

Radiologe 2012 · 52:44–55
 DOI 10.1007/s00117-011-2211-1
 Online publiziert: 20. Januar 2012
 © Springer-Verlag 2012

B.A. Radeleff¹ · U. Stampfl¹ · C.M. Sommer¹ · N. Bellemann¹ · K. Hoffmann² · T. Ganten³ · R. Eehalt³ · H.U. Kauczor¹

¹ Abt. Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

² Abt. für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

³ Medizinische Klinik IV, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

Transvaskuläre Ablation des hepatozellulären Karzinoms

Ist Chemotherapie alles?

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit betrachtet das fünfthäufigste Malignom mit steigender Inzidenz [1]. In mehr als 80% der Fälle ist es die Folge einer Leberzirrhose und inzwischen die Haupttodesursache bei Patienten mit dieser Erkrankung

in Europa [1]. Da kurative Therapieansätze (Resektion, Lebertransplantation sowie intraoperative/perkutane Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation) bei nur 30–40% der HCC-Patienten in Frage kommen, sind meistens lokoregionäre bzw. palliative Therapieansätze notwendig [1]. Die Rationale für die transvaskuläre Ablation liegt darin, dass die hypervasculären HCC-Knoten ihre Blutversorgung ganz überwiegend über die Leberarterien akquirieren. Oft wird für jede Embolisation des arteriellen Tumorgefäßbetts beim HCC der Begriff TACE synonym gebraucht, aber tatsächlich handelt es sich bei der transvaskulären Ablation um sehr unterschiedliche Therapieregime, die in 4 Hauptgruppen unterteilt werden können: 1. cTACE, 2. TAE, 3. DEB-TACE und 4. SIRT.

angewendeten transvaskulären Ablationsverfahren in 67% die cTACE zum Einsatz kam. Eine TAE wurde in 11% durchgeführt, eine Chemoperfusion (TOCE) mit einer Mischung aus einem Chemotherapeutikum und Lipiodol ohne das Ziel einer arteriellen Gefäßokklusion ebenfalls in 11%, eine TACE gefolgt von einer systemischen Chemotherapie in 8% und eine Embolisation mit lediglich Lipiodol oder einer Kombination aus Lipiodol und Alkohol in 3%.

Die cTACE ermöglicht eine Infusion des Tumors (Abb. 1) mit einem Chemotherapeutikum sowie eine Embolisation mit partikulären Embolisaten wie Gelfoam®, Polyvinylalkohol (PVA) sowie den neueren sphärischen Partikeln. Diese Kombination aus intratumoraler Chemotherapie und Embolisation des Gefäßbetts führt zum (temporären oder permanenten) Verschluss der arteriellen Tumorversorgung mit Induktion einer Hypoxie und einer Tumornekrose. Die intraarterielle lokale Injektion von Chemotherapeutika wie z. B. Doxorubicin, Mitomycin C, Epirubicin sowie Carbo- oder Cisplatin – meist gemischt mit dem viskösen Trägermaterial Lipiodol – führt zu einer höheren Chemotoxizität im Tumor und zu einer deutlich niedrigeren systemischen

Abkürzungen	
BSC	Best supportive care
CEUS	Kontrastverstärkter Ultraschall
CR	Complete response
cTACE	Konventionelle transarterielle Chemoembolisation
DC	Disease control
DEB	Drug-eluting beads
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
MDCT	Multidetektor-CT
OR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PES	Postembolisationssyndrom
PR	Partial response
PVA	Polyvinylalkohol
RCT	Kontrollierte randomisierte Studie
RILD	Radiation-induced liver disease
SD	Stable disease
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TTP	Time to progression

Unterscheidung der vier Hauptgruppen

Konventionelle transarterielle Chemoembolisation (cTACE)

In der Metaanalyse (175 Studien) von Marelli et al. [2] zeigt sich, dass unter allen

Transvaskuläre Ablation des hepatozellulären Karzinoms. Ist Chemotherapie alles?

Zusammenfassung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit betrachtet das fünfthäufigste Malignom und die Haupttodesursache bei Patienten mit Leberzirrhose in Europa. Während kurative Therapieansätze (Resektion, Lebertransplantation sowie perkutane Ablation) bei nur 30–40% der Patienten mit einem HCC möglich sind, erfordern die meisten Patienten lokoregionäre bzw. palliative Therapieansätze.

Die Rationale der transvaskulären Ablation des HCC liegt darin, dass die stark hypervaskulären HCC-Knoten ihre Blutversorgung überwiegend über die Leberarterien akquirieren. Der Begriff der transvaskulären Ablation beschreibt sehr unterschiedliche Therapieregime, die in 4 Hauptgruppen unterteilt werden können: 1. cTACE (konventionelle transarterielle Chemoembolisation), 2. TAE (blinde Embolisation oder transarterielle Embolisa-

tion), 3. DEB-TACE (TACE mittels „drug-eluting beads“, DEB) und 4. SIRT (selektive interne Radiotherapie).

Die konventionelle cTACE ist die am häufigsten eingesetzte transvaskuläre Ablation. Sie stellt eine Kombination aus einer intraarteriellen Chemotherapie und einer Embolisation mit daraus folgendem Verschluss des arteriellen Tumorgefäßbetts dar. Dabei sind die Wahl des Chemotherapeutikums, des Embolisats, der Einsatz von Lipiodol, das Intervall zwischen den TACE-Sitzungen und sogar der genaue Ablauf einer cTACE (Reihenfolge zwischen Chemotherapie und Embolisation) nicht standardisiert. Speziell die Frage nach der Notwendigkeit des Einsatzes der intraarteriellen Chemotherapie konnte noch nicht abschließend beantwortet werden. So bietet die blinde Embolisation (ohne die intraarterielle

Gabe eines Chemotherapeutikums) unter Einsatz kleinster, eng kalibrierter, sphärischer Partikel aktuell Nekroseraten, die mit denen aus cTACE-Studien vergleichbar sind.

Die DEB-TACE verbindet durch die Beladbarkeit der Embolisationspartikel mit Chemotherapeutika die Vorteile der cTACE und der blinden Embolisation und verspricht durch eine länger wirkende Chemotherapie im Tumorgefäßbett eine weitere Steigerung der intratumoralen Zytotoxizität bei gleichzeitig gesenkter systemischer Toxizität.

Schlüsselwörter

cTACE (konventionelle transarterielle Chemoembolisation) · Embolisat · SIRT (selektive interne Radiotherapie) · Transvaskuläre Ablation · Lipiodol

Transarterial ablation of hepatocellular carcinoma. Status and developments

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer worldwide and represents the main cause of death among European patients with liver cirrhosis. Only 30–40% of patients diagnosed with HCC are candidates for curative treatment options (e.g. surgical resection, liver transplantation or ablation). The remaining majority of patients must undergo local regional and palliative therapies.

Transvascular ablation of HCC takes advantage of the fact that the hypervascularized HCC receives most of its blood supply from the hepatic artery. In this context transvascular ablation describes different therapy regimens which can be assigned to four groups: cTACE (conventional transarterial chemoem-

bolization), bland embolization (transarterial embolization TAE), DEB-TACE (TACE with drug-eluting beads, DEB) and SIRT (selective internal radiation therapy, radioembolization).

Conventional TACE is the most common type of transvascular ablation and represents a combination of intra-arterial chemotherapy and embolization with occlusion of the arterial blood supply. However, there is no standardized regimen with respect to the chemotherapeutic drug, the embolic agent, the usage of lipiodol and the interval between the TACE procedures. Even the exact course of a cTACE procedure (order of chemotherapy or embolization) is not standardized. It remains unclear whether or not intra-arterial chemotherapy is definitely required as bland em-

bolization using very small, tightly calibrated spherical particles (without intra-arterial administration of a chemotherapeutic drug) shows tumor necrosis comparable to cTACE.

For DEB-TACE microparticles loaded with a chemotherapeutic drug combine the advantages of cTACE and bland embolization. Thereby, a continuing chemotherapeutic effect within the tumor might cause a further increase in intratumoral cytotoxicity and at the same time a decrease in systemic toxicity.

Keywords

Conventional transarterial chemoembolization (cTACE) · Embolization · Selective internal radiotherapy (SIRT) · Transvascular ablation · Lipiodol

Toxizität im Vergleich mit einer systemischen Gabe eines Chemotherapeutikums.

Die grundlegenden Arbeiten, die einen signifikanten Überlebensvorteil der cTACE beim HCC gegenüber „best supportive care“ (BSC) gezeigt haben, verdanken wir Llovet et al. [3]. Diese Ergebnisse konnten von Lo et al. [4] und erneut Llovet in kontrollierten randomisierten Studien (RCT) bestätigt werden.

Leider beschreibt der Begriff „transarterielle Chemoembolisation“ nur ein generelles Konzept, die Kombination aus in-

traarteriellen Chemotherapie und Tumorrembolisation. Eine echte Standardisierung der Methode erfolgte weder national noch international! Die Wahl des Chemotherapeutikums, des Embolisats, der Einsatz von Lipiodol, die genauen Dosierungen, das Intervall zwischen den cTACE-Sitzungen und sogar der genaue Ablauf einer cTACE (Reihenfolge zwischen Chemotherapie und Embolisation) variieren in den verschiedenen Zentren in der täglichen Praxis.

