

TRANSARTERIELLE CHEMOEMBOLISATION
BEIM PRIMÄREN LEBERZELLKARZINOM:
KLINISCHE ERGEBNISSE AUS DEN JAHREN
1991-2000

Institut für Röntgendiagnostik
Abteilung für Interventionelle Radiologie
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. H. Berger)

Transarterielle Chemoembolisation beim primären Leberzellkarzinom:
Klinische Ergebnisse aus den Jahren 1991-2000

Hanna Zappe

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. H. Berger
2. apl. Prof. Dr. H. J. Stein

Die Dissertation wurde am 26.06.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.12.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren des HCC	1
1.1.1. HCC bei Zirrhose	3
1.1.2. HCC bei chronischer Hepatitis	4
1.1.3. Seltene Ursachen des HCC	6
1.2. Prognose des HCC	7
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	9
2.1. Therapiemöglichkeiten des HCC	9
2.1.1. Chirurgische Resektion	9
2.1.2. Lebertransplantation	10
2.1.3. Strahlentherapie	11
2.1.4. Radiofrequenzablation/Mikrowellenablation/Laserablation	13
2.1.5. Ethanolinjektion	14
2.1.6. Systemische Therapien des HCC	16
2.1.7. Theoretische Grundlagen der transarteriellen Chemoembolisation	19
2.1.7.1. Prinzip der Embolisation und Chemoembolisation	19
2.1.7.2. Zytostatika der Chemoembolisationsbehandlung	21
2.1.7.3. Embolisationsmaterialien	22
2.1.7.3.1. Lipiodol	23
2.1.7.3.2. Spherex	26
2.1.7.3.3. Gelfoam	27
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. Zytostatika und Embolisationsmaterialien der Studie	29
3.2. Grundzüge der Studie und Patientenkollektiv	30
3.2.1. Zirrhose-Klassifikation nach Child-Pugh	32
3.2.2. HCC-Klassifikation nach Okuda	32
3.3. Indikation der Chemoembolisation	33
3.3.1. Einschlusskriterien	33
3.3.2. Ausschlusskriterien	33
3.3.3. Vor Chemoembolisation vorliegende Daten	34
3.4. Methodisch-technischer Behandlungsablauf	34

3.5. Auswertungskriterien und Methoden der Datenverarbeitung	36
4. ERGEBNISSE	37
4.1. Auswertung der klinischen Eingangsbefunde	37
4.2. Auswertung der radiologischen Eingangsbefunde	42
4.3. Überlebenszeitbestimmung nach Kaplan-Meier	45
4.4. Statistische Auswertung der Patienten mit einer Überlebenszeit über 24 Monate nach erster transarterieller Chemoembolisation	63
5. DISKUSSION	68
6. ZUSAMMENFASSUNG	76
7. LITERATURVERZEICHNIS	78
8. LISTE DER VERWENDETEN AKRONYME	94

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren des HCC

Das hepatocelluläre Carcinom (HCC) ist weltweit mit etwa 350.000 Neuerkrankungen jährlich der 8-häufigste (bei Männern der 6-häufigste, bei Frauen der 11-häufigste) maligne Tumor. Männer sind mehr als doppelt, in Ländern mit höherer HCC-Inzidenz mehr als 3-mal so häufig betroffen wie Frauen. Je 1/3 der Fälle weltweit treten in China und im übrigen Asien auf, etwa 20% in Afrika. In Europa ist die Erkrankung mit etwa 30.000 Fällen jährlich häufiger als in den USA [Schafer D.F., Sorrell M.F. Hepatocellular carcinoma; Lancer 353 (1999); 1253-1257].

Dabei bestehen innerhalb von Europa Inzidenzunterschiede mit höheren Raten in Spanien, Italien und Osteuropa. Die Prävalenz liegt bei 0,1-1% in Europa, Nordamerika und Australien, bei 5-20% in Zentral- und Südafrika und Südostasien (endemisches HCC) und bei 1-5% in den anderen Ländern. In Ländern mit endemischem HCC stellt der Tumor die häufigste Krebstodesursache dar [Beasley R.; The major etiology of hepatocellular carcinoma; Cancer 61 (1988) 1942].

In den Industrieländern liegt der Erkrankungsgipfel jenseits des 6., meist im 8. Lebensjahrzehnt, in den Ländern mit hoher HCC-Inzidenz ist das Prädilektionsalter niedriger. Die Inzidenz des HCC hat in den letzten 10 Jahren insbesondere in den Industrieländern und hier sowohl bei unter 50-jährigen wie bei älteren Menschen zugenommen [El-Serag H.B., Mason A.C.; Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States; New Engl. J. Med. 340 (1999) 745-750]. Dies ist im Wesentlichen den Hepatitis-C-Virusepidemien der vergangenen Jahrzehnte zuzuschreiben, da die Folgen einer Hepatitis-C-Infektion wie Zirrhose und HCC erst nach einer Latenz von 20-30 Jahren auftreten [Tong M.J., El-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L.; Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C; New Engl. J. Med. 332 (1995) 1463-1466; Castells A., Bruix J., Bru C., Ayuso C., Roca M., Boix

L., Vilana R., Rodes J.; Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients; *Gastroenterology* 109 (1995) 917-922].

Das weltweit sehr unterschiedliche Vorkommen des HCC spiegelt seine Risikofaktoren wieder: Im südlichen Afrika ist es, bedingt durch Hepatitis-Infektionen (meist B) und Cokarzinogene der Nahrung (Aflatoxine), der häufigste maligne Tumor. In Europa macht es nur etwa 3% der Karzinome aus. Hier tritt es aber erst in der Zirrhose meist älterer Patienten auf, was für eine geringere Bedeutung von Cokarzinogenen und eine spätere Infektion mit längerem Verlauf spricht.

Die Leberzirrhose stellt für sich einen Risikofaktor dar, der allerdings bei Hämochromatose sehr hoch und bei der reinen Alkoholzirrhose gering ist

[Moradpour D., Wand J.R.; Hepatic oncogenesis; In: Zakim D., Boyer T.,D., (eds.); *Hepatology: a textbook of liver disease*, 3rd edn. Saunders Philadelphia, Vol. 2, pp (1996) 1490-1512].

Chronische Entzündungen mit hohem Zellumsatz erhöhen das Carcinomrisiko. Hepatitisviren wirken darüber hinaus aber viel stärker transformierend, ohne daß die onkogenen Mechanismen bei den in das menschliche Genom integrierten B-Viren (DNA-Virus) und den nicht integrierten C-Viren (RNA-Virus) bisher klar sind. Koinfektionen B + D und B + C erhöhen das Risiko. Hepatitis A, E, F, G und das als "Hepatitisvirus" umstrittene TTV spielen keine Rolle. Historisch sind Expositionen gegenüber Thorotrast und Vinylchlorid (dabei auch Angiosarkome, Cholangiokarzinome)[Niederau C., Lange S., Heintges T. et al.; Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospektive cohort study; *Hepatology* 28 (1998) 1687-1695].

Männliches Geschlecht und höheres Alter sind weitere Risikofaktoren.

1.1.1. HCC bei Zirrhose

Bei der Mehrzahl der Patienten mit HCC entwickelt sich der Tumor auf dem Boden einer Zirrhose.

Tabelle 1

Wichtigste Ätiologien der Zirrhosen auf deren Boden ein HCC entsteht in Europa

[Colombo M.; The natural history of hepatocellular carcinoma; Hepato-Gastroenterology 45 (1998) 1221-1225].

Hepatitis C	50%
Hepatitis B	15%
Alkoholabusus	5%

Bei etwa 25% der Zirrhotiker liegt eine gemischte Ätiologie (Hepatitis-B-, Hepatitis-C-Virusinfektionen, Alkoholabusus u.a.) der Zirrhose, auf deren Boden ein HCC entstanden ist, vor [Colombo M.; The natural history of hepatocellular carcinoma; Hepato-Gastroenterology 45 (1998) 1221-1225].

Insbesondere bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ist auch von nur geringem Alkoholkonsum (10-20 g/Tag) abzuraten, da Alkohol sowohl die HCV-Replikation verstärkt als auch die Prognose der chronischen Hepatitis C negativ beeinflusst [Pessione F., Degos F., Marcellin P. et al.; Effect of Alcohol consumption on Serum Hepatitis C Virus RNA and Histological Lesions in Chronic Hepatitis C; Hepatology 27 (1998) 1717-1722].

Im europäischen Krankengut entwickeln sich bei virusbedingter Zirrhose häufiger HCCs als bei nicht-virusbedingter Zirrhosen. Bei gleichzeitiger HBV- und HCV-Infektion sind nur 40% der Zirrhotiker nach 10 Jahren noch tumorfrei [Benvegna L., Fattovich G., Noventa F., Tremolada F., Chemello L., Cecchetto A., Alberti A.; Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study; Cancer 74 (1994) 2442-2448].

