeareal kann exakt vorhergesagt werden. [Layer 1999] Mögliche

Komplikationen sind Blutungen, die Verletzung angrenzender Strukturen, Fieber und Gerinnungsstörungen. Unter Patienten mit nicht resezierbaren multiplen HCC-Knoten, die ausschließlich mit Kryotherapie behandelt wurden, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 27,5 %. [Caselmann et al. 1999] Da die Ausdehnung der erzeugten Nekrose unabhängig von der Tumormorphologie und einer eventuellen Kapselbildung ist, ist die Kryotherapie eine Therapieoption, die sich sowohl für das HCC als auch für Metastasen eignet. [Brunken et al. 2000]

2.3.5 Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie

Die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) wurde 1983 erstmals als minimal invasive Therapieoption für Lebertumore beschrieben. Unter der Kontrolle der Bildgebung wird eine dünne Quarzfaser im Tumor platziert. Das Licht des Lasers erzeugt im Tumor eine Temperaturerhöhung und induziert Koagulationsnekrosen bis etwa 4 cm Durchmesser. [Steiner et al. 2000] Verwendung finden Neodym-YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064nm. Für die Auswahl der Patienten gelten die gleichen Kriterien wie für die PEI.

Der therapeutische Effekt ist umso größer je kleiner die Läsion ist. Bei der Behandlung von 21 Patienten mit 55 Metastasen konnten für 21 Metastasen vollständige Nekrosen, für 24 Metastasen Nekrosen über 50 % und für die restlichen 10 Metastasen 10-50 %ige Nekrosen erzielt werden. Beste Erfolge wurden für eine durchschnittliche Tumorgöße von 2 cm erzielt; für eine durchschnittliche Größe von 5,5 cm konnten zumindest Teilnekrosen induziert werden. Die bei der LITT beobachteten Komplikationen waren wohl durch die Punktion selbst bedingt: Subkapsuläre Leberhämatome, subphrenische Abszessbildung und ein Leberlappeninfarkt. [Adam et al. 1996] In einem Kollektiv von 381 Patienten konnten mittlere Überlebenszeiten von 45,7 Monaten für Lebermetastasen, 42,7 Monaten für Metastasen kolorektaler Tumore und 32 Monaten für das HCC dokumentiert werden. Diese Überlebenszeiten liegen im Bereich der Überlebenszeiten resezierender Verfahren. Eine wirksame Tumorkontrolle war für weniger als 5 Metastasen kleiner 5 cm möglich. [Vogl et al. 2000]

2.3.6 Selektive interne Radiotherapie

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) zählt zu den neueren Therapieansätzen, für die bisher lediglich Phase-I und -II-Studien vorliegen. Das interventionelle Verfahren ist indiziert bei primären und sekundären Lebertumoren nach Versagen oder Ausschluss aller anderen Therapieoptionen. Die SIRT besteht aus einer Kombination von arterieller Mikroembolisation und Hochdosisstrahlentherapie. [Mahnken et al. 2008] Mit ⁹⁰Yttrium beladene Partikel (Microsphaeren) werden transarteriell appliziert. ⁹⁰Yttrium ist ein Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von 64,2 Stunden und einer Reichweite von 2,4 mm. Typische Nebenwirkungen der Partikelembolisation sind abdominelle Schmerzen, Fieber und Übelkeit. Durch die radioaktive Strahlung kann auch noch nach Wochen eine Strahlenhepatitis auftreten. Eine Embolisatverschleppung in Viszeralgefäße wie die A. gastroduodenalis ist ebenfalls möglich. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen eine frühere Strahlentherapie der Leber, eine signifikante Leberfunktionsstörung, und eine extrahepatische Metastasierung. Hepato-pulmonale Shunts sowie ein Reflux aus der A. hepatica in Viszeralgefäße müssen ebenfalls ausgeschlossen werden. [Helmberger et al. 2006] Hoffmann et al. konnten bei einzelnen Patienten mittels SIRT eine so deutliche Reduktion des Tumors erreichen, dass eine anschließende RFA möglich war. Mit der Kombination aus SIRT und RFA konnte bildgebend eine vollständige Tumorfreiheit erreicht werden. Die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben sind noch unklar. [Hoffmann et al. 2008]

2.3.7 Systemische Chemotherapie und chemohormonelle Therapie

Derzeit liegen weder Untersuchungen vor, die die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie noch die der chemohormonellen Therapie beweisen.

Die systemische intravenöse Gabe von Doxorubicin verursachte bei 25 % der Patienten lebensbedrohliche Komplikationen der kardiotoxischen und myelodepressiven Therapie bei höchstens minimalem Therapieerfolg.

Die tägliche orale Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen konnte in zwei doppelblinden plazebokontrollierten Studien keinen signifikanten Unterschied der Überlebensrate zeigen. [Caselmann et al. 1999] Der Einsatz von Tamoxifen wird kontrovers diskutiert, da die Ergebnisse nicht einheitlich sind. Hohe Dosierungen sind höchstens bei final kranken Patienten zu begründen. [Dietrich et al. 2003] Die antiandrogene Therapie

war für das unresezierbare HCC ebenfalls nicht effizient. Die immunmodulatorische Therapie mit Interferon-alpha oder Interleukin erwies sich bisher als ineffektiv. Das Somatostatinanalogon Octreotid wurde in einer randomisierten und kontrollierten Studie 85 Patienten zweimal täglich verabreicht. Für diese Patienten konnte sowohl das mediane Überleben als auch die kumulative Überlebensrate nach 6 und 12 Monaten signifikant verbessert werden. [Caselmann et al. 1999] In einer weiteren Studie konnte die Tumorprogression verzögert werden. Möglicherweise ist eine bessere Auswahl der Patienten z.B. durch die Bestimmung des Somatostatinrezeptors erforderlich. [Dietrich et al. 2003] Schmassmann berichtet, dass einige Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, in denen TACE und PEI keinen Effekt auf das Überleben haben und nicht durchgeführt werden sollten, erfolgreich mit Octreotiden behandelt werden konnten. [Schmassmann 1999]

Die systemische adjuvante Therapie mit Epirubicin, Cisplatin und / oder 5-Fluoruracil-Derivaten nach chirurgischer HCC-Resektion oder nach TACE zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil. [Caselmann et al. 1999]

Bessere Ergebnisse als mittels Chemotherapien wurden für Polychemotherapien aus Kombinationen von Cisplatin mit Interferon, zusätzlich Doxorubicin und 5-FU sowie Etoposid mit Epirubicin beschrieben. Dies könnte in Zukunft eine zusätzliche Therapieoption bieten. Allen Chemotherapien gemeinsam ist die recht hohe Toxizität und die damit verbundene signifikante Reduktion der Lebensqualität. So kann eine Chemotherapie nur bei ausgewählten Patienten in kontrollierten Studien empfohlen werden. [Dietrich et al. 2003]

2.4 Genterapie

Aufgrund der immer noch schlechten Prognose des HCC werden gentechnische Therapieverfahren entwickelt.

Das gentechnische Material kann sowohl ex vivo als auch in vivo in Zellen oder Gewebe eingebracht werden. Für die ex vivo Variante werden dem Organismus Zellen entnommen, gezüchtet, mit Fremdgenen beschickt und anschließend retransplantiert. Die in vivo Applikation wird v. a. mittels rekombinanter Adenoviren durchgeführt. Kommt das eingebrachte Genmaterial im Zielorgan zur Expression, entsteht der eigentliche

Wirkstoff: Ein Protein, das in die Stoffwechselfvorgänge der Zelle eingreift. Das Problem der Zellspezifität ist bislang noch ungelöst.

Die meisten Therapieprotokolle konzentrieren sich auf die Immuntherapie: Zytokin- und Tumorantigen-therapie. Außerdem wird die Suizidgentherapie eingesetzt. Die Induktion von Tumorsuppressorgenen, die Chemoprotektion und der Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden spielen bisher nur eine untergeordnete Rolle.

Die Suizidgentherapie basiert auf der Einschleusung von Genen durch retrovirale oder adenovirale Vektoren. Diese Gene setzen nach der Transkription nichttoxische Prodrugs in hochtoxische Metaboliten um und führen so zum Untergang der infizierten Zellen. Das Herpes-simplex-Virus-Thymidinkinase (HSV-TK)-System wurde in verschiedenen Tiermodellen erfolgreich erprobt. Es sensibilisiert die Tumorzellen für Ganciclovir und soll für die Suizidgentherapie des HCC etabliert werden. Im Rattenmodell wurden kleine Tumore gut erfasst; für die schlechte Virustransduktion in großen Tumoren wird die Gefäßversorgung der Tumore verantwortlich gemacht. Insgesamt wies die Therapie eine beträchtliche Toxizität auf. [Ameis 2000]

3 Patienten, Material und Methode

3.1 Würzburger Therapiekonzept

Im September 2000 wurde an der Universitätsklinik Würzburg ein internes interdisziplinäres Therapiekonzept für das HCC erarbeitet. Es sieht folgendes Vorgehen vor:

Für die UICC-Stadien I-III mit dem Befund eines solitären Tumorherdes bzw. multiplen Herden in einem Leberlappen einschließlich N1 und einer Leberzirrhose im Stadium Child A ggf. B ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Auch Tumore im Stadium UICC IV A mit multiplen Herden ≤ 3 cm, $n \leq 3$ in beiden Leberlappen werden bei Vorliegen des Zirrhosestadiums Child A (ggf. B) primär reseziert; liegen mehr als 3 Herde vor, oder ist mindestens einer größer als 3 cm wird die TACE, eventuell kombiniert mit PEI, empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen diese beiden palliativen Therapieverfahren oder einer Leberzirrhose im Stadium Child C muss auf supportive Therapiemaßnahmen und bei gutem Befinden eventuell auf eine systemische Chemotherapie zurückgegriffen werden. Dies gilt auch beim Vorliegen von Fernmetastasen im UICC-Stadium IV B.

Ist die Resektion technisch oder funktionell nicht durchführbar, sind für solitäre Herde ≤ 5 cm und multiple Herde ≤ 3 cm, $n \leq 3$ bei Child A/B die PEI bzw. TACE oder eine Kombination beider Verfahren vorgesehen. Bei Leberzirrhose Child C sollen diese Patienten nach Möglichkeit einer Lebertransplantation zugeführt werden. Präoperativ ist bei den langen Wartezeiten in vielen Transplantationszentren die TACE gebräuchlich. Solitäre Herde, die größer als 5 cm sind, werden bei Child A/B ebenfalls mit TACE und möglicherweise PEI therapiert, bei Child C stehen nur supportive Therapiemaßnahmen zur Verfügung.

Wird die Resektion bzw. Transplantation vom Patienten abgelehnt oder treten nach der operativen Behandlung Rezidive auf, ist die palliative Strategie mit TACE, PEI und / oder RFA indiziert.

3.2 Patienten

In die Studie wurden alle 54 Patienten - 45 Männer und 9 Frauen - eingeschlossen, die von September 1994 bis April 2003 in unserer Abteilung mit einem HCC oder Leberfibrose anderer Primärtumore mittels TACE behandelt wurden. Insgesamt wurden 135 Chemoembolisationen durchgeführt. Jeder Patient unterzog sich im Mittel $2,5 \pm 2,2$ Embolisationssitzungen (1 bis 13). Zum Zeitpunkt der ersten Sitzung betrug das mittlere Lebensalter $63,7 \pm 9,4$ Jahre (38 bis 80). Die Entscheidung zur TACE wurde entsprechend dem Würzburger Therapiekonzept unter Beachtung der spezifischen Kontraindikationen und nach Einwilligung der betroffenen Patienten getroffen. Ihre Krankenakten wurden retrospektiv ausgewertet und die gewonnenen Daten in einem Statistikprogramm aufgearbeitet. Eine Kontrollgruppe, in der die Tumorpatienten zwar beobachtet werden, aber keine der möglichen Therapieoptionen erhalten, wäre ethisch nicht vertretbar.

3.3 Material und Methode

3.3.1 Embolisationsmedikamente

Für die transarterielle Chemoembolisation wurde in unserer Abteilung ein Gemisch aus dem Zytostatikum Doxorubicin (Adriblastin®, Pharmacia) mit Lipiodol (Lipiodol Ultrafluid®, Guerbet) als Embolisat verwendet. Lipiodol ist ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel, das als Carrier für das Zytostatikum fungiert und eine visuelle Kontrolle der Embolisatanreicherung im Leberparenchym ermöglicht. [Steiner et al. 2000] Doxorubicin gehört zu den effektivsten verfügbaren Chemotherapeutika. Durch Enzyminhibition behindert es die DNA-Replikation und führt so zur Apoptose. [Kruger und Wojnowski 2006] Im Mittel wurden $48,3 \pm 27,5$ mg Doxorubicin (0 bis 130 mg) mit $13,0 \pm 7,8$ ml Lipiodol (3 bis 40 ml) gemischt und injiziert. Zur Steigerung der Nekrose rate wurden dem Embolisat bei 18 Embolisationssitzungen Embospheren (300-500 µm, Boston Scientific) zugemischt, bei jeweils einer Sitzung Adrenalin, Noradrenalin oder Ivalon, ein Polyvinylalkohol (350-500 µm).

3.3.2 Vorgehen bei transarterieller Chemoembolisation

Zur Vorbereitung auf die Embolisation stellten sich unsere Patienten 1 Woche vor der Intervention in der chirurgischen Ambulanz vor. Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und Laborentnahme erfolgte die Aufklärung des Patienten und ggf. Vervollständigung der Bildgebung. Am Tag der Intervention blieben die Patienten nüchtern, es wurde eine Karenz von mindestens sechs Stunden für feste Nahrung und fetthaltige Getränke und zwei Stunden für klare Flüssigkeiten eingehalten. Zur Flüssigkeitssubstitution und i.v.-Medikation wurde jeder Patient mit einem i.v.-Zugang versorgt. Als antiemetische Prophylaxe erhielten alle Patienten 2 mg Tropisetron (Navoban®) i.v. und 100 mg Ranitidin (Ranitic®) in 500 ml isotoner Natriumchlorid-Lösung; zur i.v.-Analgesie 100 mg Tramadol (Tramal®) als Kurzinfusion oder fraktioniert 7,5 - 15 mg Piritramid (Dipidolor®). In 6 TACE-Sitzungen wurde den Patienten prophylaktisch ein Antibiotikum verabreicht. Während der Intervention wurden die Vitalparameter unserer Patienten mittels Pulsoxymetrie, Elektrokardiographie und nicht invasiver Blutdruckmessung überwacht.

In Lokalanästhesie mit 10 ml Mepivacain 1 % (Scandicain®) erfolgte die Punktion der A. femoralis in der rechten oder linken Leiste und das Einbringen einer 5-French-Gefäßschleuse (Terumo). Nach Einbringen eines 5-French-Pigtail-Katheter (Boston Scientific) erfolgte die Gefäßdarstellung des Abdomens in DSA-Technik (Bild 5).



Bild 5: Zöliakographie: Das vermutete HCC im rechten Leberlappen zeigt sich nicht

Über einen 4-French-Sidewinder 1-Katheter (0,038 inch Innenmaß, Cordis) wurden die arterielle Gefäßversorgung der Leber und der regelrechte Fluss in der Pfortader als Voraussetzung für eine Embolisation dargestellt. Anschließend wurde die tumorversorgende Leberarterie selektiv sondiert und der Hypervaskularisationsgrad des Tumors geprüft (Bild 6).

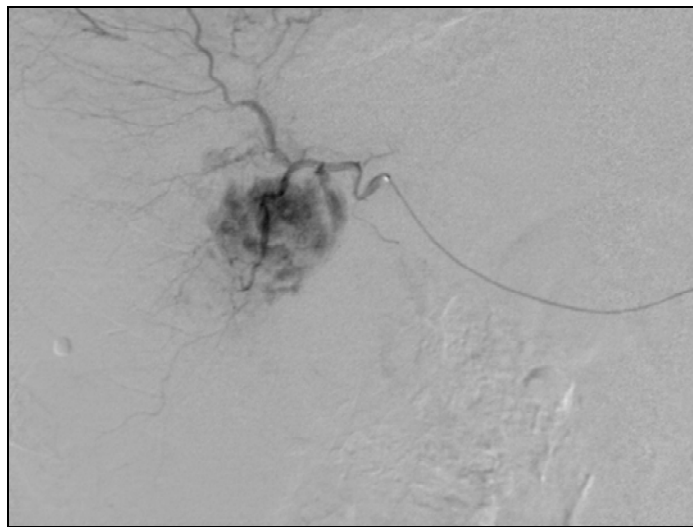


Bild 6: Die superselektive DSA detektiert das kleine hypervaskularisierte HCC

Mit einem 3-French-Mikrokatheter (Tracker, Boston Scientific) wurden die einzelnen Arterienfieder des Tumors dargestellt. Zytostatikum (Doxorubicin) und Embolisat (Lipiodol, Embospheren, Polyvinylalkohol) wurden mit einer 10- und 50- ml Spritze, die über einen Dreiwegehahn verbunden waren, durch Umpumpen vermischt. Die Injektion des Gemisches erfolgte mit einer 2 ml Spritze bis eine Okklusion sämtlicher Tumorgefäße erreicht war. Ziel war die Stase in den zuführenden Blutgefäßen. Der Therapieerfolg wurde unter Durchleuchtung und mit DSA-Serien, nativ und mit Kontrastmittel, kontrolliert (Bild 7).



Bild 7: Lipiodolanreicherung nach Embolisation

Die Nachbehandlung erfolgte auf den chirurgischen Stationen unserer Klinik. Postinterventionell wurden das Befinden der Patienten, Körpertemperatur und Laborwerte kontrolliert. Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen wurden individuell therapiert. In der Kontroll-CT-Untersuchung, nativ und mit Kontrastmittel, am ersten postinterventionellen Tag stellten sich die mit Lipiodol embolisierten Tumorherde und ggf. Fehlembolisationen bzw. Embolisatverschleppungen hyperdens dar (Bild 8).



Bild 8: Die CT zeigt die kräftige Lipiodolanreicherung im Tumor und im Satellitenherd
Bei Bedarf wurde auf Station die Schmerztherapie mit Piritramid (Dipidolor®) oder dem Würzburger Schmerztropf bestehend aus 300 mg Tramadol (Tramal®), 2,5 mg Metamizol (Novalgin®) und 5 mg Haloperidol (Haldol®) in 500 ml Sterofundin-

Lösung fortgesetzt. Bei Beschwerdefreiheit wurden die Patienten in die hausärztliche Betreuung entlassen. Weitere CT-Kontrollen folgten im Abstand von 4 bis 6 Wochen. Das Intervall für weitere Sitzungen wurde individuell auf die Situation des einzelnen Patienten abgestimmt.

3.3.3 Untersuchte Parameter

Die Akten unserer Patienten wurden an Hand eines vorher festgelegten Anamnesebogens gesichtet.