Blande Embolisation (transarterielle Embolisation, TAE)

Die cTACE ist zwar das am meisten verbreitete Protokoll der transvaskulären Ablation, jedoch ist die Frage nach der Notwendigkeit des Einsatzes der intraarteriellen Chemotherapie nicht abschließend beantwortet. So präferieren einige Arbeitsgruppen weiterhin die sog. blinde Embolisation (TAE), d. h. den Einsatz von Embolisationsmaterialien ohne die intraarterielle Gabe eines Chemothera-

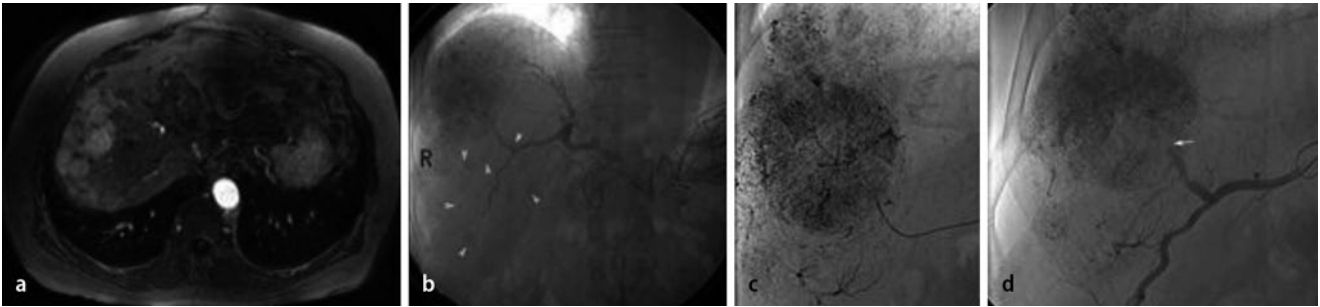


Abb. 1 ▲ Fallbeispiel eines 66-jährigen Patienten mit einem multilokulären HCC im rechten Leberlappen auf Basis einer alkoholtoxischen Leberzirrhose. **a** Kontrastmittelverstärktes MRT in der arteriellen Phase: hypervaskularisierte HCC-Knoten im rechten Leberlappen. **b** Übersichtsangiographie mittels Selektivkatheter im Truncus coeliacus mit Nachweis eines großen HCC-Knotens in Segment 8 sowie multipler kleiner HCC-Knoten (Pfeilspitzen) im übrigen rechten Leberlappen. **c** Darstellung des großen HCC-Knotens sowie multipler Satellitenherde rings um ihn nach der Chemoembolisierung (Emulsion aus 10 ml Lipiodol und 180 mg Carboplatin), die über einen Mikrokatheter positioniert in der Segmentarterie 8 (Pfeilspitze) embolisiert wurden. **d** Stase in der Segmentarterie (Pfeilspitze) nach Embolisierung des Tumorgefäßbetts mittels 2 ml 100 µm messender Embocene®-Partikel. HCC hepatozelluläres Karzinom

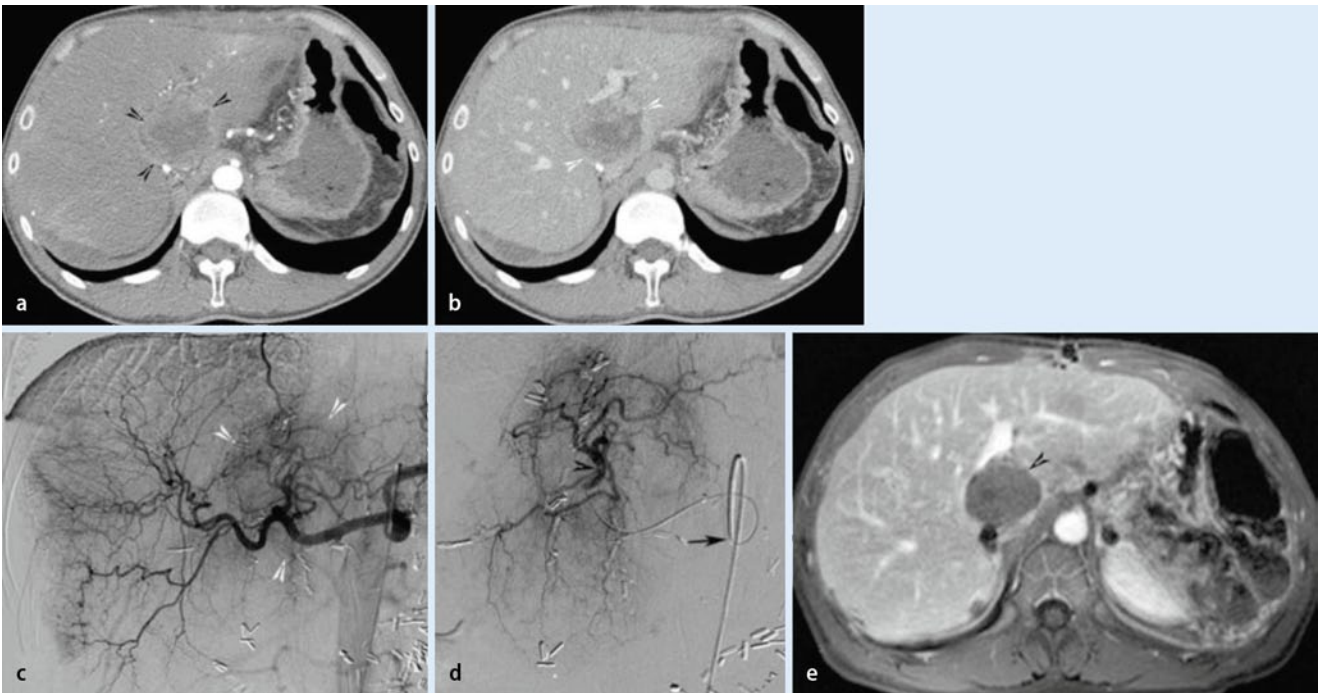


Abb. 2 ▲ Blande Embolisierung, Fallbeispiel eines 42-jährigen Patienten mit einem singulären HCC im rechten Leberlappen auf Basis einer kryptogenen Leberzirrhose. **a** Kontrastmittelverstärktes CT in der arteriellen Phase: nur im Randbereich hypervaskularisierter HCC-Knoten im rechten Leberlappen. **b** Kontrastmittelverstärktes CT in der venösen Phase: deutliches „wash-out“ des HCC-Knotens. **c** Übersichtsangiographie mittels Selektivkatheter im Truncus coeliacus (Pfeil) mit Nachweis des HCC-Knotens in Segment 4. **d** Superselektive Sondierung und Darstellung des HCC-Knotens über einen Mikrokatheter, positioniert in der Segmentarterie 4 (Pfeilspitze), es folgte eine Injektion von 1 ml 100 µm messender Embocene®-Partikel bis zur Stase im Tumorgefäßbett. **e** Kontroll-MRT in der portalvenösen Phase nach Kontrastmittelgabe: nach 6 Monaten noch vollständige Devaskularisation ohne Nachweis eines Lokalrezidivs. HCC hepatozelluläres Karzinom

peutikums (■ **Abb. 2**). Aktuell kommen kleinste, eng kalibrierte, sphärische Partikel mit Größen um 40 bzw. 100 µm zum Einsatz. Der Erfolg der TAE ist in Studien mit dem der cTACE vergleichbar [5].

DEB-TACE (TACE mittels „drug-eluting beads“, DEB)

Die Beladung der Embolisationspartikel mit Chemotherapeutika erlaubt eine besser steuerbare und länger anhaltende Chemotherapie im Tumorgefäßbett mit einer weiteren Steigerung der intra-

tumoralen Zytotoxizität bei gleichzeitig geringeren systemischen Nebenwirkungen (■ **Abb. 3**). In Tierstudien (Kaninchen, Vx-2 Modell) konnten Hong et al. [6] beim Einsatz von mit Doxorubicin beladenen Partikeln Tumornekrosen bis 100% nachweisen mit signifikant niedrigeren Serum-Doxorubicinspiegeln als bei