Beim HCC besteht bei etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten ein multifokaler Befall (simultan oder sequenziell) der Leber, der bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Cancerogene häufiger zu sein scheint [Fasani P., Sangiovanni A., de Fazio C. et al.; High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors; *Hepatology* 29 (1999) 1704-1707]. Bei etwa 20% der Patienten mit HCC lässt sich in der tumorbefallenen Leber keine Zirrhose nachweisen. Ein Großteil dieser Patienten weist eine chronische Hepatitis B auf, die übrigen Fälle sind bisher nicht gut charakterisiert [Bernard P.-H., Blanc J.-F., Le Bail B., de Ledinghen V., Rullier A., Balabaud c., Boulac-Sage P.; Carcinome hepatocellulaire sur foie non cirrhotique: un regain d'interet; *Gastroenterol Clin Biol* 22 (1998) 371-374].

1.1.2. HCC bei chronischer Hepatitis

Bei der chronischen Hepatitis B liegt die HCC-Inzidenz bei 0,5% pro Jahr, bei bereits bestehender Zirrhose bei 2,4% pro Jahr [Di Bisceglie A.M., Rustgi V.K., Hoofnagle J.H., Dusheiko G.M., Lotze M.T.; NIH conference. Hepatocellular carcinoma; *Ann Intern Med* 108 (1988) 390-401].

Obwohl bei 90% der Patienten mit HBV-assoziiertem HCC gleichzeitig eine Zirrhose vorliegt, ist die Zirrhose bei der HBV-Infektion also kein obligates Zwischenstadium für die Entwicklung eines HCC. Dies wird der Integration von HBV-DNA in das Hepatozytengenom und der damit verbundenen Aktivierung zellulärer Onkogene zugeschrieben. [Terrault N.A., Wright T.L.; Viral Hepatitis A through G.; In: Feldman M., Schardtschmidt B.F., Sleisenger M.H. (eds) Sleisenger & Fordtrans `s Gastrointestinal and Liver Disease, 6th edn. Saunders Philadelphia USA, pp (1998) 1123-1170]

Die chronische Hepatitis C scheint dagegen nur selten zum HCC zu führen, wenn nicht gleichzeitig eine Zirrhose vorliegt. [Niederau C., Lange S., Heintges T. et al.; Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospektive cohort study; *Hepatology* 28 (1998) 1687-1695].

Die Gesamtheit der publizierten Daten zeigt, daß 2-7% aller Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion nach 20 Jahren ein HCC entwickeln [Di Bisceglie A.M., Rustgi V.K., Hoofnagle J.H., Dusheiko G.M., Lotze M.T.; NIH conference. Hepatocellular carcinoma; Ann Intern Med 108 (1988) 390-401; Di Bisceglie A.M.; Hepatitis C and hepatocellular carcinoma; Hepatology 26 (1997): Suppl.1, 34-38; Di Bisceglie A.M., Goodman Z.D., Ishak K.G., Hoofnagle J.H., Melpolder J.J., Alter H.J.; Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis; Hepatology 14 (1991) 969-974]. Spezielle Risikofaktoren für das Auftreten eines HCC bei chronischer Hepatitis C sind neben den genannten potentiellen Copathogenen [Colombo M.; The natural history of hepatocellular carcinoma; Hepato-Gastroenterology 45 (1998) 1221-1225]: männliches Geschlecht, ein Alter von mehr als 45 Jahren und eine hohe Entzündungsaktivität (GPT > 100 U/l).

1.1.3. Seltene Ursachen des HCC

Weitere Toxine und Medikamente, bestimmte Stoffwechselerkrankungen sowie eine Reihe von selteneren Leberkrankheiten können zum HCC führen. In bestimmten Teilen Afrikas und Asiens entwickelt sich der Pilz *Aspergillus flavus* in feucht gelagerten Lebensmitteln, insbesondere Erdnüsse, und stellt über das produzierte Aflatoxin, welches zu einer Mutation im p53-Gen führt, eine bedeutenden Ursache des HCC dar [Omer R.E., Bakker M.I., van't Veer P. et al.; Aflatoxin and liver cancer in Sudan; Nutrition and Cancer 32 (1998) 174-180; Gerald N. Wogan; Aflatoxin as a Human Carcinogen; Hepatology 30 (1999) 573-575]

Die Industrietoxine Toluol und Dimethylnitrosamin, aber auch Kontrazeptiva und anabole Steroide können zum HCC führen. Das Risiko eines Kontrazeptiva-bedingten HCCs ist epidemiologisch nur in Ländern mit niedriger HCC-Inzidenz definierbar und - abhängig von der Dauer der Kontrazeption - 1,5- (<5 Jahren) bis 3,9fach (>5 Jahren) erhöht [Claviere C., Bronowicki J.-P., Hudziak H., Bigard M.-A., Gaucher P.; Roles des steroïdes sexuels et de leurs recepteurs dans la physiopathologie du carcinome hepatocellulaire; Gastroenterol Clin Biol 22 (1998) 73-86]. Dieses gering erhöhte Risiko scheint bis zu 10 Jahren nach Absetzen der Kontrazeptiva zu bestehen.

Unter den Stoffwechselkrankheiten spielt die hereditäre Hämochromatose die größte Rolle. Liegt bereits eine Zirrhose vor, entwickeln etwa 45% der Patienten mit Hämochromatose ein HCC [Fargion S., Fracanzani A.L., Piperno A., Braga M., D'Alba R., Ronchi G., Fiorelli G.; Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis; Hepatology 20 (1994) 1426-1431]. Auch hier erhöht gleichzeitiger Alkoholabusus das Risiko. Selten wurden HCCs auch in der nicht-zirrhatischen Leber des Hämochromatose-Patienten beschrieben.

Weitere Stoffwechselkrankheiten, die selten Ursache eines HCC sein können, sind: der α -1-Antitrypsinmangel, der M. Wilson, die hereditäre Tyrosinämie Typ 1 und die Glykogenose Typ 1 und 2.

Etwa 10% der HCCs entstehen auf dem Boden einer idiopathischen Zirrhose. Die lebenslange Inzidenz des Tumors bei Patienten mit primärer oder autoimmuner Zirrhose oder bei Patienten mit Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom, Camamembranen) liegt bei 2-5% [Floreani A., Baragiotta A., Baldo V., Menegon T., Farinati F., Naccarato R.; Hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis; Hepatology 29 (1999) 1425-1428].

1.2. Prognose des HCC

Die Prognose des HCC ist im Wesentlichen abhängig von der Tumorgöße und der Leberfunktion. Diese Parameter stellen zusammen mit den Tumormarkern die wesentlichen prognostischen Kriterien dar. Die Tumorverdoppelungszeit ist individuell stark unterschiedlich und liegt zwischen 27 und 605 Tagen [Barbara L., Benzi S., Gaiani et al.; Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival; Hepatology 16 (1992) 132-137]. Nach 1,2 bzw. 3 Jahren leben noch 81, 56 bzw. 21% der Patienten mit kleineren Tumoren (< 5 cm) [Barbara L., Benzi S., Gaiani et al.; Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival; Hepatology 16 (1992) 132-137] und 54, 40 bzw. 28% der Patienten mit nicht kurativ behandelbaren Tumoren [Llovet J.M., Bustamante J., Castells A. et al.; Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials; Hepatology 29 (1999) 62-67]. Bei letzteren leben nur 8% der Patienten mit eingeschränktem Performance Status, bildgebendem Nachweis eines Gefäßeinbruches oder von Metastasen bei Diagnosestellung länger als 3 Jahre, jedoch 50% der Patienten ohne diese Zeichen [Llovet J.M., Bustamante J., Castells A. et al.; Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials; Hepatology 29 (1999) 62-67]. Für das Risiko eines HCC-Rezidivs nach Ro-Resektion gelten

analoge Kriterien [The Liver Cancer Study Group of Japan; Prediktive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan; Cancer 74 (1994) 2772-2780].

Sonographisch echoreichere Tumoren zeigen langsames Wachstum [Barbara L., Benzi S., Gaiani et al.; Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival; Hepatology 16 (1992) 132-137]. Die zugrunde liegende Leberkrankheit und der Gesamtzustand des Patienten (Alter, Begleitkrankheiten, Alkoholabusus etc.) entscheiden, ob potentiell kurative Verfahren (Resektion, Transplantation) zur Anwendung kommen können und sind deswegen prognostisch häufig bestimmend.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1. Therapiemöglichkeiten des HCC

2.1.1. Chirurgische Resektion

Für das hepatocelluläre Carcinom in nicht-zirrhotoscher Leber stellt die anatomische Leberresektion, mit Einhalten eines ausreichenden Sicherheitsabstandes, die Therapie der Wahl dar [Bronowicki J.P. et al 1996; Ringe B. et al. 1992; Van Thiel D.H. et al. 1998; Weimann A. et al. 1997]. Dies trifft auch für fortgeschrittene Tumorstadien zu. Es werden die Möglichkeiten der Leberchirurgie auch unter Einbeziehung erweiterter Resektionen oder ggf. auch unter Anwendung neuer, aus der Organtransplantation abgeleiteter Operationstechniken, ausgeschöpft. Durch ein stetig verbessertes perioperatives Management ist die Operationsmorbidity und -mortality niedrig und wird von einigen Autoren unter 2% angegeben [Tsao J.I. et al. 1994]. Dies trifft auch für Patienten älter als 70 Jahren zu, bei denen unter entsprechenden präoperativen Vorkehrungen Leberresektionen mit ähnlichen Ergebnissen und vergleichbarer Morbidity wie beim jungen Patienten möglich sind [Takenaka K. et al. 1994].