Für jeden Patienten wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten Embolisationsbehandlung, das Geschlecht, der Zeitpunkt der Primärdiagnose sowie der Tod bzw. „last seen“ bis März 2004 zur Ermittlung der Überlebenszeit seit Diagnosestellung erfasst. Ebenso wurden die Anzahl der TACE-Sitzungen und falls eine Kombination verschiedener Therapien gewählt wurde, diese erfasst. Zu den möglichen weiteren Behandlungen zählen Leberteileresektion bzw. Hemihepatektomie und Lebertransplantation, Alkoholinjektion, Radiofrequenzablation, Kryotherapie, Interferontherapie und Chemotherapie.

Für die einzelnen Therapiesitzungen wurde das verwendete Embolisationsmaterial, die Zytostatikumdosis, eine mögliche prophylaktische Antibiotikagabe und anschließende Anreicherung des Embolisats im Tumorknoten dokumentiert. Dabei wurden 3 Gruppen unterschieden: Eine Gruppe mit einer sehr gut bis guten Aufnahme des Embolisats, eine befriedigende und eine schlechte Speicherung. Entsprechend wurde der Hypervaskularisierungsgrad der Tumorknoten vor der Embolisation in der CT- / MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel oder der frühen Phase der Angiographie abgeschätzt: Hypervaskularisierte, teilweise und nicht hypervaskularisierte Knoten. Ein weiterer untersuchter Parameter ist die Anzahl der Tage, die die Patienten nach erfolgter Behandlung stationär verbrachten. Dabei wurde der Behandlungstag mitgezählt, der Entlassungstag nicht.

Die Entwicklung einiger Laborparameter, die für die Leber Indikatoren der Zellschädigung sind oder die Syntheseleistung der Leber widerspiegeln wurde gemäß der nachfolgenden Tabelle zugeordnet.

Tabelle 4: Einteilung zur Erfassung der Laborparameter

Parameter	Einheit	Referenz- bereich = G0	Grad 1 = G1	Grad 2 = G2	Grad 3 = G3	Grad 4 = G4
Hämoglobin	g / dl	14 - 18	< 14 - 10,0	8,0 - < 10,0	6,5 - < 8,0	< 6,5
Leukozyten	n * 1000	≥ 5 - ≤ 10	< 5 - 3	≥ 2 - < 3	≥ 1 - < 2	< 1
			Grad -1 = G-1	Grad -2 = G-2	Grad -3 = G-3	Grad -4 = G-4
			> 10 - ≤ 15	> 15 - ≤ 20	> 20 - ≤ 30	> 30
Amylase	U / L	28 - 100 (neu) 6 - 34 (alt)	> 100 - 150 > 34 - 51	> 150 - 200 > 51 - 68	> 200 - 500 > 68 - 170	> 500 > 170
AP	U / L	70 - 175	> 175 - 437,5	> 437,5 - 875	> 875 - 3500	> 3500
GGT	U / L	0 - 28	> 28 - 70	> 70 - 140	> 140 - 560	> 560
GOT (ASAT)	U / L	0 - 18	> 18 - 45	> 45 - 90	> 90 - 360	> 360
GPT (ALAT)	U / L	0 - 22	> 22 - 55	> 55 - 110	> 110 - 440	> 440
Albumin	g / dl	3,5 - 5,5	< 3,5 - 3	≥ 2 - < 3	< 2	-
Kreatinin	mg / dl	0,5 - 1,1	> 1,1 - 1,65	> 1,65 - 3,3	> 3,3 - 6,6	> 6,6
Cholinesterase	U / L	3500 - 8500	< 3500 - 3000	≥ 2000 - < 3000	≥ 1000 - < 2000	< 1000

Nach Möglichkeit wurden jeweils zwei Laborwerte vor und drei nach Behandlung aufgenommen. Die Einteilung der Änderungsgrade erfolgte in Anlehnung an die Common Toxicity Criteria (CTC) [National Cancer Institute 1998].

Um das Befinden und eine Änderung bzw. Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten nach der Therapiesitzung zu erfassen, wurde der Karnofsky-Index für den Allgemeinzustand (Tabelle 5) vor und nach TACE abgeschätzt. Dabei wurden die ärztlichen Anamnesebögen zur stationären Patientenaufnahme oder Tumordokumentation und die Eintragungen des Pflegepersonals in den Patientenkurven zu Hilfe genommen.

Tabelle 5: Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Klinik
100 %	beschwerdefrei
90 %	geringe Krankheitszeichen
80 %	mäßige Krankheitszeichen
70 %	Selbstversorgung noch möglich
60 %	gelegentlich fremde Hilfe nötig
50 %	häufig medizinische Pflege nötig
40 %	behindert und pflegebedürftig
30 %	Krankenhausaufnahme notwendig
20 %	schwerkrank
10 %	moribund
0 %	Tot

Da eine zytostatische Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen kann, wurde nach dem Auftreten von folgenden Symptomen und Beschwerdebildern gesucht: Herzrhythmusstörungen, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Alopezie, Diarrhoe, Ulcus ventriculi / duodeni, Gastritis oder Colitis sowie Blutungskomplikationen oder Thrombosen. Dabei wurde eine Graduierung entsprechend der Einteilung der Common Toxicity Criteria (CTC) [National Cancer Institute 1998] vorgenommen (Tabelle 6). War ein Symptom aufgetreten, ohne dass eine weitere Einteilung möglich war, wurde die Einteilung Gx gewählt.

Tabelle 6: Einteilung zur Erfassung von Nebenwirkungen

Parameter	Grad 0 = G0	Grad 1 = G1	Grad 2 = G2	Grad 3 = G3	Grad 4 = G4
Müdigkeit	-	verstärkte Ermüdung ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten	mäßige Ermüdung, Schwierigkeiten beim Ausführen bestimmter Aktivitäten; Verminderung des Karnofsky-Index um 20 %	schwere Ermüdung, einige Aktivitäten können nicht mehr ausgeführt werden; Verminderung des Karnofsky-Index um 40 %	bettlägrig
Gewichtsverlust	< 5 %	5 - < 10 %	10 - < 20 %	≥ 20 %	-
Alopezie	normal	geringer Haarverlust	ausgesprochener Haarverlust	-	-
Diarrhoe	-	erhöhte Stuhlfrequenz auf < 4 Stühle/d	erhöhte Stuhlfrequenz auf 4-6 Stühle/d; nächtlicher Stuhlgang	erhöhte Stuhlfrequenz auf ≥ 7 Stühle/d; Inkontinenz; parenterale Flüssigkeitssubstitution erforderlich	physiologische Folgen erfordern eine intensive Pflege; hämodynamischer Kollaps
Ulcus ventriculi / duodeni	-	-	medikamentöse Behandlung erforderlich; keine chirurgische Therapie	Kontrolle mittels ambulanter medikamentöser Therapie nicht möglich; Hospitalisation erforderlich	Perforation oder Blutung, Notoperation erforderlich
Gastritis	-	-	medikamentöse Behandlung erforderlich; keine chirurgische Therapie	Kontrolle mittels ambulanter medikamentöser Therapie nicht möglich; Hospitalisation oder chirurgische Therapie erforderlich	lebensbedrohliche Blutung, Notoperation erforderlich
Colitis	-	-	abdominale Schmerzen, schleimige/blutige Stühle	abdominale Schmerzen, Fieber, Ileus oder Peritonealzeichen, radiologische oder histologische Dokumentation	Perforation, chirurgische Intervention erforderlich; toxisches Megacolon
Blutungskomplikationen allgemein	-	vereinzelt Petechien auf der Haut	Petechien oder Purpura in tieferen Hautschichten	generalisierte Purpura oder Purpura auf der Haut; Petechien auf jeder Schleimhautseite	-
Thrombose	-	-	tiefe Beinvenenthrombose, keine Antikoagulation erforderlich	tiefe Beinvenenthrombose, Antikoagulation erforderlich	Embolie, einschließlich Lungenembolie

Ferner wurde der Einfluss der TACE auf die Größe der behandelten Tumorherde untersucht; die Tumorgöße wurde computertomographisch bestimmt. Entsprechend der Tumorgöße vor und nach TACE im Verlauf, erfolgte die Einteilung in drei Gruppen: Progradiente, größenkonstante und regrediente Befunde.

Als mögliche Komplikationen wurden die Bildung von Abszessen, das Auftreten einer Cholezystitis oder Pneumonie, Leber- und Nierenversagen und der Tod eines Patienten nach TACE untersucht. Weiterhin wurden Kontrastmittelunverträglichkeiten sowie die Verschleppung von Embolisationsmaterial in die Pleura / Lunge, Gallenblase, Magen / Duodenum / Colon, Milz, Niere und Gehirn dokumentiert. Die Beurteilung erfolgte mit einer nativen und einer Kontrastmittel unterstützten Computertomographie am ersten Tag nach der Intervention.

Zur Erfassung des Postembolisationssyndrom wurden Nausea et Vomitus, ein Anstieg der Transaminasen GOT und GPT, Oberbauchschmerzen, subfebrile Temperaturen bzw. Fieber und Pleuraergüsse nach TACE ausgewertet. Für die Einteilung wurde auf die Common Toxicity Criteria (CTC) [National Cancer Institute 1998] zurückgegriffen (Tabelle 7). Für ein Symptom ohne weitere Einteilung steht Gx.

Tabelle 7: Einteilung zur Erfassung des Postembolisationssyndroms

Parameter	Grad 0 = G0	Grad 1 = G1	Grad 2 = G2	Grad 3 = G3	Grad 4 = G4
Nausea	-	Nahrungsaufnahme möglich	Nahrungsaufnahme signifikant eingeschränkt	Nahrungsaufnahme nicht möglich, i.v.-Flüssigkeitssubstitution erforderlich	
Vomitus	-	1 Episode in 24 Stunden unter Vorbehandlung	2-5 Episoden in 24 Stunden unter Vorbehandlung	≥6 Episoden in 24 Stunden unter Vorbehandlung; i.v.-Flüssigkeitssubstitution erforderlich	parenterale Ernährung erforderlich; physikalische Folgen erfordern eine intensive Pflege; hämodynamischer Kollaps
Oberbauchschmerz	-	geringe Schmerzen, keine Funktionsstörung	mittelmäßige Schmerzen: Schmerzbedingte Funktionsstörung, Schmerzmittel erforderlich, keine Einschränkung der Tätigkeiten des täglichen Lebens	schwere Schmerzen: Schmerzen oder Schmerzmittel schränken die Tätigkeiten des täglichen Lebens stark ein	bettlägrig
Fieber	-	38,0 - 39,0°C	39,1 - 40,0°C	> 40,0°C für < 24h	> 40,0°C für > 24h
Pleuraerguss	-	asymptomatisch, keine Therapie erforderlich	symptomatisch, Diuretika erforderlich	symptomatisch, Sauerstoffgabe oder therapeutische Punktion erforderlich	lebensbedrohlich (z.B. Intubation erforderlich)

Zusätzlich wurden Temperaturen unter 37°C und subfebrile Temperaturen von 37 bis < 38°C erfasst.

Zur Graduierung des Transaminasenanstiegs wurden die Werte der GOT und GPT vor und nach TACE verglichen. Aus den initialen und den maximalen Werten der Transaminasen nach TACE wurde die Graduierung von Grad 0 bis 8 berechnet. Ein Abfall der Transaminasen bzw. keine Änderung wurden als Grad 0 gewertet.

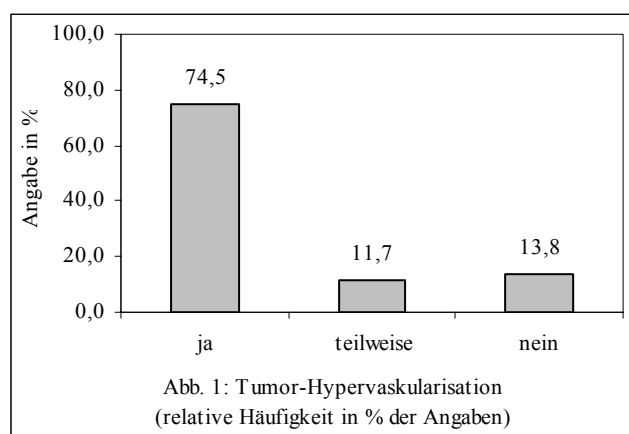
3.3.4 Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden in Excel tabellarisch erfasst und statistisch ausgewertet. Entsprechend dem Niveau der Daten wurden für qualitative Merkmale absolute und relative Häufigkeiten berechnet; quantitative Merkmale wurden mit Mittelwert, Standardabweichung und maximaler sowie minimaler Ausprägung beschrieben. Die Überlebenszeiten wurden nach Kaplan und Meier errechnet.

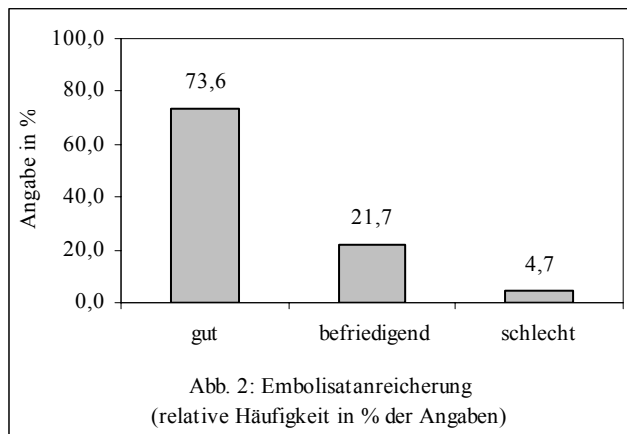
4 Ergebnisse

4.1 Verhalten des Tumors

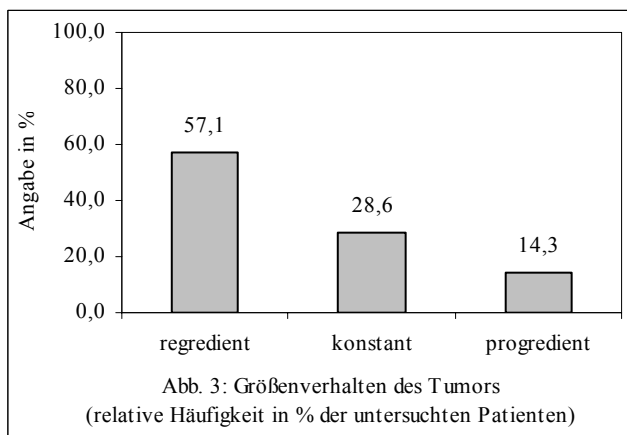
Die wichtigste Indikation für die Durchführung der transarteriellen Chemoembolisation sind inoperable hypervaskularisierte Lebertumore. Die Vaskularisation wurde durch die Kontrastmittelanreicherung in der CT- bzw. MRT-Untersuchung oder der digitalen Subtraktionsangiographie erfasst. Bei 70 Interventionen war der Tumor hypervaskularisiert, in 11 Fällen konnte er zumindest teilweise hypervaskularisiert dargestellt werden und bei 13 Sitzungen fehlte die Hypervaskularisation, entsprechend 74,5 %, 11,7 % bzw. 13,8 % der Angaben (Abb. 1).



In vergleichbarer Weise konnte die Speicherung des Embolisats nachgewiesen werden. In 78 Fällen (73,6 % der Angaben) war die Lipiodolaufnahme der Herde gut, in 23 Fällen (21,7 %) befriedigend und in 5 Fällen (4,7 %) wurde eine schlechte Lipiodolanreicherung beschrieben (Abb. 2).



Mittels Bildgebung wurde bei 21 Patienten das Größenverhalten des Tumors im Verlauf beobachtet. Für 12 dieser Patienten (57,1 %) konnte eine Verkleinerung des Tumors erzielt werden, bei 6 Patienten (28,6 %) blieben die Herde nach Therapie größenkonstant. Die anderen 3 Patienten (14,3 %) zeigten größenprogrediente Herde. (Abb. 3)



4.2 Lebensqualität und Überlebenszeit der Patienten

4.2.1 Entwicklung des Karnofsky-Index im Verlauf

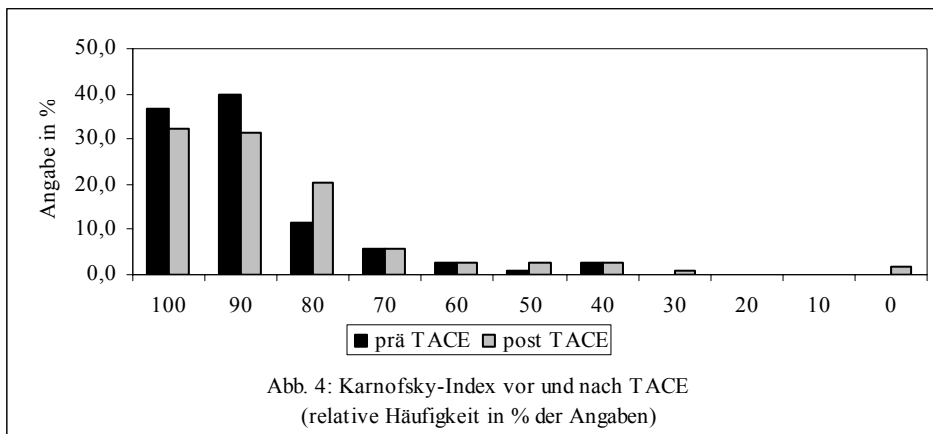
Um eine Aussage über den Einfluss der TACE auf die Lebensqualität des Patienten zu ermöglichen, wurden die Karnofsky-Indices vor und nach TACE erfasst und verglichen. Die Mehrheit der Patienten erschien - auch bei wiederholten Interventionen - beschwerdefrei oder mit geringen Krankheitszeichen. Vor 21 Interventionen wiesen die Patienten

mäßige Krankheitszeichen auf oder waren nur so weit eingeschränkt, dass sie sich noch selbst versorgen konnten. Vereinzelt wurden Patienten behandelt, die in zunehmendem Maße auf fremde Hilfe und medizinische Pflege angewiesen oder pflegebedürftig waren. Keiner unserer Patienten musste auf Grund eines reduzierten Allgemeinzustandes stationär aufgenommen werden oder mit einem Karnofsky-Index, der ihn als schwerkrank beschreiben würde, klassifiziert werden. (Tabelle 8, Abb. 4)

Auch nach der Behandlung war die Mehrheit der Patienten als beschwerdefrei oder mit geringen Krankheitszeichen einzustufen. Nach 31 TACE zeigten die Patienten mäßige Krankheitszeichen oder waren vermehrt eingeschränkt; die Möglichkeit der Selbstversorgung blieb erhalten. Nach 9 Behandlungen waren Patienten auf Hilfe oder Pflege angewiesen. Der Allgemeinzustand nach einer Intervention führte zu einem Karnofsky-Index von 30 %. 2 Patienten verstarben am ersten bzw. dritten postinterventionellen Tag. (Tabelle 8, Abb. 4)