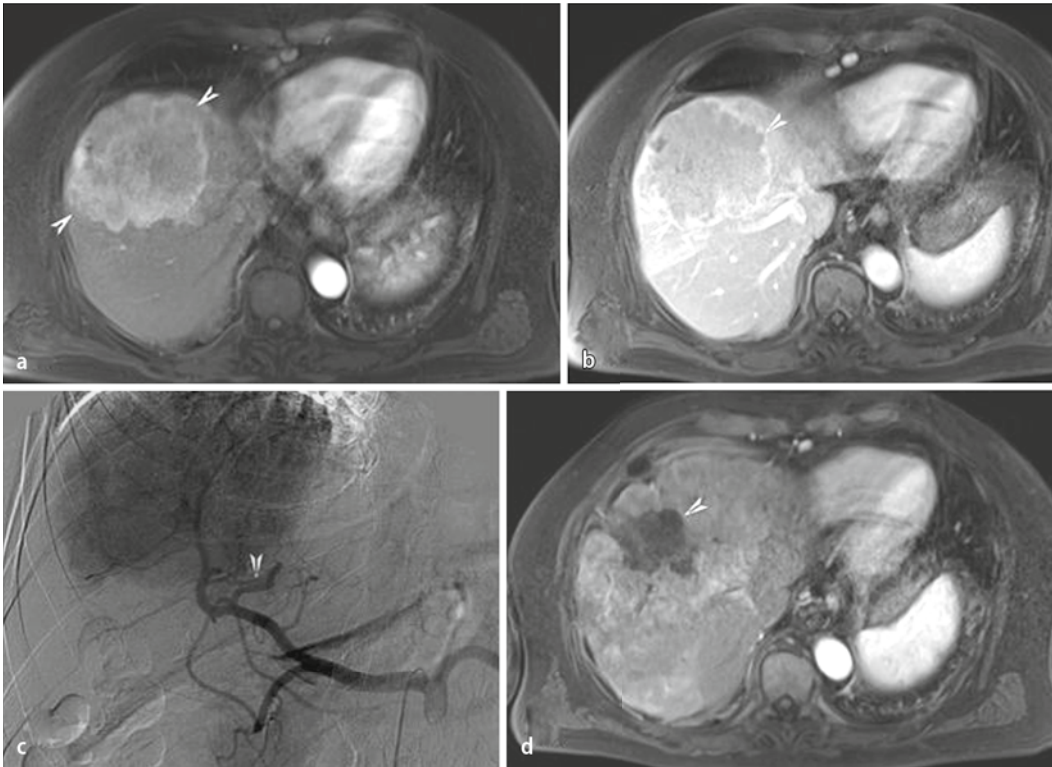


Abb. 3 ▲ DEB-TACE, Fallbeispiel eines 69-jährigen Patienten mit einem multifokalen HCC auf Basis einer Hepatitis-C-induzierten Leberzirrhose. **a** Kontrastmittelverstärktes MRT in der arteriellen Phase: hypervaskularisierter, 11 cm im Durchmesser messender HCC-Knoten im rechten Leberlappen im Segment 8. **b** In der portalvenösen Phase zeigt sich ein deutliches „washout“ des HCC-Knotens. **c** Übersichtsangiographie mittels Selektivkatheter im Truncus coeliacus mit Nachweis des HCC-Knotens in Segment 8. Die Pfeilspitze markiert die spätere Endposition des Mikrokatheters für die DEB-TACE. Es folgten insgesamt 6 DEB-TACE-Sitzungen mit DC-Beads®, gefolgt von BeadBlocks® bis zur Stase im Tumorgefäßbett. **d** Kontroll-MRT in der portalvenösen Phase nach Kontrastmittelgabe: nach 20 Monaten noch vollständige Devaskularisation des großen, retrahiert erscheinenden HCC-Knotens ohne Nachweis eines Lokalrezidivs oder neu aufgetretener HCC-Knoten. HCC hepatozelluläres Karzinom

Kontrolltieren, bei denen das Chemotherapeutikum systemisch gegeben wurde.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder syn. Radioembolisation

Die SIRT ist eine spezielle Form der internen Strahlenbehandlung. Dabei werden analog zur TACE mittels Selektiv- oder Mikrokatheter wenige Mikrometer messende Glas- oder Harzpartikel direkt in die HCC-Knoten eingebracht. Diese sphärischen Mikropartikel (Durchmesser 20–60 µm) enthalten als strahlungsmittlerendes Isotop das Yttrium-90. Dies ist ein Betastrahler mit 64 h Halbwertszeit und einer sehr geringen Reichweite von ca. 3 mm. Neben ihrer radiogenen Wirkung (ca. 200 Gy im Lebertumor; übrige Leber ca. 15 Gy) reduzieren sie als Embolisat auch die Durchblutung der Tumoren. Die beiden auf dem Markt verfügbaren Sphären bestehen aus Glas (Thera-

Spheres®, MDS Nordion, USA) oder aus Resinharz (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Wilmington, USA). Die Aktivität pro Mikrosphäre liegt bei den Glasmikrosphären weit höher als bei den Harzmikrosphären, sodass bei letzteren eine größere Anzahl Mikrosphären für die Therapie erforderlich ist. Weil die Harzmikrosphären auch einen größeren Durchmesser als die Glasmikrosphären aufweisen, haben sie zudem einen stärker embolisierenden Effekt, sodass eine Thrombose des Pfortaderhauptstamms daher eine Kontraindikation darstellt.

CTACE

Verwendete Chemotherapeutika

In der Metaanalyse durch Marelli et al. [2] wurden bei der HCC-Embolisation in 75% der Fälle eine Monotherapie eines Chemotherapeutikums, in 15% eine Dop-

pel- und in 6% eine Tripletherapie eingesetzt. Das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum war Doxorubicin (36%), gefolgt von Cisplatin (31%), Epirubicin (12%), Mitoxantron (8%), Mitomycin C (8%) und SMANCS (5%; [2]).

In den 3 vorliegenden RCTs, die entweder Doxorubicin, Epirubicin oder Cisplatin verwendeten, gelang es aber nicht, signifikante Unterschiede bzgl. verschiedener Dosen [7], einer Dosisanpassung an Tumolvolumen, Körperoberfläche oder Gewicht [8] bzw. einer Mono-, Doppel- oder Tripletherapie bezogen auf das Gesamtüberleben herauszuarbeiten. Auch Kombinationen aus Cisplatin und Epirubicin waren der alleinigen Gabe von Cisplatin nicht überlegen [8]. Lediglich in einer nichtrandomisiert durchgeführten Studie von Ono et al. [9] fand sich eine Verbesserung des Überlebens nach der Verwendung von Cisplatin im Vergleich zu Doxorubicin. Allerdings war die

durchschnittliche Anzahl der cTACE-Sitzungen in der Cisplatingruppe größer als in der Doxorubicin-Gruppe. Zudem traten in der Doxorubicin-Gruppe mehr Komplikationen auf als nach Cisplatingabe.

Adjuvante Chemotherapie

In 2 RCTs hat eine adjuvante systemische Chemotherapie (5-Desoxy-5-Fluorouridine oder Tegafur und Uracil) im Vergleich zur cTACE alleine keinen Benefit gezeigt [10, 11]. Mit dem oralen Multikinaseinhibitor Sorafenib steht erstmals eine wirksame zytostatische Therapie für die Behandlung des HCCs zur Verfügung. In mehreren Phase-III-Studien konnten eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression und ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben gezeigt werden [12, 13]. Die Verwendung von Sorafenib in der adjuvanten Therapie nach TACE ist bislang nicht eingehend untersucht. Während Sorafenib in der palliativen Therapie des HCC mittlerweile den Goldstandard darstellt, wird eine adjuvante Anwendung nach TACE oder Resektion nur in einzelnen Fallberichten erwähnt.

Lipiodol

Lipiodol (ein jodierter Ethylester aus Mohnöl) ist ein öliges Kontrastmittel, das 1901 vom Chemiker Marcel Guerbet synthetisiert wurde. In die Leberarterie injiziert, reichert es sich durch die arterielle Versorgung und das Fehlen von Kupfer-Zellen für Wochen oder sogar Monate selektiv in den HCC-Knoten an. Lipiodol wird in der cTACE von vielen Gruppen als Markierungsmittel der HCC-Knoten sowie als Marker für eine Vitalität des Tumors in nativen Verlaufs-CTs weiterhin eingesetzt. Trotz seiner breiten Verwendung als Embolisat ist es kein „echtes“ Embolisationsmaterial, weil es nicht zu einem arteriellen Gefäßverschluss führt. Sein eigentlicher Haupteinsatz liegt in der Nutzung als Träger eines Chemotherapeutikums. Leider verhindert sein hydrophober ölgiger Charakter eine stabile Mischung mit den wasserlöslichen Chemotherapeutika, sodass diese Mischungen instabil sind und so die „geladenen“ Chemotherapeutika schnell aus der ins Tumorgefäßbett injizierten Lipiodol-/Che-

motherapieemulsion in das zirkulierende Blut abgegeben werden. In diesem Sinne konnten Johnson et al. [14] keine Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik oder systemischen Toxizität bei der intraarteriellen Gabe von Doxorubicin mit oder ohne Lipiodolbeigabe nachweisen. In ihrer Metaanalyse stellten Marelly et al. [2] fest, dass, obwohl Lipiodol in vielen cTACE-Regimen integriert ist, sein Nutzen, insbesondere bzgl. einer Verbesserung der Freisetzung des Chemotherapeutikums, in Studien bisher nicht belegt wurde.

In mehreren japanischen Arbeiten wurden höhere Lipiodolkonzentrationen (mind. 5 bis maximal 10 ml bei HCCs mit Durchmesser bis 5 cm) eingesetzt, die zu einer Suppression des Tumorwachstums führten [15]. Abhängig von der Leberfunktion sollte jedoch eine Gesamtmenge von 20 ml Lipiodol nicht überschritten werden, da es bei Gabe höherer Dosen zu einer Verschlechterung der Leberfunktion durch Anreicherung im gesunden Leberparenchym kommt. Die Gesamtmenge Lipiodol sollte bei einer deutlichen Leberfunktionseinschränkung auf 10 ml reduziert werden.