Nach potentiell kurativer Resektion eines HCC in nicht-zirrhotoscher Leber werden 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensraten von 69,8, 44,2 und 35,5% angegeben [Ringe B. et al. 1992; Weimann A. et al. 1997].

Bei guter Leberfunktion und somit gegebener funktioneller Resektability stellt die Leberresektion bis zu den Tumorstadien (UICC) I und II eine vertretbare chirurgische Therapiealternative dar.

Beim HCC in Zirrhose ist häufig keine funktionelle Resektability mehr vorhanden.

Ein weiterer Nachteil der Resektion des HCCs in zirrhotoscher Leber liegt in dem nach Leberteilentfernung nach wie vor bestehenden Entartungsrisiko der zirrhotoschen Leber. So tritt nach potentiell kurativer Resektion eines hepatocellulären Carcinoms in nahezu der Hälfte aller Patienten erneut ein Carcinom in der Leber auf. Dabei scheint ein Sicherheitsabstand < 1cm bei der

Primäroperation mit einem signifikant erhöhten Rezidivrisiko einherzugehen [Chen M.F. et al. 1994].

In der Mehrzahl der Fälle ist das Rezidiv auf die Leber beschränkt. Dennoch wird die Resektabilität der intrahepatischen Rezidive mit nur 12 - 24% angegeben, wobei die Morbidität und Mortalität mit 13 bzw. 2,3% vergleichbar mit der Komplikationsrate nach primärer Leberresektion ist. Auch die Überlebensraten sind mit 40 Monaten im Median und bei einer 3- und 5- Jahresüberlebensrate von 56 und 40% nach Re-Operation eines intrahepatischen Rezidivs vergleichbar mit den Resultaten nach der Erstoperation eines HCC in Zirrhose [Neelemann N. et al. 1996].

2.1.2. Lebertransplantation

Für das funktionell nicht resektable hepatocelluläre Carcinom in Zirrhose stellt die Lebertransplantation in den frühen Tumorstadien I und II die Therapie der Wahl dar [Klintmalm G.B. et al. 1998; Otto G. et al. 1998; Van Thiel D.H. et al. 1998].

Die totale Hepatektomie beseitigt nicht nur das oftmals multizentrische hepatocelluläre Carcinom und evtl. Satellitenmetastasen, sondern auch das maligne Entartungspotential der Zirrhoseleber selbst. Weiterhin werden durch die Transplantation auch die mit einer Leberzirrhose assoziierten und oftmals die Prognose des Patienten bestimmenden Komplikationen wie etwa die portale Hypertension therapiert.

Die Ergebnisse der Lebertransplantation des hepatocellulären Carcinoms ohne Zirrhose liegen für alle Stadien betrachtet mit einer 1-, 3- und 5-Jahresüberlebenszeit von 53, 30 und 26,9% nicht besser als die Ergebnisse bei Lebertransplantation des HCC in Zirrhose [Pichlmayr R. et al. 1995; Weimann A. et al. 1997]. Die im Vergleich zur Leberresektion schlechteren Überlebensraten und hohen Rezidivraten nach Lebertransplantation bei HCC in nicht-zirrhotoser Leber könnten auf den letztlich nicht eindeutig geklärten Einfluss der Immunsuppression zurückzuführen sein [Yokoyama I. et al. 1991].

Da in der Literatur vielfach keine exakte Klassifikation nach UICC oder Okuda-Stadien vorgenommen wird, ist die Vergleichbarkeit der angegebenen

Überlebensraten insgesamt eingeschränkt. So wird in einer Multicenterarbeit von Klintmalm [Klintmalm G.B. et al. 1998] für HCC bis 3cm im Durchmesser eine 1-, 3- und 5-Jahresüberlebensrate von 71,7, 59,9 und 59,9% im Vergleich zu 67,6 , 41,3 und 32,6% für HCC > 5cm im Durchmesser angegeben.

Für höhere Tumorstadien als UICC-Stadium II werden demgegenüber in der Literatur deutlich schlechtere Resultate nach Transplantation mit 5-Jahresüberlebensraten zwischen 10 und 20% im Stadium IV angegeben [Pichlmayr R. et al. 1995; Weimann A. et al. 1997]. Ursächlich für die schlechte Prognose sind in erster Linie die signifikant höhere Rate an intrahepatischen und extrahepatischen Tumorrezidiven [Marsh J.W. et al. 1997; Weimann A. et al. 1997].

Anhand der vorliegenden Daten wird die Wichtigkeit eines genauen präoperativen Tumorstagings mit exakter Stadienzuordnung deutlich.

Vor dem Hintergrund stagnierender oder gar rückläufiger Organspenderzahlen bei gleichzeitig wachsender Zahl an Patienten mit benignen Grunderkrankungen auf der Warteliste für eine Organtransplantation muss vielmehr die Entscheidung zur Lebertransplantation bei maligner Grunderkrankung in jedem Einzelfall sehr sorgfältig abgewogen werden.

2.1.3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann grundsätzlich als alleiniges Therapieprinzip, als neoadjuvante Behandlung, als adjuvante Therapie in Kombination mit Operation, TAE oder PEI, in kurativer oder palliativer Intention oder in Kombinationstherapie mit systemischer oder lokaler Chemotherapie zum Einsatz kommen. Der wichtigste limitierende Faktor der Strahlentherapie ist die begrenzte Strahlentoleranz des Normalgewebes der Leber. Bei Bestrahlung der gesamten Leber werden Dosen jenseits von 30 Gy in konventioneller Dosierung nicht toleriert [T.S. Lawrence et al. 1995; K.R. Lewin et al. 1973].

Die Leber ist ein "paralleles Organ", d.h. Partialvolumina tolerieren höhere Dosen als das Gesamtorgan und sie besitzt außerdem die Fähigkeit zur kompensatorischen Hypertrophie. Daten aus 3-D-Dosis-Volumen-Analysen legen

nahe, daß bis zu 50% des Volumens mit Dosen von 50-70 Gy bestrahlt werden, ohne daß es zu einer bedrohlichen Einschränkung der Leberfunktion kommt [T.S. Lawrence et al. 1992; K.R. Lewin et al. 1973]. Die Vorschädigung durch Leberzirrhose kann die Strahlentoleranz allerdings deutlich einschränken.

Daher sind Verfahren in Erprobung, die hohe Dosen im Zielvolumen bei gleichzeitig maximaler Schonung von Normalgewebe gewährleisten. Dazu gehört die 3-D-geplante konformale perkutane Strahlentherapie, die Bestrahlung mit schweren Teilchen wie Protonen, die interstitielle Brachytherapie oder die interne Radiotherapie mit mikroverkapseltem Jod-131 oder Yttrium-90, sog. "Microsphären" [W. Y. Lau et al. 1998].

Eine alleinige primäre perkutane Strahlentherapie mit Dosen zwischen 20 und 30 Gy in konventioneller Fraktionierung ist nicht in der Lage, das HCC lokal zu kontrollieren [R. Phillips et al. 1960].

Unter Verzicht der Ganzleberbestrahlung ist es möglich, wesentlich höhere Dosen (40-70 Gy) im Bereich der makroskopischen Tumoren zu applizieren. Dieser Therapieansatz wurde zunächst in Ostasien, insbesondere in China verfolgt, wo die perkutane Strahlentherapie beim HCC z.T. als Standard angesehen wird [K. Notsuma et al. 1992; Z.Y. Tang 1980; H. Takagi et al. 1989]. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß mit Dosen jenseits von 40 Gy die Ansprechrate und die lokale Tumorkontrolle und wahrscheinlich auch das mediane Überleben möglicherweise verbessert wird [T. Nagshima 1989; L. Yu et al. 1987], (Tabelle 2).