Tabelle 8: Karnofsky-Index vor und nach TACE

	prä TACE	post TACE	prä TACE	post TACE
Karnofsky-Index in %	absolute Häufigkeit		relative Häufigkeit in % der Angaben	
100	44	38	36,7	32,2
90	48	37	40,0	31,4
80	14	24	11,7	20,4
70	7	7	5,8	5,9
60	3	3	2,5	2,5
50	1	3	0,8	2,5
40	3	3	2,5	2,5
30	0	1	0,0	0,9
20	0	0	0,0	0,0
10	0	0	0,0	0,0
0	0	2	0,0	1,7



Der Vergleich der Einordnung in die Gruppen des Karnofsky-Index vor und nach TACE im Verlauf ergab so nach 78 durchgeführten Interventionen keine Änderung des Karnofsky-Index und nach 7 bzw. 1 Therapiesitzung eine Zunahme des Karnofsky-Index um jeweils 10 % bzw. 20 %. Eine Abnahme um jeweils 10 % in der Klassifizierung nach Karnofsky war nach 20 Sitzungen zu beobachten, eine Abnahme um 20 % oder 30 % bei 3 bzw. 1 Sitzung. Nach 4 Embolisationen verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patienten in jeweils 2 Fällen um 40 % oder 50 %. (Tabelle 9)

Tabelle 9: Vergleich des Karnofsky-Index vor und nach TACE

Änderung des Karnofsky-Index in %	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in % der Angaben
+ 20	1	0,9
+ 10	7	6,1
0	78	68,4
- 10	20	17,5
- 20	3	2,6
- 30	1	0,9
- 40	2	1,8
- 50	2	1,8

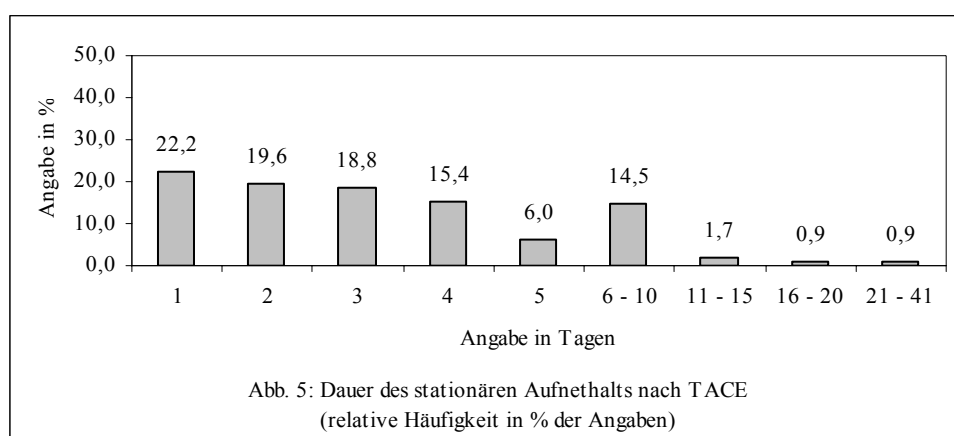
4.2.2 Dauer des stationären Aufenthalts

Die Dauer des stationären Aufenthalts ist innerhalb eines palliativen Therapieregimes hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten von besonderem Interesse. Die Vorbereitungen für die Behandlung wurden ambulant durchgeführt. Die stationäre Aufnahme

erfolgte am Embolisationstag. Für unsere Auswertungen wurde der Behandlungstag mitgezählt, der Entlassungstag nicht. Die entsprechenden Zeitangaben konnten für 117 Embolisationen ausgewertet werden. Zwei Patienten verstarben während ihres stationären Aufenthalts, sie wurden nicht mit einbezogen. So ergaben sich für unsere Patienten im Mittel $3,9 \pm 4,4$ (1 bis 41) Tage für den Krankenhausaufenthalt nach TACE. Etwa jeweils ein Fünftel dieser Patienten konnte nach 1, 2 bzw. 3 Tagen aus der stationären Betreuung entlassen werden, ein weiteres Fünftel nach 4 oder 5 Tagen, und die übrigen Patienten an den Tagen 6 - 41. (Tabelle 10, Abb. 5)

Tabelle 10: Dauer des stationären Aufenthalts

Dauer des Aufenthalts in Tagen	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in % der Angaben
1	26	22,2
2	23	19,6
3	22	18,8
4	18	15,4
5	7	6,0
6 - 10	17	14,5
11 - 15	2	1,7
16 - 20	1	0,9
21 - 41	1	0,9



4.2.3 Kombination verschiedener Therapieoptionen

Die Situation unserer Patienten wird nicht durch die interventionelle Radiologie oder - im Speziellen - die TACE allein bestimmt. In Würzburg werden Patienten mit Lebertumoren interdisziplinär behandelt. Entsprechend den Vorschlägen im Würzburger Therapiekonzept erhielt ein Teil unserer Patienten eine Kombination verschiedener Therapieoptionen; bei längeren Krankheitsverläufen können auch Mehrfachkombinationen entstehen. Falls möglich werden kurative Therapieansätze gewählt. Im Rahmen der chirurgischen Therapiemöglichkeiten war bei 10 Patienten eine Leberteileresektion bzw. eine Hemihepatektomie möglich; 2 Patienten konnten einer Lebertransplantation zugeführt werden. Bei 13 Patienten wurde außer der TACE eine Alkoholinjektion, bei 6 Patienten eine Radiofrequenzablation durchgeführt (Bild 9).

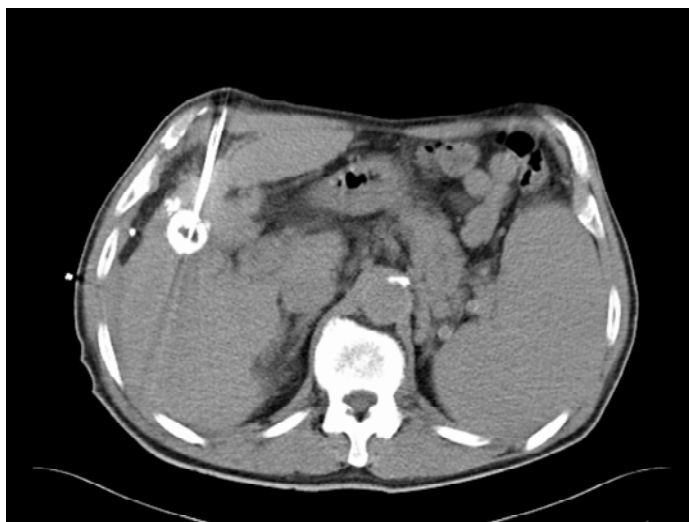


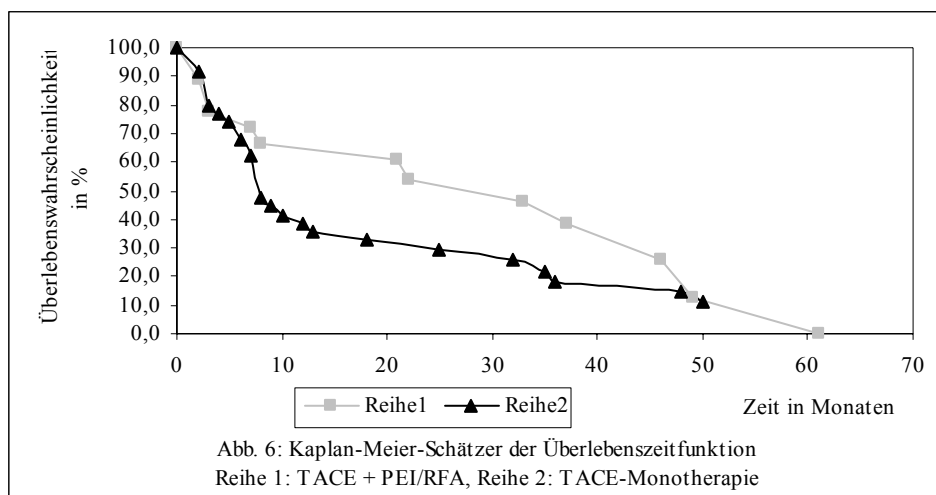
Bild 9: Kombinationsbehandlung aus TACE und RFA

Die Kryoablation fand bei einem unserer Patienten Anwendung. Systemische Therapiemöglichkeiten wurden ebenfalls durchgeführt: In 1 Fall als Interferontherapie, in 4 Fällen als Chemotherapie und je einmal mit Lectinol, Selinase oder dem Somatostatinanalogon Octreotid (Sandostatin®).

4.2.4 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde bestimmt als Zeit von der Diagnosestellung bis zum Tod bzw. last seen des Patienten bis März 2004. In die Analyse der Überlebenszeit konnten 53 Patienten einbezogen werden; für einen Patienten konnten keine ausreichenden Zeit-

angaben ermittelt werden. Für 42 Patienten ergaben sich echte Überlebenszeiten, für 11 Patienten wurde die Zensierungszeit bestimmt. Wird die interventionelle Radiologie als Ganzes betrachtet, teilen sich unsere 53 Patienten in zwei Gruppen auf: 35 Patienten erhielten eine TACE-Monotherapie, 18 Patienten eine Kombinationstherapie aus TACE und PEI / RFA. In Kaplan-Meier Kurven wurde für jede Gruppe der Anteil der Überlebenden unter Berücksichtigung der zensierten Daten gegen die Zeit aufgetragen. Um 6, 12, 24 bzw. 36 Monate zu überleben ergab sich für die Monotherapie eine Wahrscheinlichkeit von 68,2 %, 38,5 %, 32,6 % bzw. 18,3 %; für die Kombinationstherapie ergaben sich die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten mit 77,8 %, 66,7 %, 53,9 % und 46,2%. (Abb. 6)



Die Mindestüberlebenszeit nach Diagnosestellung betrug in beiden Gruppen 2 Monate. Unter Berücksichtigung der maximalen Überlebens- bzw. Zensierungszeit von 69 Monaten für die Monotherapie und 61 Monaten für die Kombinationstherapie ergab die mittlere Überlebenszeit $17,8 \pm 19,4$ Monate für die TACE-Gruppe und $24,1 \pm 18,5$ Monate für die TACE mit PEI / RFA-Gruppe.

4.3 Entwicklung ausgewählter Laborparameter

Soweit möglich wurden zwei Laborwerte vor und drei nach Intervention aufgenommen. Die Erfassung von zwei Blutentnahmen vor Behandlung komplettiert bei der retrospek-

tiven Auswertung die Daten, da nicht bei jeder Blutentnahme alle Parameter bestimmt wurden. Für einen individuellen Vergleich nach jeder einzelnen Behandlung bieten sich die letzten Laborwerte vor und die ersten nach TACE an, da für diese Werte die Zeitabstände zur Embolisationsbehandlung für alle Interventionen gleich sind. (Tabelle 11) Weitere Blutuntersuchungen zeigen die Entwicklung im Verlauf auf.

Tabelle 11: Vergleich der Laborwerte vor und nach TACE

Änderung der Gradstufen	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
	absolute Häufigkeit									relative Häufigkeit in % der Angaben								
AP	0	0	0	7	60	5	0	0	0	0,0	0,0	0,0	9,7	83,3	7,0	0,0	0,0	0,0
GGT	0	0	0	6	63	3	0	0	0	0,0	0,0	0,0	8,3	87,5	4,2	0,0	0,0	0,0
GOT	0	0	0	0	28	42	30	15	1	0,0	0,0	0,0	0,0	24,1	36,2	25,9	12,9	0,9
GPT	0	0	0	3	38	41	21	10	2	0,0	0,0	0,0	2,6	33,0	35,7	18,3	8,7	1,7
Albumin	0	0	0	3	72	12	2	0	0	0,0	0,0	0,0	3,4	80,9	13,5	2,2	0,0	0,0
CHE	0	0	1	2	21	6	0	0	0	0,0	0,0	3,3	6,7	70,0	20,0	0,0	0,0	0,0
Hb	0	0	0	6	87	25	0	0	0	0,0	0,0	0,0	5,1	73,7	21,2	0,0	0,0	0,0
Leukozyten	0	1	1	36	74	6	0	0	0	0,0	0,8	0,8	30,5	62,8	5,1	0,0	0,0	0,0
Amylase	0	1	1	6	77	5	1	2	0	0,0	1,1	1,1	6,4	82,8	5,4	1,1	2,1	0,0
Kreatinin	0	0	0	4	108	7	1	0	0	0,0	0,0	0,0	3,3	90,0	5,9	0,8	0,0	0,0

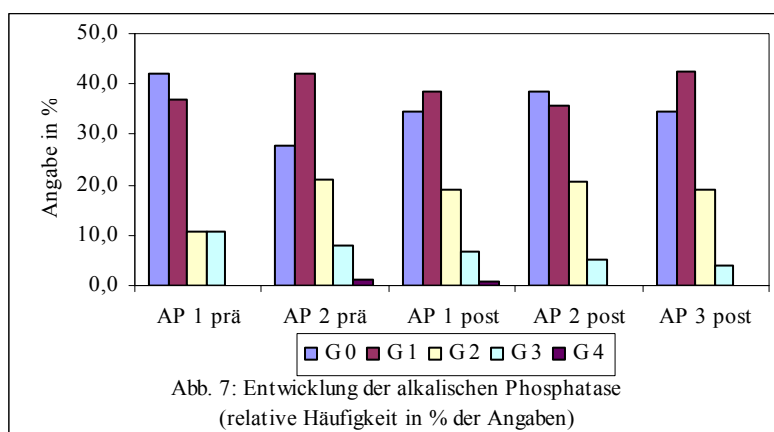
4.3.1 Indikatoren der Leberzellschädigung

Mögliche Indikatoren einer Zellschädigung in der Leber durch TACE sind alkalische Phosphatase (AP), γ -Glutamyl-Transpeptidase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Erhöhte AP- und GGT-Werte sind typisch für Cholestase, z.B. durch Ödeme und Schwellungen nach interventioneller Therapie. GOT und GPT sind Marker der Zellintegrität.

Für die alkalische Phosphatase war für 72 Interventionen ein Vergleich vor und nach TACE möglich. Bei 60 Fällen (83,3 % der Angaben) lagen die Werte im selben Größenbereich, 7mal (9,7 %) eine Gradstufe niedriger und 5mal (7,0 %) eine Gradstufe höher. Im Verlauf zeigten sich nur minimale Änderungen: Es konnten weniger Patienten mit AP-Werten Grad 4 (> 3500 U/L) und Grad 3 (> 875 - 3500 U/L) zugunsten von AP-Werten im Referenzbereich (G0) und Grad 1 (> 175 - 437,5 U/L) verzeichnet werden. (Tabelle 12, Abb. 7)

Tabelle 12: Entwicklung der alkalischen Phosphatase

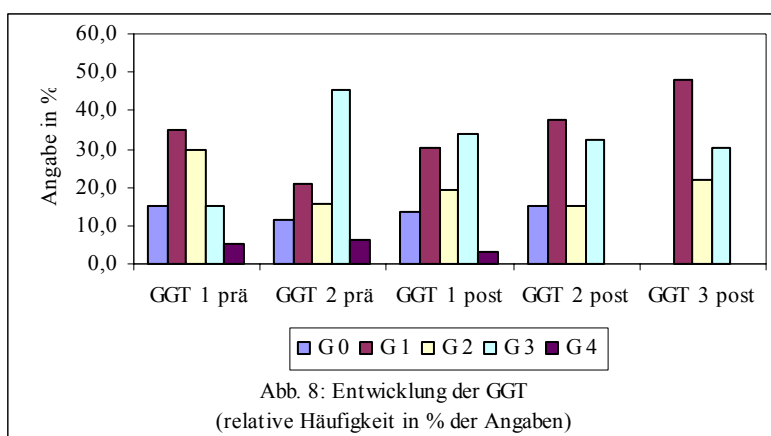
AP	G0		G1		G2		G3		G4	
U / L	70 - 175		> 175 - 437,5		> 437,5 - 875		> 875 - 3500		> 3500	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	8	7	2	2	0	42,1	36,9	10,5	10,5	0,0
2 prä TACE	21	32	16	6	1	27,6	42,1	21,1	7,9	1,3
1 post TACE	36	40	20	7	1	34,6	38,5	19,2	6,7	1,0
2 post TACE	15	14	8	2	0	38,5	35,9	20,5	5,1	0,0
3 post TACE	9	11	5	1	0	34,6	42,3	19,2	3,9	0,0



Die γ -Glutamyl-Transpeptidase konnte für 72 TACE vor und nach Behandlung verglichen werden. Bei 63 TACE (87,5 % der Angaben) änderte sich die Gradeinteilung der GGT nicht, bei 6 TACE (8,3 %) nahm sie um einen Grad ab, bei 3 (4,2 %) um einen Grad zu. Betrachtet man die Gradeinteilung der GGT-Werte in den beiden präinterventionellen Blutproben und der ersten Laborkontrolle nach TACE, zeigen sich große Schwankungen um bis zu 30 % in den Graden 1, 2 und 3. Im Verlauf fällt in der dritten Laborkontrolle postinterventionell auf, dass keine Blutprobe im Referenzbereich (G0) liegt. Die Proben mit angestiegenen GGT-Werten in den Graden 1 (> 28 - 70 U/L) und 2 (> 70 - 140 U/L) haben entsprechend zugenommen. (Tabelle 13, Abb. 8)

Tabelle 13: Entwicklung der γ -Glutamyl-Transpeptidase

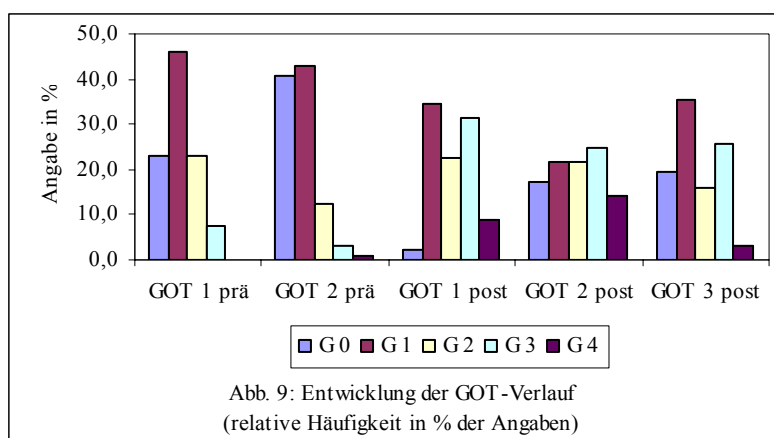
GGT	G0		G1		G2		G3		G4	
U/L	0 - 28		> 28 - 70		> 70 - 140		> 140 - 560		> 560	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	3	7	6	3	1	15,0	35,0	30,0	15,0	5,0
2 prä TACE	9	16	12	35	5	11,7	20,8	15,6	45,4	6,5
1 post TACE	14	31	20	35	3	13,6	30,1	19,4	34,0	2,9
2 post TACE	6	15	6	13	0	15,0	37,5	15,0	32,5	0,0
3 post TACE	0	11	5	7	0	0,0	47,8	21,8	30,4	0,0