Embolisate

Eine akute und vollständige Okklusion des HCC-Gefäßbetts führt zu einer ischämischen Tumornekrose, da HCC-Knoten sich ganz überwiegend durch die arterielle Blutzufuhr ernähren. Im Gegensatz dazu verfügt das umgebende nichttumoröse Lebergewebe über die zusätzliche portalvenöse Blutzufuhr. Dies erklärt auch TACE-assoziierte Komplikationen bei einer begleitenden Pfortaderthrombose, da hier eine TACE natürlich je nach Ausmaß der portalen Thrombose zu einer Nekrose auch des gesunden den Tumor umgebenden Lebergewebes führen kann.

Das historisch gesehen meistgenutzte Embolisat ist Gelfoam®. In der Metaanalyse von Marelli et al. [2] wurde Gelfoam® in 71% der untersuchten Studien verwendet. Gelfoam® führt nur zu einer temporären arteriellen Okklusion mit einer Rekanalisation der Gefäße innerhalb von 2 Wochen [16]. Dies ist eigentlich konträr zur Hypothese, dass ein „optimales“ Embolisat zu einer vollständigen irreversib-

len Okklusion des HCC-Knotens führen sollte, jedoch ermöglicht Gelfoam®, da es die Offenheit des Tumorgefäßnetzes bewahrt, eine frühe und mehrfach wiederholbare Re-cTACE. Diese Wiederholbarkeit der cTACE könnte der Hauptgrund für die guten publizierten cTACE-Daten unter Verwendung von Gelfoam® sein, obwohl es als weiteren Nachteil durch Inhomogenität der Embolisatgröße zu einem Verschluss auf unterschiedlichen Gefäßniveaus im Tumorgefäßbett führt [2]. Das Problem eines ungleichmäßigen und zu distalen Embolisationsniveaus besteht auch bei den nichtsphärischen PVA-Partikeln, die mit 50–250 µm deutlich kleiner sind und zur Aggregation neigen. Im Gegensatz zum Gelfoam® ermöglichen die PVA-Partikel aber eine semipermanente oder sogar permanente arterielle Okklusion des Tumors [2, 16]. Diese Charakteristika der beiden Embolisate wurden in der Studie von Brown et al. [17] beschrieben, die keine Unterschiede im Patientenüberleben zwischen Gelfoam® und PVA-Partikel nachweisen konnten. Interessanterweise war aber die Zahl der durchschnittlichen cTACE-Prozeduren in der Gelfoam®-Gruppe signifikant größer.

In den letzten Jahren kamen vermehrt sphärische, eng kalibrierte Partikel zum Einsatz, bei denen der Größenunterschied der einzelnen Partikel, die in einer Embolisateinheit (Vial) zusammengefasst sind, deutlich geringer ist, die Embosphere® (Merit Medical Systems, Utah, USA) und Embozene®-Partikel (CeloNova BioSciences Inc., Atlanta, USA).

Die Embosphere®-Partikel sind Trisacrylgelatinemikrosphären und können durch ihre Sphärizität besonders in den kleinen Größen distaler penetrieren und so kleinere und peripherere Gefäße im Tumorbett gezielt verschließen. Ihr Vorteil bei der cTACE liegt im Fehlen einer unerwünschten Aggregation der Partikel durch ihre hydrophile Oberfläche und Deformierbarkeit. Während anfangs meist größere Embosphere®-Partikel bei der cTACE zum Einsatz kamen (100–300 µm oder 300–500 µm), werden heute auch kleine Partikel (40–120 µm) bis zur Stase des Tumorgefäßbetts/Zielgefäßes eingesetzt [18].

Die ebenfalls sphärischen Embozene®-Partikel bestehen aus einem Hyd-

rogelkern mit einem antiinflammatorischen Nanocoating namens Polyzene®-F. Sie kommen bei der cTACE in den Größen 40 und 100 µm zum Einsatz und sind im Vergleich zu den Embospheren® enger kalibriert (95% aller Partikel in einer Vial liegen um 25 µm rings der Nominalgröße 100 µm bzw. innerhalb von 10 µm bei den 40-µm-Partikeln), was ein sehr homogenes und gut steuerbares Embolisationsniveau ermöglicht [19]. Die zunehmende Verwendung kleinerer Partikelgrößen, die zudem enger kalibriert sind, erklärt sich dadurch, dass kleinere Partikel eine komplettere und größere Nekrose verursachen, da sie zu einer distaleren Okklusion mit der gleichzeitigen Ausschaltung einer Kollateralversorgung aus der Umgebung führen [20]. Im Falle diffus wachsender oder sehr großer HCC oder bei einer kompletten Embolisation eines Leberlappens können durch ein hepato pulmonales Shunting schwere Komplikationen durch eine „Non-target“-Embolisierung der Lunge drohen [5]. Daher empfehlen einige Kollegen, in diesen Fällen größere Partikel zu verwenden [18].

Für beide sphärische Partikel wird zwar eine permanente Okklusion des Tumorgefäßbetts angegeben, jedoch zeigt sich in Tierversuchen dennoch eine gewisse Rekanalisierung [19].

Planung der Embolisation

Neben der Wahl der Embolisatgröße bestimmt die Platzierung der Spitze des Selektiv- oder Mikrokatheters (nichtselektive, selektive oder sogar superselektive cTACE) das Ausmaß und die Verteilung des embolisierten Lebergewebes. In der Metaanalyse von Marelli et al. [2] gaben die Autoren von nur 26 von 102 Studien (25%) an, dass eine selektive cTACE angestrebt wurde [12, 13]. Das ist sehr überraschend, da belegt ist, dass bei der cTACE soviel nichttumoröses Lebergewebe wie möglich erhalten werden sollte [16]. In mehreren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass eine selektive cTACE im Vergleich zur unselektiven eine bessere Tumordevaskularisation ermöglicht und sowohl die notwendige Menge an Chemotherapie als auch die Zahl an cTACE-Prozeduren, die zu einer kompletteren Tumornekrose führen, verringert [15].

Wenn immer möglich sollte daher ein singulärer HCC-Knoten eben nicht mit der Embolisation eines kompletten Leberlappens, sondern gezielt mittels einer selektiven oder superselektiven cTACE über einen Mikrokatheter behandelt werden. Zur Abgrenzung der obligat über einen Mikrokatheter durchgeführten superselektiven TACE gegenüber der selektiven cTACE bezeichnen einzelne Radiologen diese als sTACE. Ji et al. [21] wiesen in einer Studie mit 151 HCC-Patienten in einer multivariaten Analyse nach, dass das Ausmaß der Selektivität der TACE (neben der Mehrzahl der Tumoren und der Pfortaderinfiltration/Thrombose) der einzige unabhängige signifikante prognostische Faktor für ein tumorfreies Überleben darstellt.

Sehr wichtig bei der Festlegung der Selektivität ist die Beachtung der dualen parasitären Neovaskularisation des HCC, die dazu führt, dass im Randbereich eines HCC-Knotens Zellen vital bleiben können, obwohl die arteriellen Tumorfelder erfolgreich embolisiert wurden. Takayasu et al. [22] wiesen in mikroskopischen Analysen im Randbereich resezierter Tumoren nach cTACE noch lebende HCC-Zellen nach, trotz einer makroskopisch kompletten Tumornekrose. Dies bedeutet für eine erfolgreiche TACE, dass das embolisierte Lebervolumen größer sein muss als das in der Bildgebung und in der Angiographie sichtbare HCC-Tumorvolumen und der scheinbar gesunde Randbereich des HCC unbedingt mitembolisiert werden sollte. Im Falle eines inkompletten Ansprechens des Tumors sollte – insbesondere bei Tumoren nahe der Leberkapsel – das Vorliegen einer extrahepatischen Blutversorgung z. B. über die A. phrenica, die rechte Nieren- oder Nebennierenarterie oder die Interkostalarterien ausgeschlossen werden.

Reihenfolge der Einzelschritte

Die optimale Reihenfolge für die Applikation der verschiedenen Schritte bei der cTACE ist unklar. So injizieren die meisten Arbeitsgruppen (77%) erst eine Mischung aus dem gewählten Chemotherapeutikum und Lipiodol (meist nach Herstellung einer Emulsion mittels forcierten Pumpens unmittelbar vor der Injektion

der Lipiodol-Chemotherapie-Mischung), gefolgt von der Injektion des Embolisats bis zum Tumorgefäßverschluss. Typische Endpunkte sind dann die Stase oder sogar der Reflux in der Tumorarterie [2]. Diese Reihenfolge soll den antitumoralen Effekt des Chemotherapeutikums verstärken und die Nebenwirkungen der Chemotherapie reduzieren, indem die intratumorale Blutzirkulation blockiert und ein Auswaschen des Chemotherapeutikums aus dem Tumorgefäßbett verhindert bzw. verlangsamt wird. So wiesen Geschwind et al. [23] in einer Studie mit 137 Patienten anhand dreier unterschiedlicher cTACE-Protokolle (*a* eine Mischung aus Chemotherapie, Lipiodol und PVA-Partikel, *b* zuerst eine Mischung aus Chemotherapie und Lipiodol gefolgt von PVA-Partikeln, *c* zuerst eine Mischung aus Chemotherapie und Lipiodol gefolgt von Gelfoam®) nach, dass das injizierbare Volumen des Chemotherapeutikums und die Langzeitoffenheitsrate der arteriellen Zielgefäße für die cTACE nur in den beiden Gruppen verbessert wurden, bei denen die Embolisation des Tumorgefäßbetts nach der Applikation der Chemotherapie-Lipiodol-Mischung durchgeführt wurde.