Tabelle 2

Autor	N	RT-Modus	Respons (%)	Medianes Überleben (Monate)
Uno et al.(16)	17	46 Gy (26-60) IF	35	13,8
Matsuura et al.(13)	22	64 Gy (58-68) IF	59	18
Nagashima (15)	11	58 Gy (55-60) IF	55	14,5
Chen et al. (2)	10	40 Gy (30-50) IF	30	13

Zusammenfassend ist festzustellen, daß eine Teilvolumenbestrahlung der Leber mit Dosen möglich ist, die in der Lage sind, das HCC potentiell lokal zu kontrollieren. Voraussetzung ist die Beschränkung auf ein kleines Zielvolumen, das ausreichende Volumenanteil der Leber unbestrahlt läßt. Eine zweite Einschränkung liegt in der funktionellen Kapazität der Restleber, die allerdings häufig durch die oft mit dem HCC assoziierten Leberzirrhose stark eingeschränkt sein kann. Da die Prognose vorwiegend durch intrahepatische "Ex-field"-Rezidive oder durch die Fernmetastasierung bestimmt wird [K. Aoki et al. 1994], ist ein langfristiges Überleben auch mit der kleinvolumigen hochdosierten Strahlentherapie nur in Ausnahmefällen zu erzielen.

Die palliative Wirkung der perkutanen Strahlentherapie sollte dagegen nicht unterschätzt werden, da immerhin bei 60-79 % der bestrahlten Patienten über eine wirksame Palliation der Oberbauchbeschwerden und ein Abfall des α -Fetoprotein-Spiegels um mehr als 50% berichtet wurde [M. Matsuura et al. 1998].

Eine Möglichkeit die lokale Strahlenwirkung zu optimieren ohne die Strahlendosis zu eskalieren, ist die Kombination perkutaner Bestrahlung mit lokoregionärer Tiefenhyperthermie.

Eine Studie berichtet über die perkutane Bestrahlung mit medianen Dosen von 30,6 Gy in Kombination mit lokoregionärer Tiefenhyperthermie 2mal wöchentlich bei 84 Patienten mit inoperablem HCC [J. Seong et al. 1994]. Sowohl die Palliation von Oberbauchschmerzen (78,6%), als auch das objektive Ansprechen (Volumenreduktion > 50%) lag mit 40,3% (27 von 67 auswertbaren Patienten) höher als bei den meisten vergleichbaren Studien zur alleinigen Strahlentherapie.

2.1.4. Radiofrequenzablation/Mikrowellenablation/Laserablation

Aufgrund der schlechten Prognose primärer Lebertumore wurden für inoperable Patienten nicht-chirurgische, minimal-invasive, perkutane oder radiologisch-interventionelle Behandlungsverfahren entwickelt, darunter perkutane lokale Hyperthermieverfahren. Eine interstitielle Hyperthermie kann durch Mikrowellen Elektroden, Laserfasern oder Radio-Frequenz Elektrodennadeln erzeugt werden, die

unter Ultraschall-, computertomographischer oder magnetresonanztomographischer Führung in den Tumor plaziert werden [Luigi Buscarini et al.].

Die Einführung modifizierter Nadel-Elektroden (erweiterbar und kühlbar) führte dazu, daß ein größeres Nekroseareal erreicht werden konnte. So wurde die Behandlung von Tumoren bis zu einem Durchmesser von 3,5 cm in 1 bis 2 Sitzungen, in Lokalanästhesie und mit einer akzeptablen Komplikationsrate möglich. Größere Tumore sind kaum behandelbar, da sehr viele Sitzungen notwendig wären.

Radiofrequenz-Wärme beruht auf einer ionischen Agitation, die produziert wird durch einen Fluß hochfrequenten Gleichstroms im Gewebe.

Die Dimension der Läsion bedingt durch die Radiofrequenz-Hitze ist abhängig von der Stromstärke, der Größe der Nadel-Elektrode, der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes und von dem Wärmeverlust über den Blutkreislauf (Konvektion).

Der Wärmeverlust über die Blutzirkulation kann als ein kritischer, limitierender Faktor, des durch Radiofrequenz-Ablation erreichbaren Nekrosegebietes betrachtet werden. Tumorgefäße agieren wie ein Kühler, die die Möglichkeit einer Radiofrequenz-Ablation - sogar mittels vieler Insertionen - reduzieren [Luigi Buscarini et al. 2001].

Kontraindikationen für die Thermoablation beim HCC sind folgende [Luigi Buscarini et al. 2001]:

- Portalvenenthrombose
- Extrahepatische Tumormanifestation
- Prothrombin Aktivität < 50%
- Thrombozyten < 70000/ μ l

1996 berichten Rossi und Mitarbeiter über Radiofrequenz-Tumorablation-Behandlung bei 39 Patienten mit kleinen HCC-Läsionen.

2.1.5. Ethanolinjektion

Livraghi et al. berichten 1986 erstmals über die erfolgreiche Therapie von Lebertumoren durch gezielte perkutane Injektion mit absolutem Alkohol [Livraghi T et al. 1986].

Livraghi et al. wenden die PEIT bei Patienten mit einem singulären HCC < 4-5 cm und bei Patienten mit multiplem HCC mit 2-3 Herden < 3 cm an. Unter Ultraschallkontrolle wird der Tumor mit einer 15 bis 20 cm langen, 21 bis 22 gauge Nadel punktiert und absoluter Alkohol in eine oder mehrere Lokalisationen der Läsion injiziert. Die applizierte Dosis richtet sich nach der Tumorgöße. Meist werden 2-8 ml pro Sitzung injiziert und die Behandlung 2-3mal pro Woche wiederholt, bis das sonographische Echomuster des Tumors gänzlich durch ein anderes ersetzt ist oder die errechnete Gesamtdosis verabreicht worden ist [T. Livraghi et al. 1986; T. Livraghi et al. 1988; T. Livraghi et al. 1992; K. Okuda et al. 1993; J.-C. Sheu 1987; S. Shiina et al.1990; K. Tanikawa et al. 1993].

Der Alkohol verteilt sich selektiv im HCC, da es von weicherer Konsistenz ist als das umgebende zirrhotische Gewebe [T. Livraghi et al. 1992]. Das Tumorgewebe wird durch die dehydrierenden und proteindenaturierenden Eigenschaften des Ethanols zerstört. Eine Koagulationsnekrose mit vaskulärer Thrombose und Okklusion ist die Folge [T. Livraghi et al. 1988; S. Shiina et al. 1990].

Livraghi et al. nennen als Kontraindikationen:

- Prothrombinzeit unter 40%
- Thrombozytenzahl unter 40.000/ml
- extrahepatische Metastasierung
- großer infiltrativer Tumor mit einem hepatischen Volumen > 30-35%
- Thrombose der Hauptäste der Pfortader oder Lebervenen
- Dilatation der Gallenwege
- Ascites.

Die Lokalisation des HCCs an der Leberoberfläche gilt nicht als Kontraindikation [T. Livraghi et al. 2001; T. Livraghi et al. 1992].

Zu den Nebenwirkungen der PEIT zählen Hitzegefühl und Schmerz über der Injektionsstelle, Fieber wenige Tage nach dem Eingriff anhaltend, leichter Anstieg der Transaminasenaktivität und des Bilirubinwertes im Blut und eine limitierte chemische Thrombose der versorgenden Portalvenenäste, die nach 1-2 Monaten wieder verschwunden waren. Diese Erscheinungen sind meist nur mild ausgeprägt und von kurzer Dauer, eine spezifische Therapie ist nicht nötig [J.-C. Sheu et al. 1987; S. Shiina et al. 1990; T. Livraghi et al. 2001]. Schwerwiegende Komplikationen wie

- intraperitoneale Hämorrhagie aufgrund der Tumornekrose oder der Verletzung eines Omentumgefäßes
- Ikterus durch Verletzung eines Gallengangs oder als Zeichen hepatischer Dekompensation
- Leberinfarkt durch Influx von Ethanol in ein Gefäß
- Leberabszess
- Hämobilie
- arterioportaler Shunt
- Schock
- Aszites und
- Pleuraerguß

sind sehr selten - zw. 1.3% - 2.4% - und werden normalerweise konservativ behandelt.

Unter 1643 Patienten verschiedener Autoren gab es keinen Todesfall [Livraghi T et al. 1995; J.-C. Sheu et al. 1987; S. Shiina et al. 1990; T. Livraghi et al 2001].

Über eine Entwicklung von Hautmetastasen an der Einstichstelle wird nicht berichtet, wohl wegen der abtötenden Wirkung des in geringer Menge an der Nadel zurücklaufenden Alkohols.