Nach 116 Behandlungen konnte die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase mit ihrem vorherigen Wert verglichen werden. Größere Veränderungen konnten beobachtet werden: In 42 Fällen (36,2 % der Angaben) ein Anstieg um eine Gradstufe, 30mal (25,9 %) ein Anstieg um zwei Stufen, 15mal (12,9 %) um drei Stufen und einmal (0,9 %) um vier Stufen. In 28 Fällen (24,1 %) ergab sich keine Änderung der Einteilung. Im postinterventionellen Verlauf nahm der Anteil der GOT-Werte im Referenzbereich wieder stetig zu. Etwa die Hälfte der Werte war in allen drei Kontrollen leicht bis mittelmäßig erhöht (Grad 1 und 2). In der dritten Kontrolle nach TACE nahm der Anteil der stark erhöhten Werte (Grad 3 und 4) wieder ab. (Tabelle 14, Abb. 9)

Tabelle 14: Entwicklung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

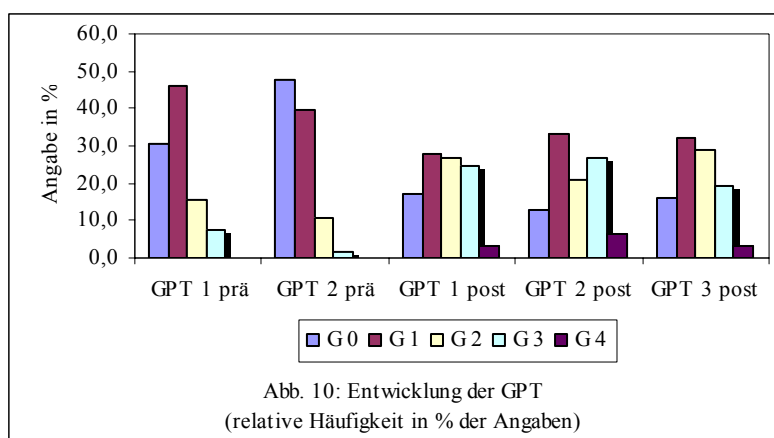
GOT	G0		G1		G2		G3		G4	
U/L	0 - 18		> 18 - 45		> 45 - 90		> 90 - 360		> 360	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	6	12	6	2	0	23,1	46,1	23,1	7,7	0,0
2 prä TACE	49	52	15	4	1	40,5	43,0	12,4	3,3	0,8
1 post TACE	3	43	28	39	11	2,4	34,7	22,6	31,4	8,9
2 post TACE	11	14	14	16	9	17,2	21,9	21,9	25,0	14,0
3 post TACE	6	11	5	8	1	19,4	35,5	16,1	25,8	3,2



Nach TACE verhält sich die Glutamat-Pyruvat-Transaminase ähnlich wie die GOT: Nach 41 TACE (35,7 % der 115 Angaben) steigt sie um eine Stufe, nach 21 Behandlungen (18,3 %) um 2 Grade, in 10 Fällen (8,7 %) um 3 Grade und zweimal (1,7 %) um 4 Grade. 38mal (33,0 %) änderte sich die Größenordnung nicht, dreimal (2,6 %) fiel die GPT um eine Gradstufe. Der Anteil der GPT-Werte im Referenzbereich nimmt im Verlauf erst weiter leicht ab, dann wieder leicht zu. Die gleichen Veränderungen sind in Gradstufe 2 zu beobachten. Umgekehrt verhält es sich in den Gruppen stark erhöhter GPT-Werte (Grad 3 und 4): Ihr Anteil nimmt im Verlauf erst zu, dann wieder ab. (Tabelle 15, Abb. 10)

Tabelle 15: Entwicklung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase

GPT	G0		G1		G2		G3		G4	
U / L	0 - 22		> 22 - 55		> 55 - 110		> 110 - 440		> 440	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	8	12	4	2	0	30,8	46,1	15,4	7,7	0,0
2 prä TACE	58	48	13	2	0	47,9	39,7	10,7	1,7	0,0
1 post TACE	21	34	33	30	4	17,2	27,9	27,0	24,6	3,3
2 post TACE	8	21	13	17	4	12,7	33,3	20,6	27,0	6,4
3 post TACE	5	10	9	6	1	16,1	32,3	29,0	19,4	3,2



4.3.2 Indikatoren der Lebersyntheseleistung

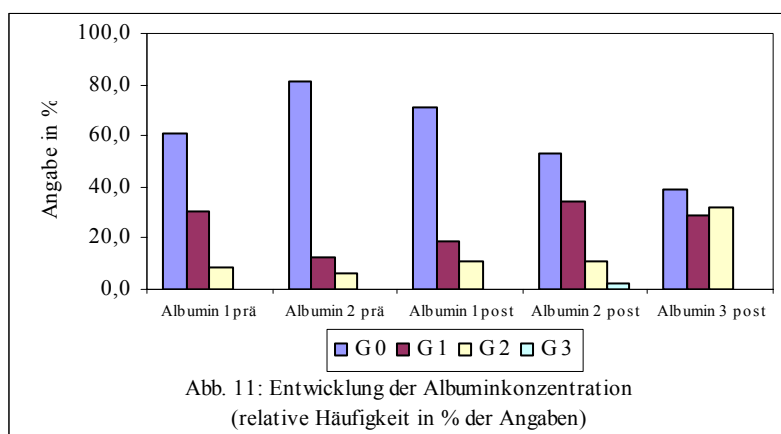
Sowohl Albumin als auch die Cholinesterase spiegeln die Syntheseleistung der Leber wider.

Die ersten Blutentnahmen nach TACE zeigen für Albumin geringe Veränderungen. Nach 89 Sitzungen war ein Vergleich vor und nach Intervention möglich. Für 72 Behandlungen (80,9 % der Angaben) blieb die Albuminkonzentration in der gleichen Einteilungsstufe wie vor der Behandlung, in 3 Fällen (3,4 %) stieg die Konzentration um eine Gradeinteilung. In 12 Fällen (13,5 %) sank die Serumkonzentration von Albumin um eine Gradstufe, zweimal (2,2 %) um zwei Stufen. In den weiteren Blutproben sank die Albuminkonzentration kontinuierlich ab. Der Probenanteil im Referenzbereich nimmt von Laborkontrolle zu Kontrolle weiter ab; der Anteil leichter Hypoalbuminämie (Grad 1, < 3,5 - 3 g/dl) gewinnt erst leicht dazu, nimmt dann ebenfalls ab zu Lasten der

mittelschweren Hypoalbuminämie Grad 2 ($\geq 2 - < 3$ g/dl). Schwere Hypoalbuminämien Grad 3 (< 2 g/dl) waren selten. (Tabelle 16, Abb. 11)

Tabelle 16: Entwicklung der Albuminkonzentration

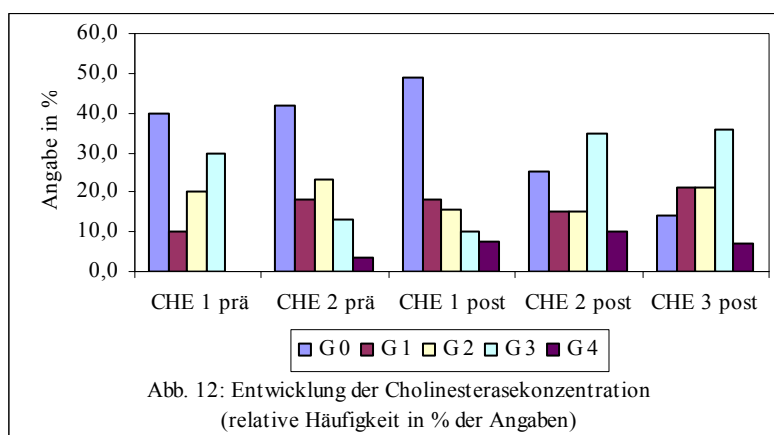
Albumin	G0		G1		G2		G3	
g / dl	3,5 - 5,5		< 3,5 - 3		$\geq 2 - < 3$		< 2	
	G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3
Blutentnahme	absolute Häufigkeit				relative Häufigkeit in % der Angaben			
1 prä TACE	14	7	2	0	60,9	30,4	8,7	0,0
2 prä TACE	82	13	6	0	81,2	12,9	5,9	0,0
1 post TACE	73	19	11	0	70,9	18,4	10,7	0,0
2 post TACE	25	16	5	1	53,2	34,1	10,6	2,1
3 post TACE	11	8	9	0	39,3	28,6	32,1	0,0



Die Cholinesterase verhält sich ähnlich wie Albumin. In 30 Fällen konnte ein Vergleich vor und nach TACE durchgeführt werden. 21mal (70,0 % der Angaben) blieb die Einteilung konstant, zweimal (6,7 %) stieg die Konzentration um eine Gradeinteilung, einmal (3,3 %) um 2 Grade. Nach 6 TACE (20,0 %) sank die Plasmakonzentration um eine Einteilungsstufe. Im Lauf des Beobachtungszeitraums lagen zunehmend weniger Cholinesterasekonzentrationen im Referenzbereich, ihr Anteil nahm stetig ab. Zuerst nahm der Anteil des schweren Cholinesterasemangels in den Gradeinteilungen 3 ($\geq 1000 - < 2000$ U/L) und 4 (< 1000 U/L) zu, dann der Anteil des leichteren Mangels in den Einteilungen 1 ($< 3500 - 3000$ U/L) und 2 ($\geq 2000 - < 3000$ U/L). (Tabelle 17, Abb. 12)

Tabelle 17: Entwicklung der Cholinesterasekonzentration

CHE	G0		G1		G2		G3		G4	
U / L	3500 - 8500		< 3500 - 3000		≥ 2000 - < 3000		≥ 1000 - < 2000		< 1000	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	4	1	2	3	0	40,0	10,0	20,0	30,0	0,0
2 prä TACE	25	11	14	8	2	41,7	18,4	23,3	13,3	3,3
1 post TACE	19	7	6	4	3	48,7	17,9	15,4	10,3	7,7
2 post TACE	5	3	3	7	2	25,0	15,0	15,0	35,0	10,0
3 post TACE	2	3	3	5	1	14,3	21,4	21,4	35,7	7,2



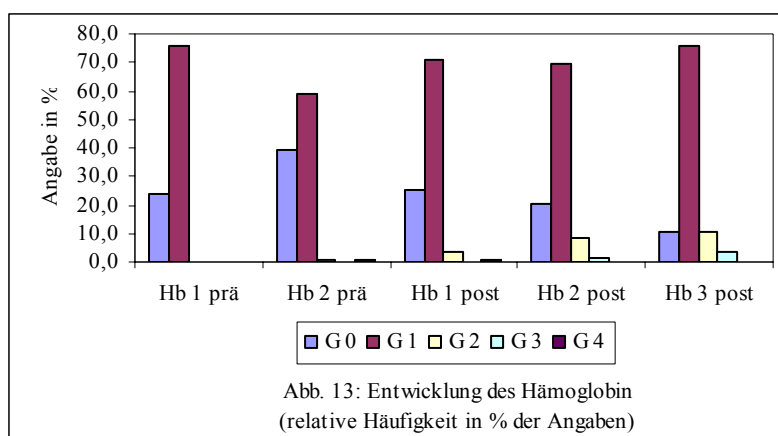
4.3.3 Weitere Laborparameter

An weiteren Parametern wurden der Hämoglobinwert, die Leukozytenzahl, die Amylase und der Kreatininwert beobachtet.

In 118 Fällen konnte eine Gegenüberstellung von prä- und postinterventionellen Hämoglobinwerten durchgeführt werden. 87mal (73,7 % der Angaben) ergab sich keine Änderung, 6mal (5,1 %) stieg der Hb-Wert um eine Gradeinteilung, 25mal (21,2 %) fiel er um eine Stufe. Bei weiteren Kontrollen nahmen die Hb-Werte stetig leicht ab. Weniger Proben lagen im Referenzbereich, der Anteil leichter (Hb < 14 - 10,0 g/dl, G1) und mittlerer Anämien (Hb 8,0 - < 10,0 g/dl) nahm zu. Schwere Anämien waren selten (Hb 6,5 - < 8,0 g/dl, G3). (Tabelle 18, Abb. 13)

Tabelle 18: Entwicklung des Hämoglobin

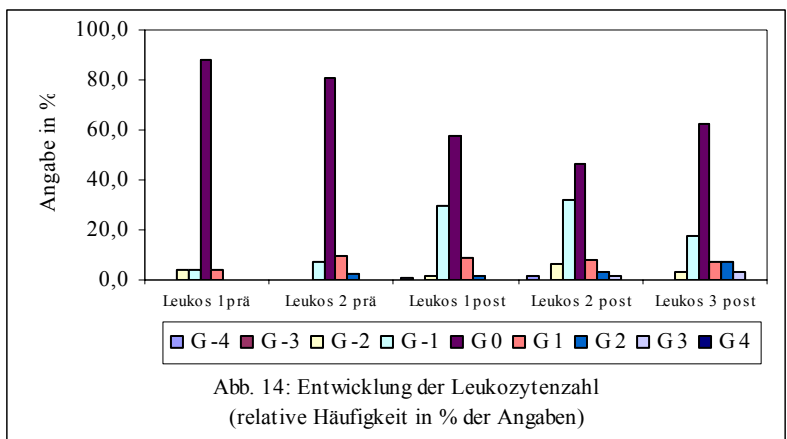
Hb	G0		G1		G2		G3		G4	
g / dl	14 - 18		< 14 - 10,0		8,0 - < 10,0		6,5 - < 8,0		< 6,5	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	6	19	0	0	0	24,0	76,0	0,0	0,0	0,0
2 prä TACE	49	74	1	0	1	39,2	59,2	0,8	0,0	0,8
1 post TACE	31	88	4	0	1	25,0	71,0	3,2	0,0	0,8
2 post TACE	12	41	5	1	0	20,3	69,5	8,5	1,7	0,0
3 post TACE	3	22	3	1	0	10,3	75,9	10,3	3,5	0,0



Die Entwicklung der Leukozytenzahl wurde sowohl ober- als auch unterhalb des Referenzbereichs untersucht. Der Vergleich vor und nach TACE war bei 118 Behandlungen möglich. Nach 74 (62,8 % der Angaben) Interventionen änderte sich die Zahl der Leukozyten nicht. Ein Abfall um eine Gradeinteilung war lediglich 6mal (5,1 %) aufgetreten. Leukozytenanstiege traten öfter auf: 36mal (30,5 %) um eine Gradstufe und je einmal um 2 bzw. 3 (je 0,8 %) Stufen. Nach Intervention nahm der Anteil der untersuchten Blutproben im Referenzbereich ($\geq 5 - \leq 10 \cdot 1000$, G0) erst ab, dann wieder zu. Der Anteil gefallener Leukozyten (G1 - G4) nahm kontinuierlich leicht ab; der Anteil leicht gestiegener Leukozyten ($> 10 - \leq 15 \cdot 1000$, G-1) nahm erst minimal zu, dann auf fast die Hälfte ab. Vereinzelt traten weitere Anstiege der Leukozytenzahl auf (G-2 - G-4). (Tabelle 19, Abb. 14)

Tabelle 19: Entwicklung der Leukozytenzahl

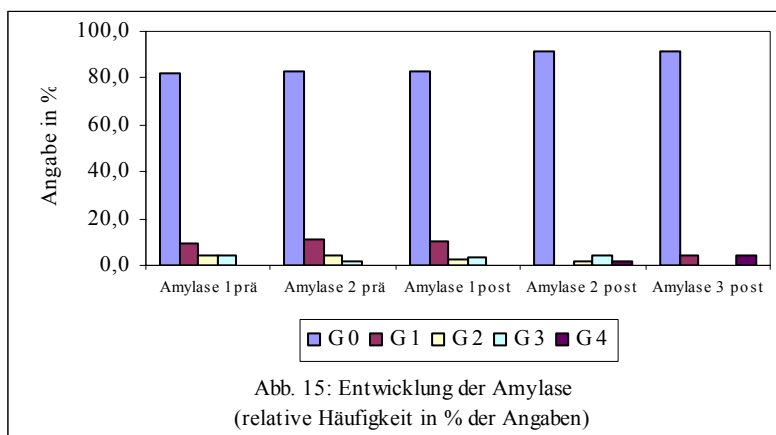
Leukozyten	G-4		G-3		G-2		G-1		G0		G1		G2		G3		G4		
n * 1000	> 30		> 20 - ≤ 30		> 15 - ≤ 20		> 10 - ≤ 15		≥ 5 - ≤ 10		< 5 - 3		≥ 2 - < 3		≥ 1 - < 2		< 1		
	G-4	G-3	G-2	G-1	G0	G1	G2	G3	G4	G-4	G-3	G-2	G-1	G0	G1	G2	G3	G4	
Blutentnahme	absolute Häufigkeit									relative Häufigkeit in % der Angaben									
1 prä TACE	0	0	1	1	22	1	0	0	0	0,0	0,0	4,0	4,0	88,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2 prä TACE	0	0	0	9	101	12	3	0	0	0,0	0,0	0,0	7,2	80,8	9,6	2,4	0,0	0,0	0,0
1 post TACE	1	0	2	37	71	11	2	0	0	0,8	0,0	1,6	29,8	57,3	8,9	1,6	0,0	0,0	0,0
2 post TACE	1	0	4	19	28	5	2	1	0	1,7	0,0	6,7	31,7	46,6	8,3	3,3	1,7	0,0	0,0
3 post TACE	0	0	1	5	18	2	2	1	0	0,0	0,0	3,4	17,3	62,1	6,9	6,9	3,4	0,0	0,0



Die Amylase konnte 93mal vor und nach Intervention verglichen werden; 77 Fälle (82,8 % der Angaben) davon ergaben keine Änderung der Größenordnung. In 8 Fällen stieg die Amylase postinterventionell: 5mal (5,4 %) um eine Gradeinteilung, einmal (1,1 %) um zwei und zweimal (2,1 %) um drei Grade. In weiteren 8 Fällen fiel die Amylasekonzentration nach der Behandlung: 6mal (6,4 %) um eine Gradeinteilung und je einmal (je 1,1 %) um 2 bzw. 3 Grade. Im postinterventionellen Verlauf nahm die Anzahl der Amylasewerte im Referenzbereich zu, der Anteil erhöhter Amylasewerte war rückläufig. (Tabelle 20, Abb. 15)

Tabelle 20: Entwicklung der Amylase

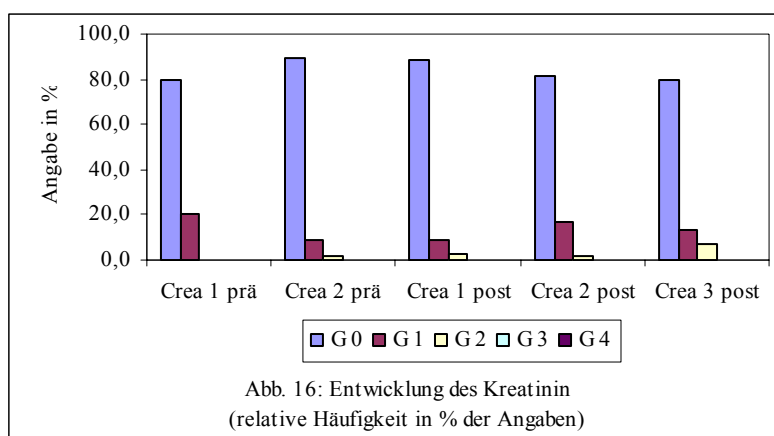
Amylase	G0		G1		G2		G3		G4	
U / L	6 - 34 (alt)		> 34 - 51		> 51 - 68		> 68 - 170		> 170	
	28 - 100 (neu)		> 100 - 150		> 150 - 200		> 200 - 500		> 500	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	18	2	1	1	0	81,9	9,1	4,5	4,5	0,0
2 prä TACE	83	11	4	2	0	83,0	11,0	4,0	2,0	0,0
1 post TACE	89	11	3	4	0	83,2	10,3	2,8	3,7	0,0
2 post TACE	44	0	1	2	1	91,6	0,0	2,1	4,2	2,1
3 post TACE	22	1	0	0	1	91,6	4,2	0,0	0,0	4,2



Die Kreatininwerte konnten 120mal prä- und postinterventionell gegenübergestellt werden. Nach 108 TACE (90,0 % der Angaben) blieb das Kreatinin größenkonstant, 4mal (3,3 %) nahmen die Werte um eine Einteilungsstufe ab, 7mal (5,9 %) um eine Stufe zu und 1mal (0,8 %) um zwei Stufen. Im Verlauf war ein leichter Anstieg des Kreatinin zu beobachten: Der Anteil im Referenzbereich nahm leicht ab, die leichte Kreatininerhöhungen (bis 1,65 bzw. 3,3 mg/dl, G1 und G2) nahmen entsprechend zu. Stärkere Kreatininanstiege traten nicht auf. (Tabelle 21, Abb. 16)

Tabelle 21: Entwicklung des Kreatinin

Kreatinin	G0		G1		G2		G3		G4	
mg / dl	0,5 - 1,1		> 1,1 - 1,65		> 1,65 - 3,3		> 3,3 - 6,6		> 6,6	
	G0	G1	G2	G3	G4	G0	G1	G2	G3	G4
Blutentnahme	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % der Angaben				
1 prä TACE	20	5	0	0	0	80,0	20,0	0,0	0,0	0,0
2 prä TACE	111	11	2	0	0	89,5	8,9	1,6	0,0	0,0
1 post TACE	107	11	3	0	0	88,4	9,1	2,5	0,0	0,0
2 post TACE	49	10	1	0	0	81,6	16,7	1,7	0,0	0,0
3 post TACE	24	4	2	0	0	80,0	13,3	6,7	0,0	0,0



4.4 Nebenwirkungen und Beschwerden

Um die Nebenwirkungen und Beeinträchtigung unserer Patienten nach der zytostatischen Therapie zu erfassen, wurde postinterventionell nach dem Auftreten von Beschwerden gesucht.