Im Gegensatz zu dieser Reihenfolge postulieren einige Gruppen eine initiale Verlangsamung der Tumorperfusion mittels partikulärer Embolisation, gefolgt von der intraarteriellen Chemotherapie und abschließend der Okklusion des Tumorbetts mit erneut partikulärem Embolisat. Allerdings erzielten Horiguchi et al. [24] mit dieser Anordnung des Ablaufs schlechtere Ergebnisse als bei der konventionellen cTACE.

Behandlungsintervall

Die Verbesserung des Tumoransprechens auf die cTACE durch multiple Re-TACE ist allgemein akzeptiert und kann belegt werden. So konnten z. B. Monna et al. [25] eine deutliche Erhöhung der Überlebensrate von 19 auf 59% nach einem Jahr nach einer Einzel-TACE im Vergleich zu mehreren TACE nachweisen.

Die optimale Zahl der cTACE-Prozeduren pro Patient ist dagegen unbekannt. So berichten Marelli et al. [2] in ihrer Metaanalyse von durchschnittlich 2,5±1,5 cTACE-Prozeduren pro Patient. Weiter-

hin ist unklar, welches Intervall zwischen den cTACE optimal bzw. was der angestrebte Endpunkt der cTACE ist. Marelli et al. [2] präsentierten in ihrer Metaanalyse ein durchschnittliches Intervall zwischen den cTACE-Sitzungen von 2 Monaten (Spannweite 4–12 Wochen). Verglichen mit den onkologischen Schemata bei Chemotherapien erscheinen diese Zeitintervalle zwischen den cTACE-Sitzungen zu lang, denn in diesen langen Intervallen ist ein erneutes Tumorwachstum zu befürchten. Bei 3- bis 4-Wochen-Intervallen könnte in Zukunft die DEBTACE (durch die längeren Abgabezeiten der mit Chemotherapie beladenen Partikel) dieses Problem des Tumorwachstums zwischen den TACE-Sitzungen verbessern. Unklarheit besteht auch darüber, ob eine cTACE in definierten Zeitintervallen fortgesetzt werden muss bis zum Progress der Erkrankung, zur kompletten Tumornekrose oder bis zum Tod des Patienten. In der Tat führen die überwiegende Zahl (63%) der Zentren cTACE in festgelegten Zeitintervallen durch, bis eine vorher geplante Zahl an cTACE-Prozeduren erreicht, der Tumor vollständig ablädiert oder der Patient verstorben ist [2].

Diese Entscheidungen erfordern eine Verlaufsbildgebung mindestens alle 2–3 Monate mittels CT oder MRT mit jeweils arterieller und venöser Phase bzw. einer zusätzlichen nativen Phase im CT, falls Lipiodol bei der cTACE eingesetzt wurde. Gegen ein solches stringentes cTACE-Regime spricht die Gefahr einer zunehmenden Leberatrophie durch die cTACE bzw. dass durch die repetitiven cTACE Schäden am Gefäßsystem verursacht werden [26]. Diese arteriellen Gefäßverschlüsse, die zukünftige cTACE unmöglich machen können, sind unserer Erfahrung nach insbesondere beim Einsatz kleinster Partikel (40 µm) bei der cTACE häufiger zu beobachten als beim Einsatz größerer Partikel. Jedoch liegen keine Studien vor, die einen sicheren Vorteil für eine cTACE „on demand“ gegenüber einer fixen intervallgesteuerten cTACE zeigen.

Stationärer Aufenthalt

Der mediane stationäre Aufenthalt nach cTACE betrug in der Metaanalyse von

Marelli et al. [2] 5 Tage. Ursächlich für die Länge des Aufenthaltes sind überwiegend die individuelle Schwere des sog. Postembolisationssyndroms und das Auftreten möglicher, aber seltener cTACE-assoziiierter Komplikationen.

Nebenwirkungen

Postembolisationssyndrom (PES)

Das PES betrifft ca. 60–80% der Patienten, umfasst abdominale Schmerzen, Fieber und Übelkeit und kann in unterschiedlicher Schwere (PES 1–3) 2–4 Tage anhalten [2]. Es ist mittels Analgetika, Antiemetika und Antipyretika effektiv behandelbar, kann jedoch die notwendige Dauer des stationären Aufenthalts verlängern. Die Gabe von Antibiotika beim PES wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Die Ursache des PES ist unklar, es bestehen 2 diskrepante Hypothesen: So verdächtigen einige Autoren die induzierte Tumornekrose als Grund für das PES und sehen damit das Ausmaß des PES als Prädiktor für das Therapieansprechen. Dies mag für die Situation einer superselektiven Embolisation eines großen HCC-Knotens durchaus zutreffen, jedoch gehen andere Autoren als Auslöser der PES von einem Schaden des normalen Leberparenchyms aus, sodass das PES einer Nebenwirkung entspräche.

Ischämische Komplikationen

Diese Komplikationen der cTACE können in bis zu 5% der Fälle zu Abszessen der Leber und Milz, akuten Entzündungen der Gallenblase, Nekrosen mit späteren Stenosen der Gallengänge und nekrotisierenden Pankreatitiden führen [27]. Ein Leberabszess nach cTACE (Häufigkeit bis 2%) ist in der Regel die Folge einer Superinfektion des nekrotischen Lebergewebes durch Darmbakterien und ist meist erfolgreich mittels perkutaner Drainage und Antibiotikagabe zu behandeln. So fanden Song et al. [28] in ihrem Review mit 2439 Patienten einen Leberabszess in 1,8% und Marelli et al. [2] in ihrer Metaanalyse mit 1451 Patienten einen in 1,3% der Fälle.

Verletzungen des Gallengangsystems wurden bei 2% der Patienten nach cTACE beobachtet [2]. Mit 71% handelt es sich dabei meist um subkapsuläre Biliome

(mittels perkutaner Drainage gut behandelbar), um fokale Stenosen/Verschlüsse der Hepatikusstäbe oder des Ductus hepatocholedochus (DHC) in 17% und um eine diffuse Dilatation kleiner intrahepatischer Gallengänge in 12% [29]. Während für die Verursachung der Biliome in der Literatur Lipiodol als ursächlich angenommen wird, sind die fokalen Strikturen der großen Gallengänge mit der Verwendung partikulärer Embolisate korreliert [29]. In einer Arbeit von Wang et al. [30] ließen sich diese schweren Verletzungen des Gallengangsystems aber nur bei 5 von 1092 Patienten (0,5%) nachweisen. Unserer Erfahrung nach steigen die intraparenchymatösen Gallengangverletzungen bei der cTACE unter Verwendung kleiner Partikel (40 µm) an.

Die Abgrenzung einer schweren PES gegenüber einer Pankreatitis in Folge einer Non-target-Embolisation (meist durch Backflow in die A. gastroduodenalis) kann klinisch sehr schwierig sein, daher sollte bei schweren PES eine Mitembolisation des Pankreaskopfs mittels Laborkontrollen (und ggf. CT) ausgeschlossen werden.

Leberversagen

Im Gegensatz zum typischen PES nach cTACE, das mit einer passageren (potenziell auch starken) Erhöhung der Transaminasen einhergeht, ist ein akutes Leberversagen nach cTACE eine sehr seltene Komplikation. Das Leberversagen nach cTACE ist eine Embolisationsfolge des gesunden, nichttumörösen Lebergewebes insbesondere bei zirrhotischen Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion. Zwar beobachteten Chan et al. [31] 20% akute Leberdekomensationen nach cTACE, jedoch normalisierten sich die Leberfunktionswerte überwiegend wieder und lediglich 3% der Patienten wiesen eine irreversible Leberdekomensation auf. Bei Chan et al. korrelierte die akute Leberdekomensation mit einem zunehmenden Bilirubinspiegel, schlechteren Partialthromboplastin-time(PTT)-Werten und dem Grad der Leberzirrhose [31].

Non-target-Embolisation

Neben der Fehlembolisation des Pankreas durch einen Backflow von Embolisat in die A. gastroduodenalis ist die Fehlem-

bolisation des Magens über die rechte und linke Magenarterie eine weitere Komplikationsquelle (Ulzera). Insbesondere bei bestehenden Gefäßvariationen am Truncus coeliacus mit einem sehr distalen Abgang der rechten A. gastrica aus der A. hepatica propria oder sogar aus der linken Leberarterie ist die Komplikationsrate erhöht.

30-Tages Mortalität

Die cTACE-assoziierte 30-Tages Mortalität beträgt in großen Metaanalysen und Multicenterstudien zwischen 0,5 und 2,4% (2858 bzw. 8510 Patienten [2, 32]). Die Todesursachen sind meist ein akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen, eine obere gastrointestinale Blutung, die Ruptur eines meist sehr großen oft exophytischen HCC sowie die Sepsis nach einer Superinfektion der Lebernekrose [2].

Tumoransprechen und Überlebensrate

Angesichts der fehlenden Standardisierung der cTACE und der Folge großer Unterschiede in ihrer Durchführung ist die Vergleichbarkeit der vielen vorliegenden (überwiegend Monocenterstudien) sehr schwierig. Dies gilt umso mehr, da auch die Beurteilung des Tumoransprechens in den Studien unterschiedlich erfolgt, nämlich mittels der WHO-Klassifikation bis 2003 und der RECIST- (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) und EASL- (European Association for the Study of the Liver)-Klassifikation heute.