2.1.6. Systemische Therapie des HCC

Aufgrund der äußerst schlechten Prognose nicht-resektabler hepatocellulärer Carcinome sind in den letzten Jahrzehnten verschiedene systemische Mono- und Kombinationschemo- sowie Hormontherapien in klinischen Studien untersucht worden, ohne dass sich eine Standardtherapie des fortgeschrittenen HCC gemäß der "evidence based medicine" definieren lässt [Melia W.M. et al. 1981; Simonetti R.G. et al.1997]. Die ausgeprägte Chemotherapie-Resistenz des primären HCC mag bedingt sein durch die spezifische Funktion der Leber als Entgiftungsorgan mit einer hohen Expression von Detoxifikationsenzymen, nicht zuletzt induziert durch den intensiven und langfristigen Kontakt mit alimentär aufgenommenen Toxinen. Darüber hinaus zeigt die Leberkarzinomzelle biologische Eigenschaften die mit einer

erheblich reduzierten Apoptosekapazität (z.B. in etwa 50% p53-Mutation, hohe IGF-I-Rezeptorexpression

[Ishikawa H et al. 1999]) einhergehen oder mit einer primären Chemotherapie-Resistenz assoziiert sind (z.B. hohe Expression des Multi-drug-resistance-(MDR)-Protein gp170 [Chou Y.Y. et al. 1997]). Entsprechend ist eine systemische Chemotherapie relativ marginal wirksam.

Doxorubicin, die am besten dokumentierte Substanz und über lange Jahre die "Standardchemotherapie" des fortgeschrittenen HCC, erreicht als Monotherapie lediglich Remissionsraten von unter 15%, ohne dass hieraus eine signifikante Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe resultiert [Chlebowski R.T. et al. 1984; Johnson P.F. et al. 1992; Sciarrino E. et al. 1985].

Kouroumalis E. et al. setzten das Somatostatin-Analogon Octreotid bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC ein und erhielten signifikante Überlebensvorteile von Patienten unter Octreotid (2 x 250 µg/d s.c.) gegenüber Patienten ohne tumorspezifische Behandlung (medianes Überleben 13 vs. 4 Monate) [Kouroumalis E. et al. 1998].

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse von zytostatischen Monotherapien war schon in den 80er Jahren, analog zur Entwicklung bei anderen soliden Tumoren, eine Reihe von Studien zur Polychemotherapie des HCC durchgeführt worden. Als Basis für die meisten Protokolle wurden Anthrazykline, Mitoxantron oder 5-FU gewählt, als Kombinationspartner dienten zumeist Cisplatin, Typ I Interferone (IFN) oder Tamoxifen - wobei Tamoxifen nicht als Östrogenrezeptorantagonist, sondern durch die hochdosierte Gabe (160 mg/d) durch Hemmung der Proteinkinase C als Modulator der Chemoresistenz von Tumorzellen wirkt [Cheng A.L. et al. 1998].

Durch den Einsatz von Kombinationsprotokollen ließ sich die Rate an kompletten oder partiellen Remissionen durchweg steigern, was sich allerdings nicht regelhaft in einer Verbesserung der Gesamtprognose widerspiegelte. Die wenigen randomisierten Studien, die eine Mono- mit einer Kombinationstherapie verglichen, fanden keine signifikante Unterschiede in Bezug auf das Überleben der Behandlungsgruppen [Choi T.K. et al. 1984; Falkson G. et al. 1984]. Die Kombinationsprotokolle sind naturgemäß mit einer höheren Toxizität (u.a.

Myelosuppression und Mukositis) belastet als Monotherapien; so dass eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich ist.

2.1.7. Theoretische Grundlagen der transarteriellen Chemoembolisation

2.1.7.1. Prinzip der Embolisation und Chemoembolisation

Die Chemoembolisation ist eine interventionell-radiologische Therapieform, die die intraarterielle Chemotherapie mit einer Embolisation, also einer temporären vaskulären Okklusion verbindet.

Eine alleinige intraarterielle Applikation eines Zytostatikums in die Arteria hepatica steigert dessen Konzentration am Zielort zwar gegenüber einer systemischen Applikation des Zytostatikums, führt aber aufgrund des schnellen Flusses in der Arteria hepatica immer noch zu nur suboptimalen Konzentrationen im Tumor bei erheblicher systemischer Toxizität [T. Taguchi et al. 1992]. Durch die zusätzliche intraarterielle Applikation eines Embolisationsmaterials kann die lokale Zytostatikumkonzentration erhöht und gleichzeitig die systemische Toxizität, durch geringe systemische Konzentration des Zytostatikums, erniedrigt werden. Hinzu kommt eine partielle Wirkungsverstärkung von Chemotherapeutika bei Hypoxie und die Tatsache, daß die Ischämie perse schon das Potential hat, das Tumorwachstum aufzuhalten oder sogar eine Tumorregression zu bewirken.

Die Technik der Chemoembolisation basiert auf der dualen Gefäßversorgung der Leber über das arterielle und portovenöse System [Breedis C. et al. 1954; Taniguchi H. et al. 1994;]. Da die Durchblutung des Leberparenchyms zu etwa 75% über die Vena porta und zu nur 25% über die Arteria hepatica gewährleistet ist, ist eine kritische Ischämie des Leberparenchyms bei arterieller Embolisation nicht zu erwarten [Breedis C. et al. 1954]. Abhängig von der Histologie zeigen Lebermetastasen verschiedener Tumoren und das primäre Leberzellkarzinom zu 80-100% eine Gefäßversorgung über das arterielle System [W. Gross-Fengels 1996; J. Malms et al. 1994; J. Pirschel et al. 1993; J. Pirschel et al. 1991; H. Schreyer et al. 1991; Y. Shichijo 1985; R. Yamada et al. 1983]. Das gesunde Parenchym wird also durch die Unterbrechung der arteriellen Strombahn nur gering beeinträchtigt und Lebertumoren können selektiv geschädigt werden.

Anfangs war man bestrebt, durch Ligatur der Arteria hepatica die Blutversorgung des Tumors zu unterbinden, denn nach Ligatur der Arteria hepatica nimmt die Tumorperfusion um 90%, die des normalen Lebergewebes nur um 35-40% ab [Gelin L.E. et al. 1968]. Dabei kam es jedoch innerhalb weniger Stunden zur Ausbildung von Kollateralen, so daß dieser Weg der Gefäßunterbindung keine sinnvolle Therapieform darstellt. Auch Versuche mit Spiralen eine permanente Gefäßokklusion zu erreichen führten zu einer schnellen arteriellen Kollateralbildung. Ein Umgehen dieser Problematik erreicht man durch das Einsetzen temporärer Embolisationsmaterialien.

Bei der konventionellen transarteriellen Chemoembolisation wird das Zytostatikum gemeinsam mit dem Embolisationsmaterial zentral, in die Arteria hepatica communis oder Arteria hepatica propria appliziert. Mit der Entwicklung besserer Kathetersysteme wurde auch die Chemoembolisation modifiziert. Mittlerweile wird oftmals eine selektive oder sogar superselektive Embolisation des Tumorareals angestrebt. Sind hepatocelluläre Carcinome auf ein Segment oder Subsegment beschränkt, ist eine selektive Chemoembolisation auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und schlechter Leberfunktionsreserve, bei denen ein zentraler arterieller Verschuß mit einem hohen Risiko ischämischer Komplikationen verbunden wäre, sicher durchzuführen [H. Oi et al. 1994; K. Nishimine et al. 1994; H. Uchida et al. 1993]. Kleine Läsionen, die aufgrund ihrer ungünstigen subkapsulären Lage oder ihrer Nähe zur Gallenblase oder zum Diaphragma einer perkutanen Ethanolinjektionstherapie nicht zugänglich sind, können auf diese Weise mit guten Ergebnissen therapiert werden [H. Uchida et al. 1993].

Nishimine et al. [K. Nishimine et al. 1994] erreichten bei inoperablen HCC-Patienten mit segmentalen und subsegmentalen oder sub-subsegmentalen Chemoembolisationen höhere Ein-, Zwei-, Drei-, Vier- und Fünfjahresüberlebensraten als mit der konventionellen Chemoembolisation (mit Lipiodol). Die besseren Resultate bei der superselektiven Lipiodol-Chemoembolisation werden von Nishimine et al. [K. Nishimine et al. 1994] dadurch erklärt, dass die Dichte an Lipiodol und Zytostatikum pro Volumeneinheit höher ist, der Antitumoreffekt durch das Infundieren der Lipiodolemulsion in ein stark begrenztes Gebiet erhöht wird und weniger Lipiodol und Zytostatikum aus dem

embolisierten Segment in das nichttumoröse Leberparenchym fließt und so die unerwünschten Wirkungen der Behandlung auf die Leberfunktion gemildert werden. Auch Oi et al. [H. Oi et al. 1994] berichteten, dass umso bessere Ergebnisse erzielt werden, je weiter distal die Chemoembolisation vorgenommen wird.

Eine konventionelle Chemoembolisation hat allerdings den Vorteil, dass neuentstehende, kleine carcinomatöse Herde in der gesamten Leber durch Lipiodolakkumulation entdeckt und gleichzeitig therapiert werden. Deshalb ist bei der superselektiven Chemoembolisation eine sorgfältige Diagnostik und Nachkontrolle nötig [K. Nishimine et al. 1994].