Das Zytostatikum Doxorubicin kann kardiotoxische Nebenwirkungen, am häufigsten Herzrhythmusstörungen, auslösen. In unserer Abteilung wurden nach Chemoembolisation bei keinem Patienten neu aufgetretene **Herzrhythmusstörungen** beobachtet. Ein Patient erhielt zwei Jahre nach der ersten TACE eine ACVB-Operation.

Zwei Patienten beschrieben nach der Behandlung eine vorher nicht gekannte **Müdigkeit**. Eine Patientin wurde vor ihrer 4. Behandlung als schläfrig beschrieben, was in der

Auswertung als Müdigkeit Grad 4 eingestuft wurde. Sie verstarb am ersten postinterventionellen Tag.

Vor 43 Therapiesitzungen gaben unsere Patienten an, **Körpergewicht** verloren zu haben. Die Ausprägung war unterschiedlich: 15 Fälle entsprachen Grad 0, 9mal Grad 1 und 8mal Grad 2; in 11 Fällen konnte keine Einteilung vorgenommen werden. Kein Patient berichtete über vermehrten Gewichtsverlust nach der Therapie.

3 Patienten fiel im Verlauf ihrer Erkrankung ein für sie vermehrter **Haarausfall** auf: Jeweils ein Patient berichtete über Haarausfall Grad 2 vor TACE bzw. Gx post TACE. Ein Patient über Haarausfall Grad 1 vor der 2. und 6. TACE, Gx vor der 5. TACE, sowie Grad 1 nach der 3. und 6. TACE. Zusammenfassend ergaben sich für die Alopezie vor TACE je einmal G2 und Gx sowie zweimal G1, nach TACE einmal Gx und zweimal G1.

Eine rezidivierende **Diarrhoe** war bei einem Patienten vor Therapiebeginn in unserer Abteilung bekannt. Ein weiterer Patient klagte über Diarrhoe nach der zweiten Embolisationsbehandlung. Als Ursache konnten Salmonellen der Serogruppe D identifiziert werden.

Ulcera ventriculi et duodeni wurden vor den Behandlungen bei 7 unserer Patienten beschrieben. Bei einem dieser Patienten ist eine Verschlechterung des Befundes nicht sicher auszuschließen, in der nächsten Kontrolluntersuchung zeigte sich das Ulcus in Ausheilung. Bei einem Patienten wurden nach TACE oberflächliche Ulcera im Bulbus duodeni (Grad 2) beschrieben.

Chronische Gastritiden waren bei 11 Patienten vor den Therapiesitzungen bekannt. Nach TACE traten bei keinem Patienten Befundverschlechterungen auf. Bei 2 weiteren Patienten waren erst nach TACE Entzündungen der Magenschleimhaut beschrieben. Für nach TACE neu aufgetretene **Colitiden** gab es keinen Hinweis. Ein Patient litt bereits vor der Behandlung an einer Colitis. Im Verlauf traten keine vermehrten Beschwerden auf.

Blutungskomplikationen waren bei einem unserer Patienten aufgetreten. Bei vorbestehenden Ösophagusvarizen Grad 2 traten 4 Tage nach TACE Blutungen auf, die sklerosiert wurden. 7 Tage nach Embolisation konnte der Patient aus der stationären Behandlung entlassen werden. Bei 3 Patienten waren **Thrombosen** vor Therapiebeginn be-

kannt: Ein Patient hatte eine Pfortaderthrombose, ein Patient eine Thrombose der Vena cava mit Lungenembolie. Im Verlauf sind keine Thrombosen neu aufgetreten.

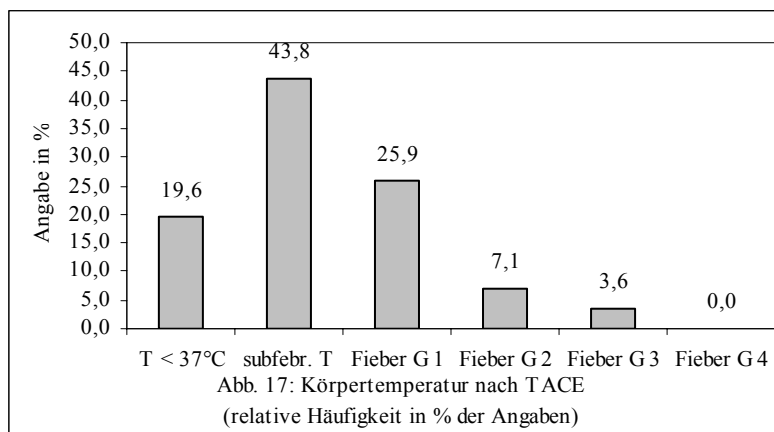
4.5 Postembolisierungssyndrom

Zum Postembolisierungssyndrom gehören Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, das Auftreten von Pleuraergüssen und ein Anstieg der Körpertemperatur oder der Transaminasen GOT und GPT.

Davon am häufigsten war ein leichter Anstieg der Körpertemperatur: Nach 49 Behandlungen hatten unsere Patienten subfebrile Temperaturen bis 38°C und nach 29 Sitzungen leichtes Fieber bis 39°C, entsprechend 43,8 % bzw. 25,9 % der Angaben. Höhere Temperaturen traten in wenigen Fällen auf: Fieber Grad 2 (39,1 - 40,0°C) nach 8 Behandlungen, Fieber Grad 3 (> 40,0°C für < 24h) nach 4 Behandlungen. (Tabelle 22, Abb. 17)

Tabelle 22: Körpertemperatur nach TACE

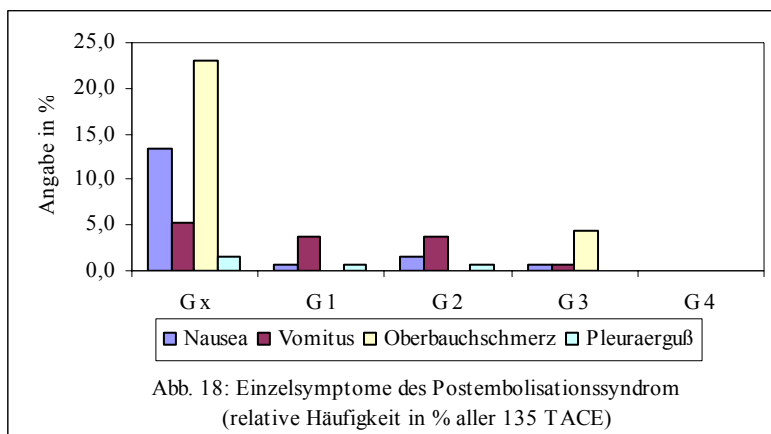
Temperatur	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in % der Angaben
T < 37°C	22	19,6
subfebrile T	49	43,8
Fieber G1	29	25,9
Fieber G2	8	7,1
Fieber G3	4	3,6
Fieber G4	0	0



Oberbauchschmerzen traten nach insgesamt 27,4 % der Embolisationssitzungen auf, Nausea et Vomitus nach 16,2 % bzw. 13,3 % der Sitzungen. Pleuraergüsse entstanden nach 4 Interventionssitzungen (2,9 %). Schwerste Verläufe entsprechend Grad 4 zeigten sich bei keinem Einzelsymptom des Postembolisationssyndroms. (Tabelle 23, Abb. 18)

Tabelle 23: Einzelsymptome des Postembolisationssyndrom

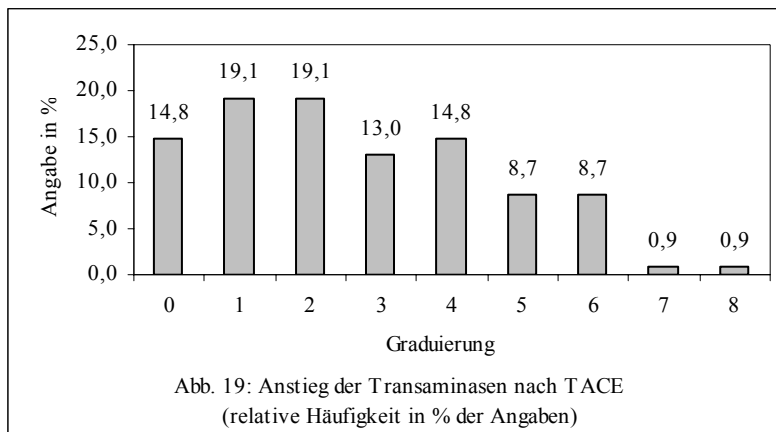
	Gx	G1	G2	G3	G4	Gx	G1	G2	G3	G4
Symptom	absolute Häufigkeit					relative Häufigkeit in % aller 135 TACE				
Nausea	18	1	2	1	0	13,3	0,7	1,5	0,7	0
Vomitus	7	5	5	1	0	5,2	3,7	3,7	0,7	0
Oberbauchschmerz	31	0	0	6	0	23,0	0	0	4,4	0
Pleuraerguß	2	1	1	0	0	1,5	0,7	0,7	0	0



Der Anstieg der Transaminasen GOT und GPT wurde mit Hilfe einer Graduierung erfasst. Ein Abfall der Transaminasen oder keine Änderung wurden mit 0 gewertet. Bei 115 Embolisationen konnte eine Graduierung ermittelt werden. Bei 14,8 % dieser Embolisationen sind die Transaminasen nicht gestiegen, bei jeweils 19,1 % um insgesamt 1 oder 2 Grad. Mittlere Anstiege von GOT und GPT um zusammen 3 und 4 Grade wurden bei 13,0 % bzw. 14,8 % beobachtet; bei jeweils 8,7 % wurden höhere Änderungen um 5 oder 6 Grade erfasst. Hochgradige Transaminasenerhöhungen um 7 und 8 Grade waren bei jeweils einem Patienten (0,9 %) zu verzeichnen. (Tabelle 24, Abb. 19)

Tabelle 24: Anstieg der Transaminasen nach TACE

Graduierung	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit in % der Angaben
0	17	14,8
1	22	19,1
2	22	19,1
3	15	13,0
4	17	14,8
5	10	8,7
6	10	8,7
7	1	0,9
8	1	0,9



4.6 Komplikationen

Bei 7 unserer Patienten sind im Rahmen der transarteriellen Chemoembolisation Komplikationen aufgetreten.

Ein Patient entwickelte einen **Abszess** mit Staphylokokkensepsis. Gleichzeitig litt er an einer Diarrhoe, für die als Ursache Salmonellen der Serogruppe D identifiziert werden konnten. Er konnte 41 Tage post interventionem aus der stationären Behandlung entlassen werden.

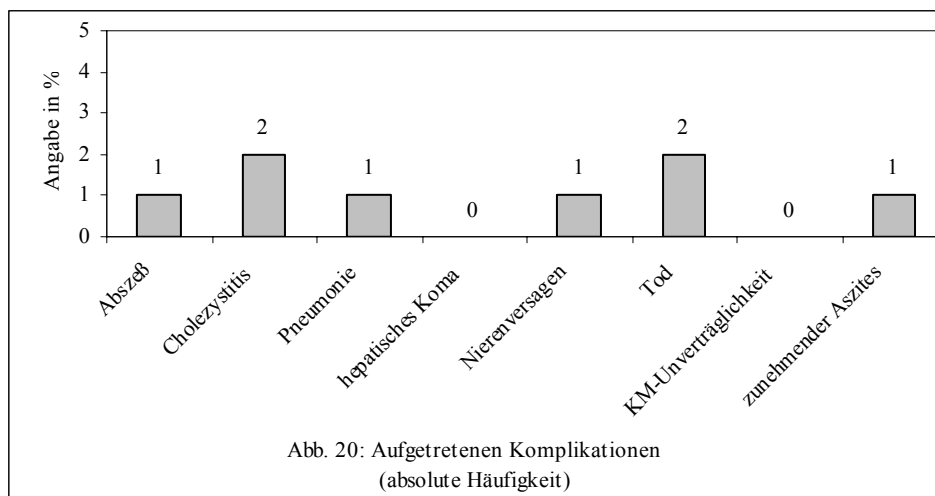
2 Patienten entwickelten nach TACE eine **Cholezystitis**. In beiden Fällen war keine Fehlembolisation in die Gallenblase nachweisbar.

Bei einem Patienten bildete sich nach TACE ohne Nachweis einer entsprechenden Fehlembolisation eine **Pneumonie** aus. Er konnte 3 Tage nach TACE nach Hause entlassen werden.

Ein weiterer Patient fiel im Verlauf der Behandlung mit deutlich zunehmendem und punktionspflichtigem **Aszites** auf.

Zwei Patienten **verstarben** wenige Tage nach TACE; ein vor der TACE moribunder Patient verstarb am ersten postinterventionellen Tag im Multiorganversagen. Im diesem Fall wurden Embolisatverschleppungen in Pleura / Lunge, Colon, Niere und Gehirn beobachtet. Der Patient fiel vor TACE durch einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand auf und war als schläfrig beschrieben worden. Der zweite Patient verstarb am 3. Tag nach TACE. Ihm wurde vor TACE ein Karnofsky-Index von 40 % zugeordnet.

Kontrastmittelunverträglichkeiten oder hepatisches Koma traten nicht auf. (Abb. 20)

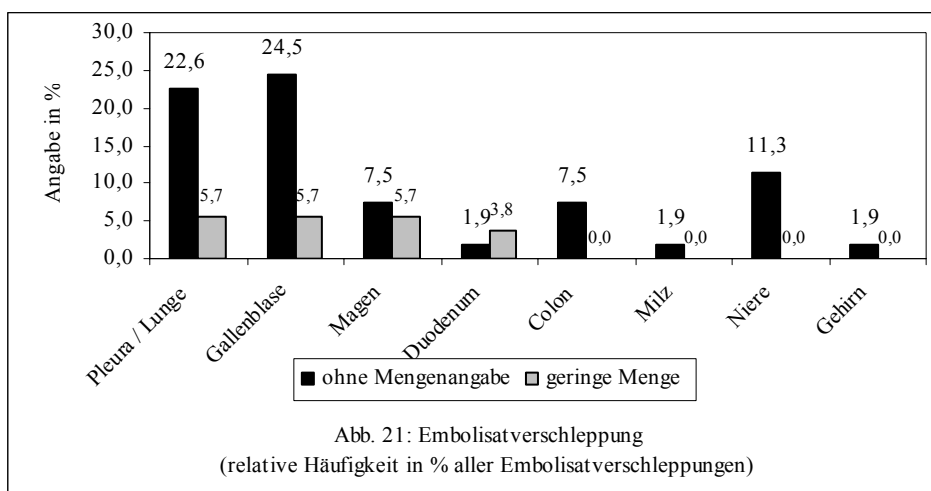


4.7 Embolisatverschleppung

Da fast alle Patienten durch eine native Computertomographie am ersten Tag nach der Intervention untersucht wurden, konnte exakt extrahepatisches Lipiodol erfasst werden. Dabei wurde Lipiodolverschleppung in geringen Mengen zum einen und ohne Mengenangaben zum anderen differenziert. Nach 104 durchgeführten Behandlungen (77 % aller 135 TACE) war kein extrahepatisches Embolisat nachweisbar. In fast 60 % der 53 Embolisatverschleppungen sind Pleura / Lunge oder Gallenblase betroffen, ein weiteres Viertel betrifft den Gastrointestinaltrakt: Magen, Duodenum oder Colon. In 11,3 % fand sich Embolisationsmaterial in der Niere, nach je einer Intervention waren die Milz oder das Gehirn betroffen. (Tabelle 25, Abb. 21)

Tabelle 25: Embolisatverschleppung

	ohne Mengenan- gabe	geringe Menge	ohne Mengenan- gabe	geringe Menge
Organ	absolute Häufigkeit		relative Häufigkeit in % aller Emboli- satverschleppungen	
Pleura / Lunge	12	3	22,6	5,7
Gallenblase	13	3	24,5	5,7
Magen	4	3	7,5	5,7
Duodenum	1	2	1,9	3,8
Colon	4	0	7,5	0
Milz	1	0	1,9	0
Niere	6	0	11,3	0
Gehirn	1	0	1,9	0



5 Diskussion

Die transarterielle Chemoembolisation ist eine minimal-invasive Methode, die bei der palliativen Behandlung von Lebertumoren angewandt wird, wenn operative Verfahren nicht mehr in Frage kommen. Die in einer Angiographie nachgewiesenen, den Tumor versorgenden Blutgefäße werden mit einem Embolisationsgemisch okkludiert. Die durch die Embolisation induzierte Tumorphoxie steigert die Wirkung der eingebrachten Zytostatika durch eine höhere lokale Dosis und die verlängerte Zeit ihrer Einwirkung. Ziel ist Nekrose der Tumorherde.