Marelli et al. [2] fanden in ihrer Metaanalyse Tumoransprechraten (Odds Ratio [OR]) von $40 \pm 20\%$. Die ist vergleichbar mit Ergebnissen von Llovet u. Bruix [33] von 15–55% und von Vogl et al. [34] mit einer lokale Tumorkontrolle von 15–60% bei Patienten mit einem palliativen Therapieansatz (5-Jahres-Überleben von 8–43%) und von 18–63% bei potenziell kurativen Patienten. In einer Metaanalyse von Llovet u. Bruix [35] fand sich ein signifikant überlegenes 2-Jahres-Überleben nach cTACE/TAE (6 RCTs) gegenüber BSC (4 RCTs) bzw. suboptimalen Therapien (2 RCTs mit der oralen Gabe von Tamoxifen und i.-v.-Gabe von 5-Flu-

orouracil; OR 0,53; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,32–0,89; $p=0,017$). Marelli et al. [2] veröffentlichten eine Überlebensrate nach 1, 2, 3 und 5 Jahren von 62 ± 20 , 42 ± 17 , 30 ± 15 und $19 \pm 16\%$, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 18 ± 9 Monaten. Takayasu et al. [32] wiesen im größten publizierten TACE-Patientenklientel von 8510 Patienten ein 5-Jahres-Überleben von sogar 26% für nichtresektable HCC nach.

Blande Embolisation (transarterielle Embolisation, TAE)

Theoretisch müsste eine cTACE, die ja die Zytotoxizität einer Chemotherapie und die Induktion einer Hypoxie im Tumor durch die Embolisation kombiniert, signifikant bessere Ergebnisse liefern als eine blande Embolisation. So zeigen Studien, dass die cTACE gegenüber der Chemoperfusion hinsichtlich des Ausmaßes der erreichten Tumornekrose bzw. hinsichtlich des Gesamtüberlebens (TOCE) überlegen ist [36]. Der Beweis des additiven antitumoralen Effekts der Chemotherapie bei der cTACE im Vergleich zur blanden Embolisation ist jedoch keineswegs robust. So war dieser Beweis in 3 RCTs nicht zu führen (kein signifikanter Überlebensvorteil in 2 davon [3, 37, 38]). Dagegen wiesen Malagari et al. [39] in einer aktuellen prospektiven Monocenterstudie den additiven Effekt der Chemotherapie bei fortgeschrittenen HCCs nach. Dazu verglichen sie 2 Gruppen (41 bzw. 43 Patienten):

- mit Doxorubicin beladene DC-Beads® (als DEB-TACE) und
- nicht beladene DC-Beads® (sog. BeadBlocks®) als blande Embolisation.

Nach 6 Monaten fand sich eine „complete response“ (CR) nach EASL von 26,8% (PR von 46,3%) in der DEB-TACE Gruppe im Vergleich zu einer CR von nur 14% („partial response“ [PR] von 41,9%) in der blanden Embolisationsgruppe. Die Lokalrezidivraten waren nach 9 und 12 Monaten (45,7 vs. 78,3%) in der DEB-TACE-Gruppe überlegen, wie auch ein signifikant längere „time to progression“ (TTP; $p=0,008$).

Diese immer noch nicht vollständige Argumentationskette für den Nutzen der Chemotherapie führte zur Hypothese, dass die embolisationsbedingte Hypoxie im Tumor der entscheidende Faktor für den Embolisationserfolg beim HCC ist. Forschungen im Bereich der Angiogenesefaktoren konnten jedoch belegen, dass eine Hypoxie aber auch ein extrem starker Stimulator für die Angiogenese [40] und damit für Tumorwachstum sein kann [41]. Eine HCC-Embolisation, die also zur Tumorphypoxie (aber nicht zu einer 100%igen Nekrose führt) könnte damit sogar ein Tumorwachstum induzieren. Kobayashi et al. [42] wiesen mittels Messung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) im Serum (signifikanter Anstieg nach der Embolisation des HCC) eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Embolisation, der Tumorphypoxie und der Stimulation neuer Blutgefäße nach.

Das angestrebte Embolisationsziel sollte damit eine vollständige Embolisation mit dem Ziel einer 100%igen Nekrose des HCC-Knotens bzw. die Wiederholbarkeit der Embolisation in kurzen Intervallen sein.

Bonomo et al. [5] behandelten 53 HCC-Patienten mittels blander Embolisation unter Verwendung von $40 \mu\text{m}$ und $100 \mu\text{m}$ Embozene®-Partikeln mit einem maximalen Follow-up von 12 Monaten und Kontrolle des Ansprechens mittels Multidetektor-CT (MDCT). Dabei zeigte sich nach 1, 6 und 12 Monaten ein PR von 35, 56, und 51% bzw. eine „stable disease“ (SD) von 62, 37 und 16%. Bonomo et al. gelangten dabei große und vollständige Nekrosen großer HCC-Herde (bis 12 cm). Minorkomplikationen traten bei 4 Patienten auf. Ein Todesfall 24 h nach der Embolisation durch eine pulmonale Embolie vermutlich von nekrotischem Tumorgewebe und Mikropartikeln durch eine Lebervene wurde dokumentiert.

Erinjeri et al. [43] untersuchten bei 43 Patienten die Offenheit des arteriellen Gefäßsystems in der Leber nach jeweils 5 oder mehr blanden Embolisationsitzungen, wobei PVA-Partikel mit einer Embolisation bis zur kompletten Stase im Gefäßbett zum Einsatz kamen. Eine vollständige Offenheit trotz der multiplen Embolisierungen wurde bei 83% der Patienten

Tab. 1 Indikationen für die transvaskuläre Ablation

– Nicht chirurgisch resezierbares HCC im Intermediärstadium nach dem Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-System und/oder nach interdisziplinärer Besprechung des Falls

– HCC-Rezidiv nach Primärbehandlung mit kurativem Ansatz (chirurgische Resektion oder perkutane Ablationsverfahren) mit klarer Krankheitsaktivität nach den RECIST- oder EASL-Kriterien

– Downstaging vor potenziell kurativen Verfahren (Lebertransplantation, Resektion, Ablation)

– Überbrückungstherapie „bridging“ für Patienten auf der Lebertransplantationswarteliste

Sonderindikationen unter palliativen Bedingungen

– Blutung bei durch intratumorale Shunts bedingter portaler Hypertension

– HCC mit Zwerchfell- oder Bauchwandinfiltration

– Tumorbedingtes Schmerzsyndrom

– Multiple Herde (≤ 5), die „angiographisch einfach“ therapierbar sind^a

^a>5 Vorstellung auch im SIRT-Board.
RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumors,
EASL European Association for the Study of the Liver, HCC hepatozelluläres Karzinom.

gefunden, bei 13% ein Gefäßverschluss maximal fünfter Ordnung und bei einem Patient vierter Ordnung, was die Möglichkeit einer guten Wiederholbarkeit der blanden Embolisation dokumentiert.

TACE mit „drug-eluting beads“ (DEB)

Ein neuer Ansatz für die transvaskuläre Ablation hypervaskulärer Tumoren fand sich auf dem Gebiet der Hirntumoren, wo Siegal et al. [44] länger im Blut zirkulierende Liposomen als Chemotherapeuträger verwendeten. Durch eine besondere Oberflächenstruktur der Liposomen können sie kaum von Phagozyten abgefangen werden, was eine höhere Zytotoxizität des Chemotherapeutikums und therapeutische Aktivität erbrachte. Diese Anregungen führten beim HCC zur Entwicklung von Mikrosphären, die mit Doxorubicin (DC-Beads®, Biocompatibles, UK) oder auch Epirubicin (HepaSphere®, Merit Medical Systems, Utah, USA) beladen werden können. Ziel war eine langsamere,

gesteuerte Abgabe eines Chemotherapeutikums aus den im Tumorgefäßbett liegenden Partikeln mit einer gleichzeitigen Senkung des systemischen Chemotherapiespiegels. Hong et al. [45] untersuchten den Einsatz der DC-Beads® (sphärische PVA-Partikel mit 100–300 µm und 300–500 µm Durchmesser, die nach Beladung um 20–25% schrumpfen) im Tiermodell und kamen zu dem Ergebnis, dass die Plasmakonzentration von Doxorubicin um 70–85% signifikant niedriger war verglichen mit der Kontrollgruppe nach intraarterieller Gabe von Doxorubicin. Intratumoral peakte die Doxorubicinkonzentration nach 3 Tagen (413,5 nmol/g), um dann über 7 Tage hoch zu bleiben (116,7 nmol/g), bevor sie nach 14 Tagen deutlich abfiel (41,76 nmol/g). Dies belegt die über Tage anhaltende Doxorubicinabgabe der DC-Beads®. Die Tumornekrose (bis 100%) war am stärksten nach 7 Tagen ausgeprägt mit nur minimalen Veränderungen der Leberfunktionsparameter.