Vor der transarteriellen Chemoembolisation eines hepatocellulären Carcinoms ist eine sorgfältige Abklärung des arteriellen Gefäßstatus mit Darstellung sämtlicher lebersorgenden Gefäßstämme notwendig. Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten sollte zur Darstellung des arteriellen Versorgungstyps eine Übersichtsaortographie, eine obere Mesenterico- und eine Cöliacographie durchgeführt werden. Anschließend sollte durch eine indirekte Portographie die freie Durchgängigkeit der Portalvene nachgewiesen werden. Eine erheblich verminderte portalvenöse Perfusion, ein Pfortaderverschluß oder ein hepatofugaler Kollateralkreislauf bei Leberzirrhose stellen relative oder absolute Kontraindikationen für eine Embolisationsbehandlung dar [K. Aoyama et al. 1992; R. von Grote et al. 1989; P.E. Huppert et al. 1994; D.-Y. Lin et al. 1988; J. Malms et al. 1994; M. Monden et al. 1993; M. Morino et al. 1993; H. Nakamura et al. 1989/1994; N. Nakao et al. 1992; J. R. Novell et al. 1991; P. Pavone et al. 1993; J. Pirschel et al. 1991; J. Pirschel et al. 1991/1993; P. Rougier et al. 1993; S. Savastone et al. 1993; A. Scholz et al. 1991; Y. Shichijo et al. 1985; T. Taguchi et al. 1992; R. Yamada et al. 1983/1990; T. Yamada et al. 1994] weil eine unzureichende portalvenöse Versorgung des nichtcarzinomatösen Parenchyms zur Leberzellnekrose und damit zur vitalen Bedrohung des Patienten führen kann. Mittlerweile sind neuere Techniken der MR-Angiographie und der Duplex-Sonographie in der Lage diese invasive Diagnostik zu ersetzen.

2.1.7.2. Zytostatika der Chemoembolisationsbehandlung

Die gängigsten Zytostatika bei der transarterielle Chemoembolisationstherapie sind Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C, 5-Fluorouracil und Cisplatin [W. Gross-Fengels 1996]. Die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin gelten dabei als die Standardchemotherapeutika [H. Uchida et al. 1993]. Sie gehören zur Stoffgruppe der natürlichen Antitumor-Antibiotika, die aus Streptomyces-Arten isoliert werden konnten.

Das erste Anthrazyklin, dass in der Onkologie Verwendung fand, war Daunorubicin. Es wird seit 1971 im wesentlichen zur Behandlung akuter Leukämien eingesetzt. Das erste Analogon von Daunorubicin war Doxorubicin, das sowohl bei akuten Leukämien, Lymphomen und einer Vielzahl solider Tumoren eingesetzt wird [K. B. Moss 1994]. 1975 wurde Epirubicin (4'-Epi-doxorubicin), ein Doxorubicinanalogue, von Arcamone et al synthetisiert [Arcamone F. et al. 1975].

Die Basis der antitumoralen Wirkung der Anthracycline ist die Interaktion in die Synthese und Funktion der doppelsträngigen DNA. Der maximale zytostatische Effekt findet in der S und G2 Phase des Zellzyklus statt [Cersosimo et al. 1986; Plosker et al. 1993]. Epirubicin weist im Vergleich zu Doxorubicin eine geringere Myelo- und Kardiotoxizität und hämatologische Toxizität auf [Camaggi C. M. et al. 1985; Camaggi C. M. et al. 1988; Goldin A. et al. 1985; Hochster H. S. et al. 1985; Martini A. et al. 1984; Plosker G. et al. 1993], weswegen Epirubicin in höheren Dosen applizierbar ist [Plosker et al. 1993].

Folgende Nebenwirkungen sind bekannt: Nausea, Vomitus, Myelosuppression, Kardiotoxizität und Alopezie [Cersosimo R. J. et al. 1986; Hochster H. S. et al. 1985].

Anthrazykline werden vorwiegend in der Leber metabolisiert und über die Galle in den Darm ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Nieren ist marginal [K. B. Moss 1994].

2.1.7.3. Embolisationsmaterialien

Durch die zusätzliche intraarterielle Embolisation wird eine Ischämie des Neoplasmas erzeugt und ein Auswaschen des Zytostatikum aus der Tumorregion verhindert.

Es stehen viele verschiedenen Materialien für die therapeutische Embolisation von Blutgefäßen zur Verfügung. Unterschiede zeigen sich vor allem in der Dauer der Blockade und der Dimension der verschlossenen Gefäße.

Nach erwünschtem Verschlusscharakter zentral, peripher oder kapillär werden demnach verschiedene Embolisationsmaterialien eingesetzt und nach selektiver oder superselektiver Sondierung in die entsprechenden Gefäße eingebracht, um die arterielle Strombahn mehr zentral oder peripher zu okkludieren [G. Kauffmann et al. 1988].

Zu den für die Chemoembolisation des HCC wichtigen Okklusionsmaterialien zählen Lipiodol, Gelfoam und Spherex.

2.1.7.3.1. Lipiodol

Lipiodol Ultra-Fluid ist das jodierte Fettsäureäthylester des Mohnsamenöls. Sein ursprüngliches Anwendungsgebiet ist die direkte Lymphographie. Die selektive Anreicherung in malignen Lebertumoren nach arterieller Injektion wurde zuerst 1979 von Nakakuma beschrieben [K. Nakakuma et al. 1979].

Lipiodol dient bei der transarteriellen Chemoembolisation aufgrund seiner Viskosität, seiner Röntgendichte und seines lipiden Charakters gleichzeitig als Embolisationsmaterial, als Kontrastmittel und als Trägersubstanz für die Verabreichung von Zytostatika.

Nach Injektion des öligen Kontrastmittels in die Leberarterie kommt es zu einem temporären embolischen Verschluss der arteriellen Strombahn auf kapillärer Ebene [J. Von Hoevels et al. 1987; N. Nakao et al. 1992; J. Pirschel et al. 1991; J. Pirschel et al. 1993; K. Takayasu et al. 1987; H. Uchida et al. 1993].

HCC-Läsionen akkumulieren das Lipiodol gleichmäßig, während metastatische Läsionen das Lipiodol vor allem in der Peripherie und nur geringfügig im Zentrum anreichern [T. Konno et al. 1994; J.-L. Raoul et al. 1988; Y. Yumoto et al. 1985].

In gesundem nichttumorösen Gewebe verteilt sich Lipiodol homogen, in zirrhotischem Gewebe aber heterogen [J.-R. Raoul et al. 1988].

Aus dem tumorfreien Leberparenchym wird über einen bisher nicht geklärten Mechanismus mit einer Halbwertszeit von circa 3 Tagen Lipiodol wieder abgebaut. Die computertomographisch gemessenen Dichtewerte 6 Tage nach intraarterieller Lipiodol-Applikation liegen wieder im Normbereich [J. Hoevels 1987]. Im Tumorgewebe wurde Lipiodol computertomographisch bis zu 16 Monaten nachgewiesen [J. Guo et al. 1989; T. Konno et al. 1994; K. Nakakuma 1983].

Es werden folgende Ursachen der Lipiodolretention im HCC diskutiert:

a.) ein Mangel an reticuloendotheliale System im HCC [T. Konno et al. 1984; K. Nakakuma et al. 1985; H. Ohishi et al. 1985].

b.) fehlende Kupfersche-Sternzellen (Makrophagen) im Tumorgewebe [N. Young 1993; Y. Yumoto et al. 1985].

c.) Mangel und/oder schlecht entwickeltes Lymphsystem im Tumorgewebe [T. Konno et al. 1984; H. Ohishi et al. 1985; R. Yamada et al. 1983; Y Yumoto et al. 1985].

d.) hämodynamische Unterschiede zwischen tumorösem und normalem Leberparenchym aufgrund der veränderten Gefäßarchitektur der Neovaskularisation: Tumorgefäße weisen eine fehlende Muscularisschicht und Lamina interna auf, dadurch wird ein geringerer Druck in den Gefäßen erzeugt. Der verminderte Blutdruck und die konsekutive Flußverminderung reduzieren die Auswaschgeschwindigkeit des Lipiodols aus dem Parenchym [T. Konno et al. 1984; T. Konno et al. 1994; Nakakuma et al. 1983].

e.) elektrostatische Differenzen zwischen Lipiodol und dem carcinomatösen Endothelium: durch Invasion der Tumorzellen in die inneren Gefäßwand kommt es an der Wand zu Strukturveränderungen mit Veränderung der Ladung im Vergleich zur gesunden Gefäßwand. Die postulierte entgegengesetzte Ladung des Lipiodoltröpfchens ermöglicht eine Adhäsion des Tröpfchens [H. Kobayashi et al. 1987].