5.1 Verhalten des Tumors

Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz der TACE ist das Vorliegen eines hypervaskularisierten Tumors. [Steiner et al. 2000] Bei 74,5 % unserer ausgewerteten Interventionen war diese Voraussetzung erfüllt, in 11,7 % teilweise erfüllt und in 13,8 % fehlte die Hypervaskularisation der Tumorherde. Vergleichbar stellte sich die Speicherung des Embolisats dar: Gute Lipiodolaufnahme bei 73,6 %, befriedigende Aufnahme bei 21,7 % und schlechte Anreicherung bei 4,7 %. Für die Beobachtung des Größenverhaltens der Herde wurde in 57,1 % eine Verkleinerung erzielt und in 28,6 % die Konstanz der Herdgröße nachgewiesen; eine Progression trat in 14,3 % auf.

Vogl et al. konnten mittels repetitiven TACE-Sitzungen in 81 % der behandelten Läsionen eine hohe Embolisatbelegung erreichen. Weiter ergab sich im Rahmen der Palliation in 36 % der Läsionen eine Reduktion der Herdgröße, in 24 % ein Wachstumsstillstand und in 40 % eine Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit. Für die neoadjuvante TACE gelang in 70 % eine Größenreduktion. Die Embolisation wurde mit Lipiodol, Mitomycin C und Spherex durchgeführt. [Vogl et al. 2002] Damit ist der Anteil der hohen Embolisatbelegung statistisch nicht signifikant höher als in unserer Abteilung, jedoch scheint bei seinem Kollektiv der Anteil an Regressionen geringer zu sein.

Gattoni et al. führten wenigstens 3 TACE-Zyklen mittels Doxorubicin, Liopiodol und Spongostan durch. Sie erzielten in 80,4 % vollständige Tumornekrosen, in 19,4 % unveränderte Tumormuster. [Gattoni et al. 1998] An unserer Abteilung wurden ebenfalls

Doxorubicin und Lipiodol eingesetzt, des weiteren Embospheren bei 18 Embolisations-sitzungen und einmal Ivalon. Möglicherweise sind die etwas besseren Ergebnisse von Gattoni et al. durch den vermehrten Einsatz des Spongostan, und damit einer besseren Okklusion, bedingt. Ob mit einem breiteren Einsatz der Embospheren ähnliche Ergebnisse erzielt werden können, steht noch aus. Herber et al. haben auf die Verwendung okkludierender Partikel verzichtet, um bei einer hohen Behandlungsfrequenz keine frühzeitigen permanenten Gefäßverschlüsse zu provozieren und die Fortführung der Therapie zu gefährden. [Herber et al. 2007] Diese Ergebnisse bedürfen weiterer Untersuchungen, da sie von grundsätzlicher methodischer Bedeutung sind.

Ein besseres Ansprechen des Tumors ist für die dichte und periphere Embolisataufnahme im Vergleich zu knapper und fleckiger Aufnahme nachgewiesen. [Poyanli et al. 2001] Die Aufnahme des Embolisats ist morphologische Grundlage der Reaktion des Tumors. Patienten mit hoher und homogener Lipiodolaufnahme haben bessere Überlebensdaten. Patienten mit einer Tumorreduktion durch TACE zwischen 50 % und 100 % haben höhere Überlebensraten als Patienten mit einer Tumorreduktion unter 50 %. [Vogl et al. 2000] Die Reduktion des Tumordurchmessers mittels TACE kann für primär inoperable Tumore eine Chance für eine operative Tumorresektion schaffen [Fan et al. 1997] oder für eine ablativ Maßnahme mittels Thermotherapie. Dies lässt eine weitere Verbesserungsmöglichkeit der Ergebnisse vermuten: Ein strikterer Ausschluss hypovaskularisierter Herde von der TACE würde logischerweise die Ergebnisse für dieses interventionelle Verfahren verbessern, und die Gefahr von Nebenwirkungen und die Zahl der Non-responder senken.

5.2 Lebensqualität und Überlebenszeit der Patienten

5.2.1 Entwicklung des Karnofsky-Index im Verlauf

Die Lebensqualität ist für Patienten in der Palliativsituation von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund wurden in unserer Abteilung die Auswirkungen der Therapie analysiert. Um das Befinden und Änderungen bzw. Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Patienten durch die TACE zu erfassen, wurde der Karnofsky-Index vor und nach der Therapie bestimmt.

Die Mehrheit der Patienten (nach 86 TACE) musste nach TACE nicht schlechter klassifiziert werden als vor der Intervention.

Sowohl eine Verbesserung des Karnofsky-Index (nach 8 TACE) als auch eine geringe Verschlechterung (um 10 % nach 20 TACE) muss vorsichtig beurteilt werden. Zum einen wurden die Daten retrospektiv erhoben, zum anderen wurden für die Abschätzung des Karnofsky-Index die ärztlichen Anamnesebögen und die Eintragungen des Pflegepersonals in den Patientenkurven zu Hilfe genommen, da der Karnofsky-Index nicht in allen Fällen direkt angegeben war.

Einem Patienten wurde nach TACE ein Karnofsky-Index von 30 % zugeordnet. Der Ausgangswert konnte für diese TACE nicht ermittelt werden. Dieser Patient entwickelte einen Abszess mit Staphylokokkensepsis und litt an einer Diarrhoe durch Salmonellen der Serogruppe D. Er befand sich nach TACE insgesamt 41 Tage in stationärer Behandlung. Krankheitsbild und stationäre Behandlungsdauer sind in diesem Fall auf die Salmonellenerkrankung zurück zu führen.

Nach 8 Behandlungen verschlechterte sich der Karnofsky-Index um 20 - 50 %.

Eine Reduktion des Karnofsky-Index um 20 % wurde in 3 Fällen beobachtet. Ein Patient entwickelte eine Cholezystitis; eine Embolisatverschleppung in die Gallenblase konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Patient fühlte sich nach der 3. TACE im Vergleich zu den vorangegangenen Embolisierungen sehr schlapp; der 3. Patient erholte sich rasch und wurde ca. 4 Wochen später erneut embolisiert ohne Verschlechterung des Karnofsky-Index.

Ein deutlich zunehmender, punktionsbedürftiger Aszites führte bei einem Karnofsky-Index von 80 % vor TACE zu 50 % nach der Intervention.

Die zwei Patienten, die wenige Tage postinterventionell verstarben, wurden vor der Behandlung einem Karnofsky-Index von 40 % zugeordnet. Der Tod entspricht einem Karnofsky-Index von 0 %. Ein vor seiner vierten TACE moribunder Patient verstarb im Multiorganversagen, ein anderer verstarb am 3. Tag nach TACE bei Progression der bestehenden Leberinsuffizienz bzw. hepatorenalem Versagen.

Zweimal wurden Reduktionen des Karnofsky-Index um 50 % beschrieben: Einmal bei nach TACE auftretender Verwirrung und Gangunsicherheit ohne neurologisches Korre-

lat und einmal bei Ösophagusvarizenblutung bei vorbestehenden Varizen. Die Blutungsquelle wurde sklerosiert; der Patient konnte im Verlauf insgesamt 5mal embolisiert werden. Die weiteren Sitzungen verliefen komplikationslos. Beide Patienten konnten nach rascher Besserung des Allgemeinzustandes beschwerdefrei nach Hause entlassen werden. Sie zeigen, dass es sich um ein Risikokollektiv handelt.

Dies bedeutet wiederum, dass es in der Palliativsituation oft nicht möglich ist, eine Verschlechterung der Lebensqualität eindeutig auf eine Folge der Embolisationsbehandlung zurück zu führen. Im Hinblick auf die beiden Todesfälle, muss bei sehr weit fortgeschrittener Tumorerkrankung und stark reduziertem Allgemeinzustand die Indikation zur Behandlung überdacht und streng gestellt werden, auch wenn gerade mehrfach behandelte Patienten weitere Therapiesitzungen wünschen.

5.2.2 Dauer des stationären Aufenthalts

In einer Palliativsituation werden die Lebensqualität und die Entscheidung für eine mögliche Therapieoption auch durch die Dauer des stationären Aufenthalts im Rahmen der Anwendung beeinflusst. Die Vorbereitungen für die TACE wurden in unserer Abteilung so weit wie möglich ambulant durchgeführt. Post interventionem wurden die Patienten möglichst bald in die hausärztliche Betreuung entlassen. In etwa 3/5 der Fälle erfolgte die Entlassung nach 1 - 3 Tagen, in etwa 1/5 nach 4 - 5 Tagen. Die im Mittel $3,9 \pm 4,4$ Tage für den Krankenhausaufenthalt nach TACE sind mit den Werten in der Literatur vergleichbar. Livraghi ermittelte für die interventionelle Therapie des HCC - allerdings mittels PEI - pro Sitzung einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 3,5 Tagen. [Livraghi 1997] Zwei unserer Patienten wiesen vergleichsweise lange stationäre Aufenthalte mit 18 bzw. 41 Tagen auf: Einer unterzog sich im Rahmen seines Aufenthalts einer komplikationslosen Hemihepatektomie und Cholezystektomie, der andere entwickelte einen Abszess im Rahmen einer Salmonellose.

5.2.3 Kombination verschiedener Therapieoptionen

Die Therapie der einzelnen Tumorherde wird seit September 2000 entsprechend dem Würzburger Therapiekonzept (vgl. 2.5) durchgeführt. In unklaren Fällen wird in der interdisziplinären Tumorkonferenz erörtert, welche Therapieoption dem jeweiligen Patienten empfohlen werden kann. Primär sind die chirurgische Resektion und ggf. Trans-

plantation vorgesehen. Liegen Kontraindikationen für die kurativen Verfahren oder fortgeschrittene Tumorstadien vor, werden v. a. TACE und PEI ggf. als Kombinationstherapie empfohlen, später wurde auch die RFA mit einbezogen. Für die Kombinationstherapie aus TACE und PEI / RFA lassen die Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebenszeitfunktion Vorteile vermuten. In Einzelfällen wurde die TACE durch Kryoablation sowie verschiedene systemische Chemotherapien bei Metastasen, ansonsten durch Immunmodulation, ergänzt. Die geringen Fallzahlen lassen dafür jedoch noch keine allgemeinen Empfehlungen ableiten.

Die Ergebnisse detaillierterer Studien in der Literatur zeigen deutliche Vorteile für die Kombinationstherapie. Veltri et al. konnten vor Lebertransplantation mit der Kombination aus TACE und PEI im Vergleich zu alleiniger TACE bzw. PEI höhere Nekroseraten erzielen: Vollständige Nekrosen konnten in 100 % versus 24,1 % bzw. 80 % der jeweiligen Gruppe erreicht werden. [Veltri et al. 1998] Gerunda et al. zeigten, dass die Rezidivrate nach alleiniger Resektion höher ist als nach Resektion mit vorausgehender TACE: Innerhalb von 24 Monaten 59 % Rezidive versus 20 %, Gesamtrezidivrate 76 % versus 30 %. [Gerunda et al. 2000] Lokal destruierende Verfahren wie TACE, PEI oder RFA kommen auch zur Überbrückung der Wartezeit auf eine Lebertransplantation zur Anwendung. [Hillert und Rogiers 2000] Bei Tumoren, die auf TACE nicht ansprechen, wird an anderen Instituten auch die lokale Radiatio als Alternative angewandt. 66,7 % der Tumore sprachen auf die Radiatio an, ein Überlebensvorteil konnte nicht nachgewiesen werden [Seong et al. 2000], so dass dieses Verfahren fast keinen Stellenwert besitzt.

5.2.4 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde als Zeit von der Diagnosestellung bis zum Tod bzw. last seen des Patienten bestimmt. Unsere Patienten teilen sich auf zwei Gruppen auf: 35 unterzogen sich einer TACE-Monotherapie, 18 einer Kombinationstherapie aus TACE und PEI / RFA. Die Wahrscheinlichkeit 6, 12, 24 bzw. 36 Monate zu überleben war für die Patienten in der TACE mit PEI / RFA-Gruppe durchweg größer als in der TACE-Gruppe: 77,8 %, 66,7 %, 53,9 % und 46,2 % versus 68,2 %, 38,5 %, 32,6 % und 18,3 %.

Der Vergleich unserer Ergebnisse mit den Überlebensraten in der Literatur zeigt nahezu identische Resultate; die Überlebensraten nach Kaplan-Meier werden überwiegend

postinterventionell bestimmt. Die Überlebensraten für die Kombinationstherapie aus TACE und PEI liegen über denen für die TACE-Monotherapie sowie über denen für die PEI-Monotherapie. Für große, nichtresektable HCC stehen den 6, 12, 24, und 36 Monatsüberlebensraten von 77 %, 55 %, 39 % und 22 % Raten von 61 %, 21 %, 4 % und 4 % gegenüber. Die TACE wurde mit Epirubicin oder Carboplatin und Lipiodol sowie teilweise mit Embospheren durchgeführt. [Lubienski et al. 2004] Analog stellen sich die 1-, 3-, und 5- Jahresüberlebensraten für Tumore < 3 cm Durchmesser dar: In der TACE mit PEI-Gruppe 100 %, 80,8 % und 40,4 % versus 91,3 %, 65,9 % und 37,7 % für die Monotherapie mit PEI. Die TACE wurde mit Epirubicin, Lipiodol und Gelfoam durchgeführt. [Koda et al. 2001]

Weiteren Einfluss auf die Überlebenszeit haben der Tumortyp (nodulär versus infiltrativ), die Tumorgöße, das Child-Pugh-Stadium (A versus B) und der Vaskularisationsgrad. [Huppert et al. 2004] Eine hohe Lipiodolaufnahme bei der transarteriellen Chemoembolisation schlägt sich im Vergleich zu geringer Lipiodolaufnahme ebenfalls positiv in der mittleren Überlebenszeit nieder: 902 versus 513 Tage. [Vogl et al. 2000]

„Supportive care“ ist bezüglich der Überlebenszeit sowohl der Monotherapie mit TACE oder PEI als auch der Kombinationstherapie aus TACE und PEI unterlegen. In einer vergleichenden Studie lagen die medianen Überlebenszeiten bei 8 Monaten für die TACE-Gruppe, 18 für die PEI-Gruppe, 25 für die TACE und PEI-Gruppe und 2 Monaten für die Gruppe mit „supportive care“. [Allgaier et al. 1998]

Die Kombination von TACE und PEI / RFA ist eine effektive Behandlungsmethode für Lebertumore. Im Vergleich zur Monotherapie mit TACE kann sie das Überleben der Patienten eindeutig verbessern.

5.3 Entwicklung ausgewählter Laborparameter

5.3.1 Indikatoren der Leberzellschädigung

Zu den möglichen Indikatoren der Zellschädigung in der Leber zählen AP, GGT, GOT und GPT; AP und GGT sprechen auch für einen Aufstau der Gallenwege.

Die AP zeigte nur geringe Veränderungen. Sie ist in den Mitochondrien und im Zytoplasma lokalisiert. V. a. der mitochondriale Anteil tritt auf Grund der großen Widerstandskraft dieser Zellorganellen erst bei schweren Schädigungen ins Plasma über.

Die Werte der GGT unterliegen in den beiden Blutproben vor TACE großen Schwankungen. Würde man die Ergebnisse der beiden Blutproben zusammenfassen ergäbe sich eine ähnliche Aufteilung, wie in den ersten Blutproben nach TACE. Dies würde der geringen Änderung der Werte für die GGT im individuellen Vergleich der letzten Laborwerte vor und der ersten nach TACE entsprechen: Keine Änderung bei 87,5 % der Angaben. Betrachtet man die Summe der jeweils vorliegenden Proben, so muss vermutet werden, dass die GGT jeweils nur in einer der beiden Blutproben vor TACE bestimmt wurde. In der dritten Laborkontrolle postinterventionell lag keine Blutprobe im Referenzbereich, der Anteil der gestiegenen GGT-Werte hat entsprechend zugenommen. Dies deutet entweder darauf hin, dass die membrangebundene GGT sehr empfindlich ist und sich zuletzt normalisiert oder es befinden sich zum Zeitpunkt der 3. Laborkontrolle nach TACE nur noch Patienten mit erhöhten Laborwerten in stationärer Behandlung. Die GGT-Werte der bereits entlassenen und beschwerdefreien Patienten könnten möglicherweise den Anteil der Werte im Referenzbereich bilden. Bei einer Halbwertszeit von 3-4 Tagen und einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 3,9 Tagen nach TACE ist der Durchschnittspatient bis zur möglichen Normalisierung der Laborwerte bereits nach Hause entlassen.

Beim Vergleich der GOT-Werte vor und nach TACE wurde bei 75,9 % der Angaben ein Anstieg unterschiedlicher Ausprägung festgestellt, der dem Untergang von embolisiertem gesunden Lebergewebe entspricht. Im Verlauf nimmt der Anteil der GOT-Bestimmungen im Referenzbereich wieder stetig zu. Die GOT ist sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytoplasma lokalisiert. Eine zunehmende Normalisierung im Verlauf unserer Beobachtungszeit ist bei einer Halbwertszeit von 17 ± 5 Stunden realistisch.

Die GPT verhält sich ähnlich wie die GOT. Beim Vergleich der Werte vor und nach TACE zeigte sich bei insgesamt 64,4 % der Angaben ein Anstieg. Im Verlauf nehmen die GPT-Werte erst weiter zu und sind dann wieder rückläufig. Die GPT ist im Zytoplasma lokalisiert und tritt bereits bei kleinen Leberzellverletzungen ins Plasma über.

Die Halbwertszeit von 47 ± 10 Stunden erklärt die im Vergleich zur GOT langsamere Normalisierung. [Bauer 1981]

5.3.2 Indikatoren der Lebersyntheseleistung

Albumin und Cholinesterase spiegeln die Syntheseleistung der Leber wider. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sinkt - als Folge der Zellschädigung - die Syntheseleistung der Leber kontinuierlich.