Im klinischen Einsatz werden die DC-Beads® mit einer maximalen Dosis von 75 mg/m² Doxorubicin oder einer festen Dosis von 150 mg Doxorubicin (für 2 Vials DC-Beads®) beladen. Die maximale Lebenszeitdosis für Doxorubin beträgt dabei 450 mg/m² [20]. Im Falle eines erhöhten Bilirubinlevels zwischen 1,5 und 2 mg/dl sollte die zu ladende Dosis auf 50 mg/m² reduziert und bei einem Bilirubinwert von >3 mg/dl analog zur konventionellen TACE keine DEB-TACE durchgeführt werden.

Lipiodol spielt im Ablauf der DEB-TACE keine Rolle [20], wenn es auch zur besseren Demarkierung des/der HCC-Knoten in kleinen Mengen vor Injektion der DC-Beads® injiziert werden kann. Sollte es mit der Gesamtmenge der beiden Vials DC-Beads® (4 ml Embolisat) nicht zu einer Okklusion des Tumorgefäßbetts kommen, sollten nicht beladene Mikrosphären bis zum gewünschten Endpunkt weiter injiziert werden [20]. Analog zur konventionellen TACE sollten die DEB-TACE mit Beachtung der gleichen Gefahrenquellen in festen Intervallen und zu definierten Endpunkten fortgeführt werden [20].

Nach der Präsentation der ersten Fälle anlässlich der CIRSE 2004 in Barcelona hat sich die Datenlage für die DEB-TACE

gut entwickelt. Malagari et al. [46] veröffentlichten mehrere Studien über den Einsatz der DC-Beads® beim HCC mit maximal 237 Patienten. In ihrem DEB-TACE-Protokoll wurden Patienten mit DC-Beads® obligat superselektiv per Mikrokatheter bis zur Stase im Tumorgefäßbett embolisiert. Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) demonstrierte eine komplette Tumornekrose in 58%, ein Nekrose von >50% in 35% und ein Ansprechen <50% in 7% der Fälle.

Die wichtigste Studie bzgl. der DEB-TACE ist die Precision-V-Studie von Lammer et al. [47]. Es handelt sich um eine randomisierte Multicenterstudie (23 europäische Zentren), die in 2 Studienarmen mit je 100 Patienten die doxorubicinbeladenen DC-Beads® (max. 4 ml DC-Beads® beladen mit 150 mg) mit einer cTACE (darin intraarterielle Injektion von 50–75 mg/m²/bis maximal 150 mg Doxorubicin) verglich. Bis zu 3 TACE (Endpunkt Stase) waren erlaubt (initial, nach 2 und 4 Monaten), der Follow-up betrug 6 Monate mit den primären Endpunkten Tumorresponse (mittels MRT) und mehreren sekundären Endpunkten, u. a. Toxizität, α-Fetoprotein (AFP)-Verlauf und Lebensqualität. Während in der DEB-Gruppe das Embolisat festgelegt war, wurde in der Kontrollgruppe dem Untersucher das Embolisat freigestellt, was – wie auch die Freiwilligkeit der Verwendung von Mikrokathetern – eine Schwäche dieser wichtigen Studie darstellt. Leider war die Precision-V-Studie statistisch „underpowered“, um nach 6 Monaten einen signifikanten Vorteil des Tumoransprechens zwischen DEB-TACE und cTACE zeigen zu können (p=0,11). Interessanterweise war die OR nach RECIST in der cTACE mit 44% noch deutlich besser als die noch 2002 von Llovet et al. [3] beschriebenen 35%. In einer Subgruppenanalyse fand sich aber in der Precision-V-Studie ein signifikant (p <0,05) besseres Ansprechen hinsichtlich OR und DC bei fortgeschrittenen Tumorstadien (bilobärer Befall, Rezidivtumor und Child-B-Patienten) sowie signifikant (p <0,01) niedrigere Doxorubicin Nebenwirkungen in der DEB-TACE-Gruppe.

Tab. 2 Kontraindikationen für die transvaskuläre Ablation

– Befall von Pfortader ^a oder Lebervenen, Infiltration von Nachbarorganen (T4-Status nach der TNM-Klassifikation)
– Komplette extrahepatische Pfortaderthrombose ^a
– Große Tumormasse (>50% der Leber)
– Tumorbefall >75% ^c
– Gestielter Tumor oder Herd nahe der Leberkapsel
– Vorliegen extrahepatischer Metastasen
– Leberzirrhose Stadium Child-Pugh C
– Bilirubin >3 mg/dl ^b
– Albumin <2 g/dl ^c
– Vorausgegangene Brachytherapie >30 Gy ^c
– Signifikante Thrombozytopenie oder höhergradig eingeschränkte Gerinnungsstörung (Quick <40, PTT >45 s)
– Zeichen einer Myelodepression (Thrombozyten <70.000, Leukozyten <2000 ^c)
– Manifeste hepatische Enzephalopathie
– Massiver Aszites
– Kürzlich stattgehabte Varizenblutung
– Kontraindikation für Cisplatin oder Doxorubicin
– Schwere Kontrastmittelallergie
– Manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)
– Schlechter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <60)

^aDie segmentale Pfortaderthrombose ist keine absolute Kontraindikation zur DEB-TACE; bei Hauptstammthrombose bzw. extrahepatischer Pfortaderthrombose Vorstellung im SIRT-Board. ^bBei der DEB-TACE sollte bei einem Bilirubinlevel zwischen 1,5 und 2 mg/dl die zu ladende Doxorubicindosis auf 50 mg/m² reduziert werden und bei Bilirubin >3 mg/dl sollte analog zur konventionellen TACE keine DEB-TACE durchgeführt werden. ^cKontraindikation zur SIRT. PTT partielle Thromboplastinzeit, NYHA New York Heart Association.

Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Zur Behandlung des HCC werden bei der SIRT die radioaktiv beladenen Mikrosphären je nach Tumorklassifikation selektiv in die rechte und/oder linke Leberarterie appliziert. Analog zur TACE kommt es zu einer hohen lokalen Dosis im Tumor, während das gesunde Leberparenchym überwiegend mit portalvenösem Blut versorgt und dadurch geschont wird. Auch hier besteht das Risiko für eine Schädigung des gesunden Leberparenchyms, in diesem Fall mit der möglichen Folge einer strahleninduzierten Hepatitis („radiation-

induced liver disease“, RILD). Die Symptome anikterische Hepatomegalie, Aszites und erhöhte Cholestaseparameter treten zwischen 2–12 Wochen nach der SIRT auf und können in schweren Fällen zum Tod durch Leberversagen führen [48].

Zur Vorbereitung einer SIRT müssen alle Gefäße angiographisch mit Coils verschlossen werden, durch die Mikrosphären in extrahepatische Regionen gelangen könnten – z. B. die Aa. gastroduodenalis und gastrica dextra. Im Anschluss daran werden Technetium-99-markierte Albuminpartikel über den in der geplanten Therapieposition platzierten Katheter injiziert, um noch offene gastrointestinale Shuntverbindungen zu detektieren und die Lungenshuntfraktion, die unter 20% liegen muss, zu bestimmen. Die SIRT konkurriert bereits mit der TACE und kommt beim HCC v. a. bei Patienten mit einem multifokalen oder großen HCC bzw. bei Pfortaderinfiltration zum Einsatz. In einer aktuellen Studie wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des medianen Überlebens bei Patienten mit TACE und SIRT gefunden, obwohl die TTP in der SIRT-Gruppe mit 13,3 Monaten signifikant länger war als 8,4 Monate in der TACE-Gruppe [49]. In der Literatur wird das Tumorsprechen mit 15–47% (PR) und 35–65% (SD) angegeben [50].

Schlussfolgerung

Die konventionelle TACE ist momentan die am meisten eingesetzte transvaskuläre Ablationsmethode beim HCC (■ Tab. 1). Das häufigste Chemotherapeutikum ist Doxorubicin – meist in einer Emulsion mit Lipiodol – jedoch ist in der Literatur kein Chemotherapeutikum den anderen eindeutig überlegen. Der Nutzen von Lipiodol ist beschränkt, da es als Träger des Chemotherapeutikums unzureichend steuerbar und kein Embolisat im engeren Sinne ist. Gelfoam® als häufigstes Embolisat bei der cTACE wird zunehmend von partikulären Embolisaten abgelöst. Die optimale Reihenfolge zwischen intraarterieller Chemotherapie und Embolisierung des Tumorgefäßbetts bleibt unklar, der Nutzen der Chemotherapie im Rahmen der cTACE wurde nur in wenigen Monocenterstudien belegt. Die cTACE verbes-

sert im Vergleich zur „best supportive care“ signifikant das Gesamtüberleben, aber Metaanalysen der RCTs zwischen cTACE und blander Embolisierung wiesen keinen Überlebensunterschied nach. Komplikationen und 30-Tages-Mortalität der konventionellen cTACE und DEB-TACE sind niedrig. Zur cTACE und DEB-TACE eingeschlossene Patienten sollten 3–4 Prozeduren innerhalb von 6 Monaten absolvieren. Bei Patienten mit einem bilobären Befall sollte das Behandlungsprotokoll enger gefasst werden mit abwechselnden Embolisierungen in einem 3- bis 4-Wochen-Intervall. cTACE und DEB-TACE sind an das individuelle Tumorsprechen und die Patientenverträglichkeit anzupassen und zu beenden, wenn sich im Verlauf Kontraindikationen entwickeln. Umgebendes gesundes Lebergewebe sollte immer geschont werden, aber das embolisierte Leberparenchym muss größer sein als das in der Bildgebung und Angiographie sichtbare HCC-Tumorsprechen, damit im Randbereich keine HCC-Zellen überleben können.