Es konnte von Raoul et al. [J.-L. Raoul et al. 1988] gezeigt werden, dass J-131 markiertes Lipiodol nach intraarterieller hepatischer Gabe praktisch nur in Leber und Lunge akkumuliert. Dabei überwog der Uptake der Leber mit über 75% der

injizierten Dosis deutlich. Trotz des hohen Jodgehaltes konnte keine nennenswerte Aktivität in der Schilddrüse gemessen werden. Das Tumor/Nontumor-Verhältnis der Lipiodolverteilung in der Leber betrug bei HCC-Patienten im Mittel 4,3:1, wobei in der Studie von Park et al. [C.H. Park et al. 1987] mit ebenfalls transarteriellen Applikation von J-131-markiertem Lipiodol bei HCC-Patienten sogar ein Tumor/Nontumor-Verhältnis von 20:1 errechnet wurde.

HCCs können mit Hilfe einer Lipiodol-Computertomographie, 7-10 Tage nach intraarterieller Lipiodol-Injektion, schon in sehr frühem Stadium entdeckt werden [R. von Grote et al. 1989; J. R. Novell et al. 1991; H. Uchida et al. 1993; F. Yoshimi et al. 1992]. Auch sehr kleine intrahepatische Absiedlungen, die mit anderen bildgebenden Verfahren wie Szintigramm, Ultraschall und Nativcomputertomographie nicht entdeckt werden, und oft verantwortlich sind für die häufig schnelle Rezidiventwicklung nach Resektion der Haupttumormasse, werden mit dieser Methode in vielen Fällen sichtbar gemacht [K. Nakakuma et al. 1985; H. Ohishi et al. 1985; H. Ohishi et al 1989; J.-L. Raoul et al. 1988; Y. Yumoto et al. 1985].

Die Lipiodol-Computertomographie ist auch zur Differenzierung unklarer Raumforderungen der Leber hilfreich, da weder Regeneratknoten noch Hämangiome oder andere gutartige Läsionen Lipiodol speichern [Y. Yumoto et al. 1985].

Die alleinige Gabe von Lipiodol wird auch bei hoher Dosierung sehr gut toleriert [Y. Yumoto et al. 1985; J.-L. Raoul 1988; C.H. Park et al. 1993; K. Nakakuma et al. 1985; Z. Kann et al. 1993]. Ein in Lipiodol emulgiertes Zytostatikum wird vor den verschiedenen hydrolytischen Enzymen geschützt, da Lipiodol ein Öl ist. Lipiodol dient als Zytostatikumreservoir im Tumor, wobei die Freisetzung des Zytostatikums aus der Emulsion über lange Zeit andauert, und somit durch das Zytostatikum-Lipiodol-Gemisch eine prolongierte Antitumoraktivität erreicht wird [T. Konno 1992]. Lipiodol ist bei der transarteriellen Chemoembolisation in mehrfacher Hinsicht von Nutzen. Als Trägersubstanz für das Zytostatikum erlaubt es eine langsame Freigabe des Zytostatikums, bildet ein Reservoir für eine prolongierte und lokale Wirkung, und es bewirkt eine Embolisation auf einer sehr peripheren Ebene, innerhalb des Kapillarnetzes [P. Pavone et al. 1993].

Die Applikation kann, da es sich zusätzlich um ein Kontrastmittel handelt, unter Röntgenkontrolle durchgeführt und gestoppt werden, sobald der Blutfluß vollständig stagniert. Bei einer Lipiodol-Chemoembolisation läßt sich so eine Flußumkehr, die Zytostatikum und Embolisationsmaterial in andere Organe des Gastrointestinaltraktes gelangen ließe, verhindern.

2.1.7.3.2. Spherex

Spherex ist eine Suspension aus Stärkemikrosphären (degradable starch microspheres, DSM) und physiologischer Kochsalzlösung in einer Konzentration von 60 mg/ml. Die Stärkepartikel bestehen aus einer durch körpereigene Alpha-Amylase völlig auflösbare drei-dimensional vernetzte, hydrophile Stärkematrix, die aus hydrolisierter Kartoffelstärke gewonnen wird [B. Nilsson et al. 1992].

Die Stärkemikrosphären - mit einem mittleren Durchmesser von 45 µm - werden nach intraarterieller Applikation im Kapillarnetz und in kleinen Arteriolen zurückgehalten [D. Civalleri 1992; P. Edman 1992]. Beim enzymatischen Abbau der Stärkemikrosphären entstehen Fragmente unterschiedlicher Größe. Größere werden durch Makrophagen beseitigt, ohne eine Stimulation des Immunsystems zu bewirken und kleine werden durch renale Filtration ausgeschieden [P. Edman 1992; B. Lindberg et al. 1984].

In Wasser entwickeln die Stärkemikrosphären Geleigenschaften; sie sind geringgradig verformbar, so dass sie sich der vaskulären Umgebung anpassen und bei intraarterieller Applikation eine passagere Okklusion auf arteriolo-kapillärer Ebene bewirken [D. Civalleri 1992; P. Edman 1992]. Die Halbwertszeit von Spherex beträgt in vivo durchschnittlich 25 Minuten [B. Lindberg et al. 1984]. Die Dauer der Blockade ist abhängig von der applizierten Dosis und der individuellen Serumkonzentration der Alpha-Amylase. Auch bei sehr hoher Dosierung wird jedoch der Blutfluß wiederhergestellt bevor ischämische Leberparenchymschäden entstehen.

Die Zytostatikakonzentration in der peripheren Zirkulation ist nach intraarterieller regionären Applikation im Vergleich mit und ohne Stärkemikrosphären

unterschiedlich. Durch die kombinierte temporäre arterielle Ischämie mittels Stärkemikrosphären wird eine erhöhte intrahepatische Retention erreicht, woraus eine geringere systemische Konzentration und somit auch Toxizität des Zytostatikums resultiert [P. Johansson et al. 1994; T. Taguchi et al. 1992; I.S. Wollner et al. 1986].

Die Tumoransprechrage auf das Zytostatikum wird durch zusätzliche Spherexgabe signifikant erhöht [C.-F. Yang et al. 1992].

Durch die schnelle Rekanalisation der Gefäße besteht im Gegensatz zu Embolisationsmaterialien mit längerer Wirkungsdauer nach Spherexgabe nicht die Gefahr der Bildung von Kollateralen, die weitere Behandlungszyklen erschweren würden [D. Civaleri 1992; P. Edman 1992; C.-F. Yang et al. 1992].

Das Zytostatikum für die Chemoembolisation wird meist direkt in der Spherexsuspension gelöst.

2.1.7.3.3. Gelfoam

Gelfoam (absorbable gelatin sponge) - aus gereinigter Schweinehautgelatine gewonnen - ist ein wasserunlösliches, nichtelastisches, poröses Produkt, dass in der Lage ist ein Mehrfaches seines Gewichtes an Flüssigkeit zu absorbieren und in seinen Zwischenräumen zu halten.

Es liegt in Würfel- und Puderform vor. Die Gelfoamwürfel werden mit dem Skalpell in die gewünschte Größe geschnitten. Meist werden ein bis drei Millimeter große Partikel verwendet, die zum Verschluss mittelgroßer Arterien sich eignen. Der fein gemahlene Gelfoampuder enthält Partikel mit einem Durchmesser von 40-60 µm, die einen Verschluss auf arteriolo-kapillärer Ebene bewirken.

Der Okklusionsmechanismus beruht auf einer Kombination von mechanischer Verlegung und Thrombozytenaggregation [H. Schreyer et al. 1991; D. Novak 1990; G.W. Kauffmann et al. 1996].

Die enzymatische Abbaubarkeit von Gelatine macht eine Rekanalisation möglich. Ein korrekt verschlossenes Blutgefäß kann zwischen 2 und 30 Tagen rekanalisiert werden

[G.W. Kauffmann et al. 1988]. Die Dauer der Okklusion ist abhängig von der Dosis und dem Materialtyp - Puder oder Würfel - und der Dimension der embolisierten Arterien [G.W. Kauffmann et al. 1996; D. Civalleri 1992; D. Novak 1990; H. Schreyer et al. 1991]. Während der Resorption von Gelfoam kommt es zum Auftreten von entzündlichen Veränderungen in der Gefäßwand, die aber nach Abbau des Embolisates nicht mehr nachweisbar sind [D. Novak 1990; H. Schreyer et al. 1991]. Im Anwendungsbereich der Leber sind nach 1-3 Monaten Wiederholungszyklen durchführbar [G.W. Kauffmann et al. 1996].

Für die Chemoembolisation können die trockenen Gelfoampartikel entweder direkt in der Zytostatikumlösung suspendiert werden oder, wenn man sie erst nach der Gabe einer Lipiodol-Zytostatikum-Emulsion zur Ischämiekomplettierung verabreichen will, in physiologischer Kochsalzlösung oder wasserlöslichem Kontrastmittel.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Zytostatika und Embolisationsmaterialien der Studie

Im theoretischen Teil dieser Arbeit wurde schon auf die verschiedenen, in der Therapie des HCC verwendeten Zytostatika und Ischämiematerialien hingewiesen. In unserem Patientengut erfolgte die Chemoembolisation von Juni 1991 bis Juni 1993 mit Doxorubicin. Seit Juni 1993 wurde Epirubicin verwendet. Alle Anthracycline wurden von der Firma Farmitalia Carlo Erba (Freiburg, Deutschland) bezogen.