Im individuellen Vergleich vor und nach TACE zeigen sowohl die Plasmawerte für Albumin als auch die für die Cholinesterase nur geringe Änderungen: Leicht gesunkene Werte in insgesamt 15,7 % der Angaben für Albumin und 20,0 % der Angaben für die Cholinesterase. Dies spricht für eine gute Embolisation, da das gesunde Lebergewebe weitgehend geschont wurde. Im Verlauf sank die Albuminkonzentration stetig, auch für die Cholinesterase lag ein zunehmender Anteil der Proben unter dem Referenzbereich. Dies lässt analoge Vermutungen zu wie für die GGT: Die Werte der bereits entlassenen und beschwerdefreien Patienten könnten möglicherweise den Anteil der Werte im Referenzbereich bilden. Für die Cholinesterase werden bei einer Halbwertszeit von ungefähr 10 Tagen und einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 3,9 Tagen nach TACE Laborveränderungen bei vielen Patienten nicht mehr erfasst. [Bauer 1981] Herber et al. konnten bei der Mehrzahl ihrer Patienten unter der Behandlung eine Verschlechterung der Leberfunktion mit Reduktion der Cholinesterase, des Quickwertes und einem Abfall des Serumproteins beobachten. Im Vergleich zu anderen Arbeiten fand sich keine erhöhte Frequenz an Todesfällen, die durch eine Leberinsuffizienz bedingt waren. [Herber et al. 2007]

5.3.3 Weitere Laborparameter

An weiteren Laborparametern wurden Hämoglobinwert, Leukozytenzahl, Amylase und Kreatininwert beobachtet.

Der Vergleich vor und nach TACE liefert für den Hämoglobinwert nur geringe Änderungen; im Verlauf nahm der Hämoglobinwert leicht ab, schwere Anämien ($Hb < 8,0$ g/dl) waren selten.

Die Zahl der Leukozyten ist in 32,1 % der Angaben nach TACE gestiegen. Im weiteren Verlauf nahm der Anteil der gestiegenen Werte erst zu, dann wieder ab, was einer Normalisierung entspricht. Hier dürfte die TACE als Stressauslöser eine ausreichende Erklärung sein.

Die Bestimmung der Amylase ergab in 82,8 % der Angaben nach TACE keine Änderung der Gradeinteilung. Im Verlauf war der Anteil erhöhter Werte rückläufig, entsprechend stieg der Anteil der Werte innerhalb des Referenzbereichs. Diese Werte sind als begleitende Reaktion auf die TACE und nicht im Sinn einer Pankreatitis zu verstehen.

Die Kreatininwerte blieben in 90 % der Angaben nach TACE größenkonstant. Im Verlauf wurde ein leichter Anstieg beobachtet, was mit dem Einsatz von Röntgenkontrastmittel während der Intervention erklärt werden kann. Stärkere Anstiege des Kreatininwerts und damit größere Einschränkungen der Nierenfunktion blieben aus. In einem Fall wurde bei einem geringen Kreatininanstieg ein hepatorenales Syndrom diskutiert.

Für alle Laborparameter gilt: Am aussagekräftigsten ist der Vergleich der letzten Laborwerte vor TACE mit den ersten nach TACE, da diese Werte für jeden Patienten und jede Interventionssitzung individuell bestimmt wurden. Auch die Zeitabstände dieser Blutproben zur Embolisationsbehandlung sind für alle Interventionen gleich.

Caturelli et al. zeigten, dass die TACE bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A oder B keine Langzeitverschlechterung der Leberfunktion auslöst. [Caturelli et al. 2000]

5.4 Nebenwirkungen und Beschwerden

Neben dem meist auftretenden Postembolisationssyndrom mit Übelkeit und Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Pleuraerguss, subfebrilen Temperaturen und einem Anstieg der Transaminasen können bei zytostatischen Therapien erhebliche Nebenwirkungen und Beschwerden auftreten.

So konnten nach 11 von 135 Chemoembolisationen (8,1 %) bei unseren Patienten Nebenwirkungen außerhalb des Postembolisationssyndroms beobachtet werden. Eine Zuordnung zu einem konkreten Ausprägungsgrad war bei retrospektivem Studiendesign nur teilweise oder nur subjektiv möglich. Nach 2 Sitzungen (1,5 %) war eine für den

jeweiligen Patienten neue Müdigkeit aufgetreten, in 3 Fällen ein vermehrter Haarausfall (2,2 %; 2mal Grad 1, 1mal Grad x). Einmal ist eine Diarrhoe durch Salmonellen der Serogruppe D aufgetreten, die einen verlängerten stationären Aufenthalt nach sich zog und zunächst nichts mit der Chemotherapie zu tun hatte. In einem Fall wurden post TACE oberflächliche Ulcera im Bulbus duodeni (Grad 2) beschrieben bzw. war eine Verschlechterung bestehender Ulcera ventriculi et duodeni nicht sicher auszuschließen, zweimal wurde eine Gastritis beschrieben. In einem Fall (0,7 %) kam es nach TACE zu einer Blutung aus vorbestehenden Ösophagusvarizen, die sklerosiert werden mussten.

Auf Beschwerden nach einer TACE wird in der Literatur nicht bzw. nicht ausführlich eingegangen. Eine strikte Trennung zwischen Nebenwirkungen / Beschwerden und Komplikationen nach TACE ist oft schwierig. Sie sind passager und bilden sich meist innerhalb kurzer Zeit zurück. [Lopez et al. 1997] Chan et al. berichteten in einem case report von einer Gallengangsverengung nach Kombinationstherapie mit TACE und PEI, die mittels ERCP mit einem Stent versorgt werden musste. [Chan et al. 1999] In einer weiteren Studie wurde als mögliche Nebenwirkung eine Arteriitis mit resultierenden Stenosen oder Gefäßverschlüssen nach TACE beschrieben. [Belli et al. 1997] Bei Llado et al. traten bei 3 von 143 mit TACE behandelten Patienten gastrointestinale Blutungen auf. [Llado et al. 2000]

Wie mit der Erfassung des Karnofsky-Index, der Hospitalisationsdauer, den Laborwerten und der Befindlichkeit unserer Patienten bewiesen wurde, stellt die transarterielle Chemoembolisation ein relativ sicheres Verfahren zur palliativen Therapie von Lebertumoren dar.

5.5 Postembolisationssyndrom

Im Rahmen des Postembolisationssyndroms sind bei unseren Patienten am häufigsten (nach 98 TACE) Transaminasenanstiege in unterschiedlicher Ausprägung aufgetreten. Subfebrile Temperaturen bis 38°C wurden nach 49 TACE beobachtet, leichtes Fieber bis 39°C nach 29 Sitzungen und höhere Körpertemperaturen nach insgesamt 12 Sitzungen. Nach 37 Embolisationen klagten die Patienten über Oberbauchschmerzen. Übelkeit und Erbrechen traten seltener auf, nach 22 bzw. 18 Behandlungen; Pleuraergüsse 4mal.

In keinem Fall erforderte die Ausprägung des Postembolisationssyndroms intensivmedizinische Maßnahmen.

Gattoni et al. fanden heraus, dass Bauchschmerzen und Fieber und damit das Postembolisationssyndrom die häufigsten Komplikationen nach TACE sind. Sie beschreiben die Symptomatik als mild und vorübergehend, am ausgeprägtesten nach der ersten Chemoembolisation. [Gattoni et al. 1998] Auch in der Studie von Rose et al. war das vorübergehende Postembolisationssyndrom mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Fieber die häufigste „Komplikation“ nach TACE. [Rose et al. 1999] Nach Lubienski et al. tritt das Postembolisationssyndrom nach TACE-Monotherapie und bei Patienten, die sowohl mit TACE also auch PEI behandelt werden mit gleicher Häufigkeit auf (jeweils ca. 60 % der Patienten). [Lubienski et al. 2004]

5.6 Komplikationen

Schwere Komplikationen nach TACE sind selten und traten bei 7 unserer Patienten (13 %) auf: Ein Abszess mit Staphylokokkensepsis, eine Pneumonie, eine Zunahme des Aszites, zwei Cholezystitiden und zwei Todesfälle.

Weder die Cholezystitiden noch der zunehmende Aszites oder die Pneumonie waren mit Embolisatverschleppungen verbunden und somit nur indirekt durch die TACE bedingt. Der Aszites musste punktiert werden und der Patient mit der Pneumonie konnte 3 Tage nach TACE aus der stationären Behandlung entlassen werden. Eine der Cholezystitiden war nach wenigen Tagen rückläufig, die andere war mit einer Reduktion des Karnofsky-Index von 60 % auf 40 % verbunden; der Patient musste 12 Tage in stationärer Behandlung bleiben. Der Patient mit der Staphylokokkensepsis litt zugleich an einer Salmonellose; beides zusammen führte zu einem erheblich verlängerten Krankenhausaufenthalt von 41 Tagen. Ein Patient verstarb am Tag nach TACE im Multiorganversagen. Er war vor TACE bereits moribund und schläfrig. Bei ihm konnten multiple Embolisatverschleppungen nachgewiesen werden; betroffen waren Pleura, Lunge, Colon, Niere und Gehirn. Hier muss es während der Embolisation zu neu aufgetretenen arteriovenösen Verbindungen gekommen sein, die initial nicht vorlagen. Ein weiterer Patient verstarb am 3. Tag nach TACE bei Progression der bestehenden Leberinsuffizienz bzw. hepatorenalem Versagen. Beiden Patienten wurde vor der Behandlung ein Karnofsky-

Index von 40 % zugeordnet. Retrospektiv ist diese Zuordnung möglicherweise sogar zu gut für den Zustand der Patienten gewesen. Beide Fälle weisen darauf hin, dass bei stark reduziertem Allgemeinzustand die Indikation zur Behandlung aus rein ethischen Gründen gestellt worden war.

Der initiale Nachweis von Aszites hat sich als unabhängiger Prognosefaktor erwiesen. Das mittlere Überleben betrug bei initialem Aszitesnachweis 16,7 Monate versus 25,4 Monate bei fehlendem Aszitesnachweis. [Herber et al. 2007]

Während sich in einer Studie von Lopez et al. Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert vor TACE zurückbildeten [Lopez et al. 1997] traten in anderen Studien mit unseren Ergebnissen vergleichbare Komplikationen auf. Llado et al. führten jeweils 1-3 transarterielle Chemoembolisationen bei 143 Patienten durch. Sie verwendeten als Embolisat eine Mischung aus Lipiodol und Doxorubicin, teilweise gefolgt von Gelatineschwammteilchen. Ein Patient entwickelte eine Cholezystitis, einer ein akutes Nierenversagen. Bei 6 weiteren Patienten trat ein akutes Leberversagen auf, zwei Patienten sind daran verstorben. [Llado et al. 2000]

Nachdem auch Gattoni et al. bei 3 von 184 Patienten asymptomatische Lipiodolcholezystitiden nach TACE beschreiben [Gattoni et al. 1998], lässt dies vermuten, dass möglicherweise ein Teil v. a. der asymptomatisch verlaufenden Komplikationen unbemerkt bleibt.

In einer weiteren Studie sind nach TACE mit Adriamycin (= Doxorubicin) und Lipiodol mehrfach Hyperglykämien unterschiedlicher Ausprägung bis zum hyperosmolaren diabetischen Koma aufgetreten. Eine Beeinträchtigung des Pankreas konnte nicht nachgewiesen werden. [Farinati et al. 1996] Entsprechendes war bei unseren Patienten nicht aufgetreten, bei Verschlechterung des klinischen Zustands eines Patienten nach Behandlung mit Zytostatika müssen allerdings auch seltene Komplikationen berücksichtigt werden.

5.7 Embolisatverschleppung

Da bei unseren Patienten postinterventionell ein natives CT des Abdomen durchgeführt wurde, konnte eine mögliche Embolisatverschleppung durch neu aufgetretene Kollaterale exakt erfasst werden. Nach 77 % aller in unserer Abteilung durchgeführten TACE

konnte kein extrahepatisches Embolisat nachgewiesen werden. Von Embolisatverschleppungen waren v. a. die Gallenblase und die Pleura bzw. die Lunge betroffen, ferner der Gastrointestinaltrakt, die Nieren und als Einzelfall die Milz und das Gehirn.

Extrahepatisches Embolisat wird nur zum Teil über das arterielle Gefäßsystem in die jeweiligen Organe „verschleppt“. Wird das Embolisationsgemisch mit hohem Druck in die Arterien des Tumorknotens injiziert, kommt es zu einem Rückfluss, dem so genannten spill-over, in die A. hepatica propria oder auch A. hepatica communis. Dies sollte durch eine gepulste Durchleuchtung während der Embolisation verhindert oder erfasst werden. Embolisatverschleppungen in die Pleura, Lunge, Nieren, Colon oder das Gehirn erfolgen über sich neu ausbildende arteriovenöse Shunts. Atypische Gefäßverläufe mit Verschleppungen von Embolisat sind ebenfalls zu diskutieren.

Eine versehentliche Embolisation der Gallenblasen im Rahmen einer hepatischen Chemoembolisation wird mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Postembolisationssyndroms und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt in Verbindung gebracht. [Leung et al. 2001] In unserer Abteilung konnte dieses Phänomen nicht beobachtet werden. In Einzelfällen ist die Bildung von Fisteln z.B. zwischen Leber und Pleura beschrieben, die sehr schlecht zu behandeln sind. Die Fistel führt zur Invasion des HCC mit seinem nekrotischem Gewebe durch das Zwerchfell in die Pleura; sie verursacht eine biliäre Pleuritis und ist ursächlich für das respiratorische Versagen und eine hohe Letalität. [Ichikawa et al. 1997]

Bei einem unserer beiden unmittelbar postinterventionell nach TACE verstorbenen Patienten waren schwerwiegende Komplikationen zusammen mit Embolisatverschleppungen aufgetreten. Bei ihm konnte Lipiodol in Pleura, Lunge, Colon, Niere und Gehirn nachgewiesen werden. Er war vor TACE bereits moribund und verstarb am ersten postinterventionellen Tag im Multiorganversagen. Die übrigen Lipiodolverschleppungen waren nicht mit Komplikationen verbunden.

5.8 Schlussfolgerung

Für die interventionelle Therapie von Lebertumoren und im speziellen für die transarterielle Chemoembolisation existieren viele verschiedene Therapieprotokolle in meist retrospektiven Studien. Die unterschiedlichen Rahmenbedingungen, neue Behand-

lungsmodalitäten und die Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten und der Medikamente schränken den Vergleich der Ergebnisse ein. Die Gesamtergebnisse scheinen allerdings nicht gravierend zu differieren. Die TACE stellt unter Beachtung der Kontraindikationen und der jeweiligen Situation des einzelnen Patienten eine sichere und effektive Methode für die palliative Therapie von Lebertumoren dar, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Auftretende Nebenwirkungen sind in der Regel vorübergehend, schwere Komplikationen und größere Einschränkungen der Lebensqualität treten nur in Einzelfällen auf und können bei richtiger Technik und Indikationsstellung häufig, aber nicht immer, vermieden werden.

6 Zusammenfassung

Die häufigsten malignen Lebertumore sind Metastasen extrahepatischer Primärtumore. Das HCC, ein primärer Lebertumor, ist weltweit eine der häufigsten Tumorerkrankungen. Die Therapie der Lebertumore stellt nach wie vor eine Herausforderung für alle beteiligten Disziplinen dar. Neue Therapieentwicklungen haben zu multimodalen Therapieansätzen geführt, die individuell für jeden einzelnen Patienten optimiert und modifiziert werden sollten.

An operativen Therapieoptionen stehen die chirurgische Resektion und die orthotope Lebertransplantation nach kompletter Hepatektomie zur Verfügung. Zu den interventionellen und systemischen Therapieansätzen gehören die transarterielle Chemoembolisation, die perkutane Ethanolinjektion, die Radiofrequenzablation, die Kryotherapie, die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie, die selektive interne Radiotherapie und die systemische Chemotherapie oder chemohormonelle Therapie. Neue Entwicklungen sollen zur Gentherapie führen. Die Universitätskliniken Würzburg verfügen über ein interdisziplinäres Therapiekonzept. Die TACE findet darin breite Anwendung.

Diese Studie aus der Abteilung für Röntgendiagnostik in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg ist ein Vergleich der eigenen Ergebnisse nach interventionellen Therapien von Lebertumoren, im Speziellen nach TACE, mit Daten der Literatur. Besonders berücksichtigt wurden die Auswirkungen auf die Lebensqualität und mögliche Komplikationen.

Von September 1994 bis April 2003 wurden die Lebertumore von 54 Patienten mit insgesamt 135 Chemoembolisationen behandelt. Als Embolisat wurde ein Gemisch aus Doxorubicin und Lipiodol verwendet; additiv wurden 18mal Embosphären und je einmal Adrenalin, Noradrenalin oder Ivalon zugemischt. Berücksichtigt wurden das Verhalten des Tumors, die Entwicklung des Karnofsky-Index, die Dauer des stationären Aufenthalts, die Kombination mit weiteren Therapieoptionen, die Überlebenszeit für die Monotherapie mit TACE und die Kombinationstherapie aus TACE und PEI / RFA, die Entwicklung ausgewählter Laborparameter, das Auftreten von Nebenwirkungen und

Beschwerden nach TACE, die Ausprägung des Postembolisierungssyndroms sowie aufgetretene Komplikationen und Embolisatverschleppungen.

Die TACE hat sich unter Beachtung ihrer Kontraindikationen und der jeweiligen Situation des einzelnen Patienten als sichere und effektive Methode für die palliative Therapie von Lebertumoren erwiesen. Sie führt zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, wobei sich die Kombination aus TACE und PEI / RFA der Monotherapie mit TACE überlegen darstellte. Die Wahrscheinlichkeit 6, 12, 24 bzw. 36 Monate zu überleben betrug in der TACE mit PEI / RFA-Gruppe 77,8 %, 66,7 %, 53,9 % und 46,2 % versus 68,2 %, 38,5 %, 32,6 % und 18,3 % in der Gruppe mit TACE Monotherapie. Auftretende Nebenwirkungen sind in der Regel vorübergehend, schwere Komplikationen und wesentliche Einschränkungen der Lebensqualität traten nur in Einzelfällen auf. Bei 94 Embolisierungen war der Karnofsky-Index konstant oder verbesserte sich, nach 20 Behandlungen trat eine geringe Verschlechterung um 10 % auf. Ausgeprägtere Reduktionen traten bei insgesamt 8 Behandlungen auf, entweder in Zusammenhang mit Komplikationen oder kurzfristig mit rascher Besserung des Allgemeinzustandes. Nebenwirkungen außerhalb des Postembolisierungssyndroms wurden nach 11 Chemoembolisierungen beobachtet; im Rahmen des Postembolisierungssyndroms war Fieber die häufigste Nebenwirkung. Schwere Komplikationen traten bei 7 Patienten auf: Ein Abszess mit Staphylokokkensepsis, eine Pneumonie, eine Zunahme des Aszites, zwei Cholezystitiden und zwei Todesfälle. Nicht alle Komplikationen waren direkt durch die TACE bedingt. Lediglich bei einem der verstorbenen Patienten waren die Komplikationen zusammen mit Embolisatverschleppungen aufgetreten.

Die Ergebnisse aus unserer Abteilung weisen eine gute Verträglichkeit der TACE für die Patienten nach und unterstreichen ihren Stellenwert in der Therapie primär inoperabler Lebertumore. Bei konsequenter Berücksichtigung der Kontraindikationen und bei richtiger Technik weist diese sequentiell einsetzbare Therapie eine geringe Komplikationsrate, eine kurze Hospitalisationszeit und eine geringe vorübergehende Minderung der Lebensqualität auf. Für fast alle Patienten ist eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichbar im Sinne einer lebenswerten Palliation und in Einzelfällen die Chance auf eine Resektion und Heilung.