Bei der cTACE, der blanden Embolisierung und der DEB-TACE geht der Trend zwar zur Verwendung kleinerer, enger kalibrierter Partikel, die nicht den Mikrokatheter verlegen, keine Aggregation bei der Embolisierung aufweisen und nicht zu einer zu distalen oder inhomogenen Embolisierung führen. Es liegen aber keine Studien für die Überlegenheit der einzelnen Embolisate (bzw. Embolisatgrößen) vor.

Die DEB-TACE erscheint der cTACE hinsichtlich Tumornekrose, Wiederholungsnotwendigkeit der TACE, Nebenwirkungen und systemischer Chemotoxizität überlegen zu sein (■ Tab. 2) und stellt einen viel versprechenden Lösungsansatz des Konflikts aus Hypoxieinduktion durch Okklusion des Tumorgefäßnetzes, dem Wunsch nach einer frühen und wiederholbaren Re-TACE und einer optimalen Zytotoxizität der lange im Tumor wirkenden Chemotherapie dar.

Korrespondenzadresse



PD Dr. B.A. Radeleff
 Abt. Diagnostische und
 Interventionelle Radiologie,
 Radiologische Klinik,
 Universitätsklinikum
 Heidelberg,
 Im Neuenheimer Feld 110,
 69120 Heidelberg
 Boris.radeleff@
 med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362:1907–1917
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30:6–25
- Llovet JM, Real MI, Montana X et al (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739
- Lo CM, Ngan H, Tso WK et al (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35:1164–1171
- Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L et al (2010) Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:552–559
- Hong K, Khwaja A, Liapi E et al (2006) New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 12:2563–2567
- Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y et al (1994) Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 33:93–96
- Ichida T, Kato M, Hayakawa A et al (1992) Treatment of hepatocellular carcinoma with a CDDP-epirubicin-lipiodol suspension – a pilot clinicopharmacological study. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:51–59
- Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R et al (2000) Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 23:564–568
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I et al (1995) A prospective randomized evaluation of a compound of tegafur and uracil as an adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Am J Clin Oncol* 18:204–210
- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al (1997) A prospective randomized administration of 5'-deoxy-5-fluorouridine as adjuvant chemotherapy for hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Am J Clin Oncol* 20:202–208
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25–34
- Detry O, Delwaide J, De Roover A et al (2009) Palliative management of hepatocarcinoma with sorafenib (nexavar). Results of the SHARP study (Sorafenib Hepato Carcinoma Assessment Randomized Protocol Rrial). *Rev Med Liege* 64:168–170
- Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N et al (1991) Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma – effect of coadministration of lipiodol. *J Hepatol* 13:120–127
- Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H et al (1991) Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 24:61–70
- Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF (1994) Embolotherapy – agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics* 14:623–643
- Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD et al (2005) Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol* 16:1661–1666
- Covey AM, Maluccio MA, Schubert J et al (2006) Particle embolization of recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer* 106:2181–2189
- Stampfl S, Stampfl U, Bellemann N et al (2008) Biocompatibility and recanalization characteristics of hydrogel microspheres with polyzene-F as polymer coating. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:799–806
- Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV et al (2008) Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31:468–476
- Ji SK, Cho YK, Ahn YS et al (2008) Multivariate analysis of the predictors of survival for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: focusing on superselective chemoembolization. *Korean J Radiol* 9:534–540
- Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al (1987) Hepatocellular carcinoma – treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 163:345–351
- Geschwind JFH, Ramsey DE, Cleffken B et al (2003) Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on injectable volume of chemotherapy and subsequent arterial patency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 26:111–117
- Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H et al (1992) Assessment of chemoembolization therapy for primary liver-cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 31:60–64
- Monna T, Kanno T, Marumo T et al (1982) A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 17:542–549
- Yamashita Y, Torashima M, Oguni T et al (1993) Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 18:352–356
- Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV et al (2000) Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol* 41:156–160
- Song SY, Chung JW, Han JK et al (2001) Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 12:313–320
- Kim HK, Chung YH, Song BC et al (2001) Ischemic bile duct injury as a serious complication after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 32:423–427
- Wang MQ, Shao RH, Ye HY et al (2005) Investigation of bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 27:609–612
- Chan AO, Yuen MF, Hui CK et al (2002) A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 94:1747–1752
- Takayasu K, Arai S, Ikai I et al (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461–469
- Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48(Suppl 1):20–37
- Vogl TJ, Zangos S, Balzer JO et al (2007) Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Rofo* 179:1113–1126
- Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429–442
- Hatanaka Y, Yamashita Y, Takahashi M et al (1995) Unresectable hepatocellular carcinoma – analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 195:747–752
- Kawai S, Okamura J, Ogawa M et al (1992) Prospective and randomized clinical-trial for the treatment of hepatocellular carcinoma – a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without adriamycin (1st cooperative study). *Cancer Chemother Pharmacol* 31:1–6
- Chang JM, Tzeng WS, Pan HB et al (1994) Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* 74:2449–2453
- Malagari K, Pomoni M, Kelekis A et al (2010) Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:541–551
- Wu XZ, Xie GR, Chen D (2007) Hypoxia and hepatocellular carcinoma: the therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 22:1178–1182
- Sergio A, Cristofori C, Cardin R et al (2008) Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 103:914–921

42. Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y et al (1999) Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* 19:25–31
43. Erinjeri JP, Salhab HM, Covey AM et al (2010) Arterial patency after repeated hepatic artery bland particle embolization. *J Vasc Interv Radiol* 21:522–526
44. Siegal T, Horowitz A, Gabizon A (1995) Doxorubicin encapsulated in sterically stabilized liposomes for the treatment of a brain tumor model: biodistribution and therapeutic efficacy. *J Neurosurg* 83:1029–1037
45. Hong K, Georgiades CS, Geschwind JFH (2006) Technology Insight: image-guided therapies for hepatocellular carcinoma – intra-arterial and ablative techniques. *Nat Clin Pract Oncol* 3:315–324
46. Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN et al (2011) Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:774–785
47. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010) Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:41–52
48. Ten Haken RK, Lawrence TS, Dawson LA (2006) Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: in regards to Xu et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:1272–1273 (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:189–195)
49. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al (2011) Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 140:497–507 e492
50. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF et al (2008) Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 47:71–81

Mohnike W, Hör G, Schelbert H (Hrsg.)
PET/CT-Atlas
 Interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik

Springer-Verlag 2011, 2. Auflage, 1263 S., 1284 Abb., (ISBN ISBN 978-3-642-178)



Seit dem ersten klinischen Einsatz der kombinierten Positronen-Emissionstomographie (PET) und der Computertomographie (CT) = PET/CT (1998) als Hybridbildgebungsverfahren gibt es

derzeit und weltweit ca. 5000 diagnostische Einrichtungen, die dieses neuartige Verfahren zur anatomisch-metabolischen Bildgebung einsetzen. Das Hauptindikationsgebiet betrifft onkologische Erkrankungen mit und ohne Metastasen, deren Staging und Restaging mittels Ganzkörperbildgebung in einem Untersuchungsgang erfolgen kann. Hier kann die PET/CT als ein neues und diagnostisch weiterführendes Verfahren zur multimodalen Therapieplanung- und Kontrolle eingestuft werden. Als Tracer wird klinisch F-18-Desoxyglucose bevorzugt verwendet, die durch die Tumorzelle intrazellulär metabolisiert und in der Bildgebung so sichtbar wird, aber auch neuere molekulare Tracer für z. B. Bronchial-CA, für Prostata-CA, für Hirntumoren, für neuroendokrine Tumoren und für Knochenmetastasen sind verfügbar. Die kardiovaskuläre PET/CT ist ein neues diagnostisches Feld, das derzeit in der Vitalitätsdiagnostik ischämischen Herzmuskelgewebes bei der koronaren Herzkrankheit, insbesondere auch zur Erkennung rupturgefährdeter Plaques validiert wird. Kritisiert wird die hohe Strahlenbelastung der PET/CT für Patienten und Personal, so dass dieses Verfahren nur unter besonders strenger Indikationsstellung angewendet werden sollte.

Der Atlas belegt mit über 1500 eindrucksvollen Abbildungen und Tabellen den durch diese neuartige diagnostische Methode intendierten Zugewinn in anatomisch-funktioneller und molekularer Bildgebung. Er demonstriert Erfahrungen aus eigener Praxis auf allen Indikationsgebieten. Das Werk kombiniert wissenschaftliche Erkenntnisse mit praktischen Beispielen. Präzise und systema-

tisch abgefasste Texte und zwischengeschaltete Passagen erläutern dem Leser die radiologischen und molekularen Grundlagen und vielfältigen Indikationen und demonstrieren die klinische Leistungsfähigkeit der PET/CT-Diagnostik. Dieser PET/CT-Atlas ist somit eine gelungene Verknüpfung aus Text und Bildmaterial und kann dem interessierten und klinisch involvierten Arzt uneingeschränkt als Einführung in die Methode dieses aktuellen Verfahrens, als Lehrbuch und als Nachschlagewerk empfohlen werden.

B.E. Strauer (Düsseldorf)