Abstract

Background and aims: The therapy of livertumours is still a challenge for all involved disciplines. The clinics of the university of Würzburg are using an interdisciplinary therapy concept.

The following study from the department for x-ray diagnostics of the university of Würzburg is a comparison between our results of the interventional therapies of the livertumours especially using the TACE, with data from the literature. A special focus was made on the effects on the quality of life and possible complications.

Materials and methods: From September 1994 to April 2003 54 patients with livertumours were treated with in all 135 transarterial chemoembolizations (TACE). Certain aspects were evaluated, such as the reaction of the tumours, the development of the Karnofsky-index, the duration of the stationary treatments, the combination with additional therapies, the survival rate with a single therapy with TACE alone and with a combination therapy consisting of TACE and PEI / RFA, the development of chosen laboratory parameters, the occurrence of side effects and complaints after the use of the TACE therapy, the development of the postembolisations syndromes as well as accruing complications and embolisations protraction.

Results: The TACE has proven itself to be a safe and effective method for the palliative therapy of livertumours while considering the contraindications and the individual situations of the patients. The therapy leads a lengthening of the survival, whereas the combination of TACE and PEI / RFA has shown to be superior to the therapy consisting of TACE alone. Occurring side effects are usually only temporary, heavy complications and essential restrictions in the quality of life occurred only in isolated cases.

Conclusion: The results form our department prove a good tolerability of the TACE for patients and underline its place value in the therapy of primarily inoperable livertumour.

Literaturverzeichnis

Adam G., Keulers P., Günther R. W. (1996): Interstitielle Therapie von Lebertumoren. In: Günther R. W., Thelen M. (Hrsg.): Interventionelle Radiologie. 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 315-318

Allgaier HP., Deibert P., Olschewski M., Spamer C., Blum U., Gerok W., Blum HE. (1998): Survival benefit of patients with inoperable hepatocellular carcinoma treated by a combination of transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection - a single-center analysis including 132 patients. *Int-J-Cancer*. 1998 Dec 18; 79(6): 601-5

Ameis D. (2000): Ansätze zur Gentherapie des hepatozellulären Karzinoms. *Internist* 2000; 41: 208-212

Bauer R. (Hrsg., 1981): Leber. In: Repetitorium zum Gegenstandskatalog 2. Pathophysiologie. Pathobiochemie. 2.Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin, 104-131

Belli L., Magistretti G., Puricelli GP., Damiani G., Colombo E., Cornalba GP. (1997): Arteritis following intra-arterial chemotherapy for liver tumors. *Eur-Radiol*. 1997; 7(3): 323-6

Biersack H-J., Grünwald F., Risse J.H., Caselamm W.H., Strunk H., Gallkowski U. (2001): Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit Jod-131-Lipiodol: Eine nuklearmedizinische Alternative zu etablierten Therapieformen? *Dt Ärztebl* 2001; 98: A 2810-2815 [Heft 43]

Biselli M., Forti P., Mucci F., Foschi FG., Marsigli L., Caputo F., Ravaglia G., Bernardi M., Stefanini GF. (1997): Chemoembolization versus chemotherapy in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma and contrast uptake as prognostic factor. *J-Gerontol-A-Biol-Sci-Med-Sci*. 1997 Sep; 52(5): M305-9

Bowles BJ., Machi J., Limm WM., Severino R., Oishi AJ., Furumoto NL., Wong LL., Oishi RH. (2001): Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg*. 2001 Aug; 136(8): 864-9

- Brunken C., Steiner P., Rogiers X.** (2000): Die palliative Therapie des HCC. Perkutane Ethanolinjektion (PEI) und Kryotherapie. *Internist* 2000; 41: 205-207
- Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M., Vallisa D., Quaretti P., Rocca A.** (2001): Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol.* 2001; 11(6): 914-21
- Caselmann W. H., Blum H. E., Fleig W. E., Huppert P. E., Ramadori G., Schirrmacher P., Sauerbruch T.** (1999): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 353-365
- Caturelli E., Siena DA., Fusilli S., Villani MR., Schiavone G., Nardella M., Balzano S., Florio F.** (2000): Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study. *Radiology* 2000 Apr; 215(1): 123-8
- Cerwenka H., Bacher H., Mischinger H.-J.** (2006): Primary hepatoma - guidelines for interdisciplinary treatment. *European Surgery* 2006; 38 (2): 94-99
- Chan MK., Kwok PC., Chan SC., Lam TW., Lo KK., Lam CL.** (1999): Percutaneous ethanol injection as a possible curative treatment for malignant portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc-Intervent-Radiol.* 1999 Jul-Aug; 22(4): 326-8
- Curley SA., Izzo F., Ellis LM., Nicolas Vauthey J., Vallone P.** (2000): Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2000 Sep; 232(3): 381-91
- Di-Carlo V., Ferrari G., Castoldi R., De-Nardi P., Bergamo C., Taccagni G., Salvioni M., Angeli E., Venturini M., Del-Maschio A.** (1998): Pre-operative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1998 Nov-Dec; 45(24): 1950-4
- Dietrich C. G., Geier A., Tacke J., Gartung C., Matern S.** (2003): Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A 772-782 [Heft 12]

Di-Stasi M., Buscarini L., Livraghi T., Giorgio A., Salmi A., De-Sio I., Brunello F., Solmi L., Caturelli E., Magnolfi F., Caremani M., Filice C. (1997): Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand-J-Gastroenterol.* 1997 Nov; 32(11): 1168-73

Dohmen K., Shirahama M., Shigematsu H., Miyamoto Y., Torii Y., Irie K., Ishibashi H. (2001): Transcatheter arterial chemoembolization therapy combined with percutaneous ethanol injection for unresectable large hepatocellular carcinoma: an evaluation of the local therapeutic effect and survival rate. *Hepatogastroenterology* 2001 Sep-Oct; 48(41): 1409-15

Fan J., Yu Y., Wu Z. (1997): Liver resection after transcatheter hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma and curative effect analysis. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1997 Dec; 35(12): 710-2

Farinati F., De Maria N., Marafin C., Herszenyi L., Del Prato S., Rinaldi M., Perini L., Cardin R., Naccarato R. (1996): Unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis: survival, prognostic factors and unexpected side effects after transcatheter arterial chemoembolization. *Dig-Dis-Sci.* 1996 Dec; 41(12): 2332-9

Gattoni F., Cornalba G., Brambilla G., Dova S., Pompili G., Rampoldi A., Damiani G., Carnevali G., Uslenghi CM. (1998): Survival of 184 patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver treated with chemoembolization. A multicenter study. *Radiol-Med-Torino.* 1998 Apr; 95(4): 362-8

Gerunda GE., Neri D., Merenda R., Barbazza F., Zangrandi F., Meduri F., Bisello M., Valmasoni M., Gangemi A., Faccioli AM. (2000): Role of transarterial chemoembolization before liver resection for hepatocarcinoma. *Liver Transpl* 2000 Sep; 6(5): 619-26

Gross-Fengels W. (1996): Embolisation und Chemoembolisation der Leber. In: Günther R. W., Thelen M. (Hrsg.): *Interventionelle Radiologie.* 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 258-267

Helmberger T., Jakobs T., Hoffmann R., Bergmann-Köster C. (2006): Embolisation mit Yttrium90-Sphären. *Fortschr Röntgenstr* 2006; 178: S1 RK_207_3

Herber SC., Otto G., Woerns M., Moench C., Kanzler S., Junginger T., Schneider J., Schuchmann M., Kummer I., Manzl N., Düber C., Pitton MB. (2007): Sequentielle transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms (HCC) - Erfahrungsbericht eines einzelnen Zentrums über 5 Jahre. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 289-299

Hillert C., Rogiers X. (2000): Die kurative Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Resektion oder Transplantation? *Internist* 2000; 41: 191-197

Hoffmann RT., Jakobs TF., Trumm C., Helmberger T., Reiser M. (2008): Ist eine Radiofrequenzablation nach Downstaging mit selektiver interner Strahlentherapie (SIRT) wieder möglich? *Fortschr Röntgenstr* 2008; 180: S1 VO_221_4

Hohenberger W., Born G. (2001): Leber. In: Bruch H.-P., Trentz O. (Hrsg.): *Chirurgie*. 4.Auflage, Urban & Fischer, München Jena, 649-658

Huppert P.E., Lauchart W., Duda S.H., Torkler C., Kloska S.P., Weinlich M., Benda N., Pereira P., Claussen C.D. (2004): Chemoembolisation des hepatozellulären Karzinoms: Welche Faktoren bestimmen Therapieansprechen und Überleben? *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr N* 2004; 176: 375-385

Ichikawa T., Yamada T., Takagi H., Abe T., Ito H., Sakurai S., Nagamine T., Mori M. (1997): Transcatheter arterial embolization-induced bilious pleuritis in a patient with hepatocellular carcinoma. *J-Gastroenterol*. 1997 Jun; 32(3): 405-9

Ikeda M., Okada S., Ueno H., Okusaka T., Kuriyama H. (2001): Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 Jul; 31(7): 322-6

Jacobi V., Maataoui A., Khan M.F., Gurung J. (2006): Moderne Leberbildgebung - Ein Überblick. *Endosk heute* 2006; 19: 106-114

Junji Y., Shuichi O., Kazuaki S., Takushi O., Susumu Y., Hideki U., Tomoo K. (2003): Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: Comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy und surgical resection. *Hepatology* 2003; 34(4): 707-713

- Koda M., Murawaki Y., Mitsuda A., Oyama K., Okamoto K., Idobe Y., Suou T., Kawasaki H.** (2001): Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001 Sep15; 92(6): 1516-24
- Kruger A., Wojnowski L.** (2006): Kardiotoxizität von Anthrazyklinen - ein ungelöstes Problem. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(37): A 2393-7
- Layer G.** (1999): Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren. *Radiologe* 1999; 39: 750-755
- Leung D.A., Goin J.E., Sickles C., Raskay B.J., Soulen M.C.** (2001): Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001; 12: 321-326
- Lin DY., Lin SM., Liaw YF.** (1997): Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *J-Gastroenterol-Hepatol.* 1997 Oct; 12(9-10): S319-28
- Lin SM., Lin CJ., Lin CC., Hsu CW., Chen YC.** (2004): Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology* 2004 Dec; 127(6): 1714-1723
- Livraghi T.** (1997): Single-session alcohol administration for hepatocarcinoma. *Radiol-Med-Torino* 1997; Jul-Aug; 94(1-2): 14-8
- Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., de Sio I., Bolondi L., Pompili M., Brunello F., Lazzaroni S., Torzilli G.** (1995): Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108
- Livraghi T., Goldberg SN., Lazzaroni S., Meloni F., Solbiati L., Gazelle G.S.** (1999): Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology.* 1999 Mar; 210(3): 655-61
- Livraghi T., Goldberg SN., Lazzaroni S., Meloni F., Ierace T., Solbiati L., Gazelle G.S.** (2000): Hepatocellular Carcinoma: Radiofrequency Ablation of Medium and Large Lesions. *Radiology.* 2000; 214: 761-768

- Llado L., Virgili J., Figueras J., Valls C., Dominguez J., Rafecas A., Torras J., Fabregat J., Guardiola J., Jaurrieta E.** (2000): A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2000 Jan 1; 88(1): 50-7
- Llovet JM., Real MI., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J., Ayuso C., Sala M., Muchart J., Sola R., Rodes J., Bruix J., Barcelona Liver Cancer Group** (2002): Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 May 18; 359(9319): 1734-9
- Lopez RR Jr., Pan SH., Lois JF., McMonigle ME., Hoffmann AL., Sher LS., Lugo D., Makowka L.** (1997): Transarterial chemoembolization is a safe treatment for unresectable hepatic malignancies. *Am-Surg*. 1997 Oct; 63(10): 923-6
- Lubienski A., Bitsch R. G., Schemmer P., Grenacher L., Dux M., Kauffmann G. W.** (2004): Langzeitergebnisse der interventionellen Therapie von großen, inoperablen hepatozellulären Karzinomen (HCC): signifikanter Überlebensvorteil von transarterieller Chemoembolisation (TACE) und perkutaner Ethanolinjektion (PEI) gegenüber der TACE-Monotherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176: 1794-1802
- Mahnken A. H., Bruners P., Günther R. W.** (2008): Techniken der interventionellen Tumorthherapie. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(38): 646-53
- Müller M.** (2001): *Chirurgie für Studium und Praxis*. 6.Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 221-224
- National Cancer Institute** (1998): Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0. <http://ctep.info.nih.gov>
- Okuda K.** (2000): Hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 2000; 32: 225-237
- Pompili M., Rapaccini GL., de-Luca F., Caturelli E., Astone A., Siena DA., Villani MR., Grattagliano A., Cedrone A., Gasbarrini G.** (1997): Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer*. 1997 Apr 15; 79(8): 1501-8

- Poon RT., Ngan H., Lo CM., Liu CL., Fan ST., Wong J.** (2000): Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J-Surg-Oncol.* 2000 Feb; 73(2): 109-14
- Porschen R., Budach W., Gärtner V., Geisbe H., Huppert P., Jakober B., Lauchart W., Weiß B.** (1997): Tumoren des hepatobiliären Systems. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen. Gulde-Druck, Tübingen: 4
- Poyanli A., Rozanes I., Acunas B., Sencer S.** (2001): Palliative treatment of hepatocellular carcinoma by chemoembolization. *Acta Radiol.* 2001 Nov; 42 (6): 602-7
- Rösch W.** (2001): Gastroenterologie. Leberzirrhose. In: Bob A., Bob K. (Hrsg.): Innere Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart, 1132-1155
- Rose DM., Chapman WC., Brockenbrough AT., Wright JK., Rose AT., Meranze S., Mazer M., Blair T., Blanke CD., Debelak JP., Pinson CW.** (1999): Transcatheter arterial chemoembolization as primary treatment for hepatocellular carcinoma. *AM-J-Surg.* 1999 May; 177(5): 405-10
- Rossi P., Maccioni F., Iacobelli D., Rossi M., Broglia L., Bezzi M., Iacari V.** (1995): Long-term survival of patients with inoperable hepatocarcinoma, treated with interventional radiology. *Radiol Med (Torino)* 1995; 90: 766-771
- Rossi S., Buscarini E., Garbagnati F., Di Stasi M., Quaretti P., Rago M., Zangrandi A., Andreola S., Silverman D., Buscarini L.** (1998): Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *American Journal of Roentgenology* 1998; 170: 1015-1022
- Schild H., Strunk H.** (1996): Intraarterielle Chemotherapie bei abdominellen und peripheren Tumoren. In: Günther R.W., Thelen M. (Hrsg.): Interventionelle Radiologie. 2.Auflage, Thieme, Stuttgart, 328-335
- Schmassmann A.** (1999): Nonsurgical therapies for hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Swiss-Surg.* 1999; 5(3): 116-21
- Schwartz M.** (2004): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 268-276

- Seong J., Park HC., Han KH., Lee DY., Lee JT., Chon CY., Moon YM., Suh CO.** (2000): Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys.* 2000 Jul 15; 47(5): 1331-5
- Shiina S., Tagawa K., Unuma T., Fujino H., Uta Y., Niwa Y., Hata Y., Komatsu Y., Shiratori Y., Terano A.** (1990): Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: analysis of 77 patients. *American Journal of Roentgenology.* 1990; 155: 1221-1226
- Steiner P., Brunken C., Begemann P., Bücheler E.** (2000): Die palliative Therapie des HCC. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) und Thermoablation. *Internist* 2000; 41: 198-204
- Sterneck M.** (2000): Ätiologie des hepato-zellulären Karzinoms. Das Problem der Grunderkrankung. *Internist* 2000; 41: 185-190
- Timm S.** (2006): Aktuelle Aspekte bei der Lebertransplantation. *Bayerisches Ärzteblatt* 7-8/2006; 355-357
- Trojan J., Hammerstingl R., Strey C.W., Vogl T.J., Bechstein W., Zeuzem S.** (2007): Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A 3326-33 [Heft 48]
- Veltri A., Grosso M., Martina M.C., Ciancio A., David E., Salizzoni M., Soldano U., Galli J., Fava C.** (1998): Effect of preoperative radiological treatment of hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective study. *Cardio Vascular and Interventional Radiology* 1998; 21(5): 393-398
- Vogl T.J., Mack M., Straub R., Eichler K., Engelmann K., Roggan A., Zangos S.** (2000): Percutaneous interstitial thermotherapy of malignant liver tumors. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr.* 2000 Jan; 172(1): 12-22
- Vogl T.J., Schroeder H., Trapp M., Straub R., Schuster A., Schuster M., Mack M., Souchon F., Neuhaus P.** (2000): Multi-sequential arterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: computerized tomography follow-up parameters for evaluating effectiveness of therapy. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr.* 2000 Jan; 172(1): 43-50

Vogl Th.J., Zangos S., Balzer J.O., Thalhammer A., Mack M.G. (2002): Transarterielle Chemoembolisation von Lebermetastasen: Indikationsstellung, Technik, Ergebnisse. *Rofo-Fortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen-Bildgeb-Verfahr.* 2002; 174: 675-683

Danksagung

„Danke sagen“ möchte ich

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. G. Schindler für die Überlassung der Arbeit und das entgegengebrachte Vertrauen.

Prof. Dr. med. C.-T. Germer für die Übernahme des Korreferats.

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Moll für die Betreuung, das radiologische Bildmaterial, seine Geduld und Fachkompetenz und den persönlichen Freiraum, den er mir bei der Anfertigung dieser Arbeit ermöglichte.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Röntgendiagnostik und des Krankenblattarchivs der Chirurgischen Klinik, den Mitarbeitern des Zentrallabors sowie Frau Greb von der Tumordokumentation der Universitätsklinik Würzburg die mich beim Studium der Krankenunterlagen unterstützten.

Bernhard Ruckdäschel für seine tatkräftige Unterstützung bei der englischen Übersetzung des Abstract.

Achim Schneider für seine wertvolle Hilfestellung in EDV-Fragen.

Meinen Eltern Lieselotte und Bernd Feldner für ihre stete Unterstützung meiner Vorhaben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Natascha Christina Maria Feldner
Geburtsdatum: 17. Februar 1979
Geburtsort: Neumarkt i. d. OPf

Schulbildung

09/1985 – 07/1989: Volksschule Geslau - Colmberg
09/1989 – 06/1998: Reichsstadt-Gymnasium Rothenburg o.d.T. mit Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Universitäre Ausbildung

10/1998 – 03/1999 Studium der Rechtswissenschaft,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg
04/1999 – 09/2001 Studium der Humanmedizin mit Ärztlicher Vorprüfung
(04/2001),
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg
10/2001 – 09/2004 Studium der Humanmedizin mit Erstem (04/2002) und Zweitem
(09/2004) Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2004 – 09/2005 Praktisches Jahr,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
11/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Berufliche Tätigkeit

seit 01/2006 Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Klinikum Passau

Würzburg, Dezember 2008