50 mg Epirubicintrockensubstanz werden in 1 ml isotonischer Natriumchloridlösung gelöst und manuell mit Lipiodol-Ultra-Fluid (Byk-Gulden, Konstanz, Deutschland) in einem Verhältnis von 10 mg Anthrazyklin pro Milliliter Lipiodol emulgiert. Dabei werden die gewünschten Mengen an Epirubicin und Lipiodol jeweils in eine Kunststoffspritze aufgezogen, die beiden Spritzen über einen Dreiwegehahn miteinander verbunden und ihr Inhalt solange von einer Spritze in die andere gepumpt bis die entstehende rötliche Emulsion homogen durchmischt erscheint.

Diese Emulsion, die durch die Zumischung des Kontrastmittels Lipiodol röntgenologisch erkennbar ist, wird unter Durchleuchtung bei permanenter Sichtkontrolle verabreicht bis eine Stagnation des arteriellen Blutflusses erreicht ist. Die Maximaldosis des applizierten Epirubicin beträgt 1ml/kg KG.

Ist nach Applikation der Gesamtdosis noch keine vollständige Stase des Blutflusses erreicht, wird zur Ischämiekomplettierung ein weiteres Embolisationsmaterial verabreicht. Zur Anwendung kamen Spherex (Kabi Pharmacia, Erlangen, Deutschland) und Gelfoam-Puder (Upjohn Company, Kalamazoo, USA).

Bei aufgetretenen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen wurde Ondansetron (Zofran, Glaxo GmbH, Bad Odesloe, Deutschland) intravenös appliziert, und es wurde ein ausreichender Hydratationszustand des Patienten

mittels intravenöser Applikation physiologischer Natriumchloridlösung gesichert.

3.2. Grundzüge der Studie und Patientenkollektiv

Die Auswertung des Überlebenszeitraums umfaßt einen Beobachtungszeitraum von Juni 1991 bis Dezember 2000 (114 Monate) . Es wurden alle Patienten mit einem HCC erfasst, bei denen in der Zeit vom 1. Juni 1991 bis zum 01. November 1998 im Institut für Radiologische Diagnostik des Klinikums Großhadern und in der Zeit vom 01. November 1998 bis zum 31. Dezember 2000 im Institut für Interventionelle Radiologie des Klinikums Rechts der Isar eine Chemotherapie in Form einer oder mehrerer Chemoembolisationen der Leber durchgeführt wurde.

Vom Juni 1991 bis Dezember 2000 wurden 699 Chemoembolisationen der Leber bei 179 Patienten im Alter zwischen 24 und 85 Jahren (mittleres Alter 62,04 Jahre) durchgeführt. Bei den Patienten handelt es sich um 179 Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem hepatozellulärem Carzinom.

Für die statistische Berechnung der Überlebenszeit wurden 13 Patienten aus den Berechnungen ausgeschlossen, weil im Beobachtungszeitraum zusätzlich weitere Therapieformen erfolgten (Tabelle 3). Somit wurden 166 Patienten statistisch ausgewertet. Bei den Abbildungen 1-13 im Ergebnisteil entsprechen die beiden aufgeführten Patientenzahlen (n) der Patientenzahl vor Abzug der 13 aus den statistischen Berechnungen ausgeschlossenen Patienten und der zur statischen Berechnung benutzten Patientenzahl.

Bei 18 Patienten lagen nach primär kurativem chirurgischem Eingriff ein Rezidiv bzw. intrahepatische Metastasen vor.

Die Geschlechterverteilung lag mit 148 betroffenen Männern und 18 betroffenen Frauen in einem Verhältnis von 8,2:1 zugunsten der Männer.

Tabelle 3

Ausschlußpatienten für statistische Berechnungen und Ausschlußgrund

Pat. Nr.	Ausschlußgrund	Anzahl der TACE-Zyklen
8	4,86 Monate nach 1. TACE Lebertransplantation	3 Zyklen
26	2,30 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	2 Zyklen
37	10,48 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	5 Zyklen
46	10,71 Monate nach 1. TACE Lebertransplantation	6 Zyklen
65	0,46 Monate nach 1. TACE Lebertransplantation	1 Zyklus
66	8,21 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	5 Zyklen
75	5,03 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	3 Zyklen
98	17,53 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	7 Zyklen
111	8,33 Monate nach 1. TACE Lebertransplantation	6 Zyklen
113	9,3 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	6 Zyklen
122	2,57 Monate nach 1. TACE Leberteileresektion	3 Zyklen
129	1 Monat nach 1. TACE Leberteileresektion	1 Zyklus
140	keine Langzeitbeobachtung möglich	1 Zyklus
144	35,3 Monate nach 1. TACE Lebertransplantation	4 Zyklen

147	keine Langzeitbeobachtung möglich	3 Zyklen
154	keine Langzeitbeobachtung möglich	4 Zyklen
164	keine Langzeitbeobachtung möglich	2 Zyklen

3.2.1. Zirrhose-Klassifikation nach Child-Pugh

Die Patienten mit Leberzirrhose wurden in die Stadien nach Child-Pugh (Tabelle 4) eingeteilt.

Klinisch befanden sich im Gesamtkollektiv von 166 Patienten 92 Patienten im Stadium Child A, 27 Patienten im Stadium Child B und 6 Patienten im Stadium Child C. Bei 41 Patienten waren aufgrund mangelnder Daten keine exakten Angaben möglich.

Tabelle 4

Kriterien der Child-Pugh-Klassifikation

Child-Pugh-Kriterien	1 Punkt	2Punkte	3Punkte
Bilirubin	< 2 mg/dl	2 - 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albumin	> 3,5 g/dl	3 - 3,5 g/dl	< 3g/dl
Quick	> 70 %	40-70 %	< 40%
Ascites	0	+ - ++	+++
Hep.Enzephalopathie	0	I-II	III-IV

Child A 3-6 Punkte

Child B 7-9 Punkte

Child C 10-15 Punkte

3.2.2. HCC-Klassifikation nach Okuda

Die Patienten wurden anhand bestimmter Kriterien (Tabelle 5) in die HCC-Stadien nach Okuda eingeteilt. Das Stadium nach Okuda liegt bei 87 Patienten aus dem gesamten Patientengut vor, da erst nach Studienbeginn mit der Sammlung der benötigten Daten begonnen wurde.

Tabelle 5

Tumorgröße		Ascites	Albumin		Bilirubin	
>50%	<50%		<3g/dl	>3mg/dl	>3mg/dl	<3mg/dl
Stage (+)	(-)	(+)(-)	(+)	(-)	(+)	(-)

I allgemein kein (+)

II 1 oder 2 (+)

III 3 oder 4 (+)

3.3 Indikationskriterien der Chemoembolisation

3.3.1. Einschlusskriterien:

Eine Chemoembolisationstherapie wurde nur bei histologisch oder zytologisch gesichertem, inoperablem hepatocellulärem Carcinom durchgeführt. Die Inoperabilität war bedingt durch den Lokalbefund und/oder einer eingeschränkten Leberfunktionsreserve oder bei Rezidiven nach Operation. Bei 5 Patienten erfolgte die Chemoembolisation vor Lebertransplantation und bei 8 Patienten vor Leberteilresektion im Sinne eines neoadjuvanten Therapieansatzes zur Überbrückung der Wartezeit vor einem geplanten kurativem Eingriff.

Patienten mit Pfortaderverschluß (Teilverschluß, Kompletverschluß) und arteriovenösen Shuntverbindungen wurden mit Modifikation der

Embolisationstechnik, im Sinne einer superselektiven Sondierung der Arterien und Chemoembolisat-Applikation, behandelt. Die Therapie wurde im Zyklus von 6-8 Wochen wiederholt. Ein Therapieabbruch erfolgte bei Tumorprogression, fortschreitender Einschränkung der Leberfunktion, extrahepatischer Tumormanifestation oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

3.3.2. Ausschlußkriterien:

1. extrahepatische Tumormanifestation
2. Leberfunktionseinschränkung: Grenzwerte der Laborparameter (Quick < 50%, Pseudocholinesterase < 1000 U/L)
3. Aminopyrinatemtest < 0.3
4. Verschlussikterus (Bili > 3 mg%)

3.3.3. Vor Chemoembolisation vorliegende Daten:

- aktuelle Laborwerte von GOT, GPT, Bilirubin, Albumin, Quick, Pseudocholinesterase
- Aminopyrinatemtest
- Alphafetoprotein
- abdominelle Angiographie mit Darstellung der portalen Zirkulation
- ein Computertomogramm des Abdomens

3.4. Methodisch-technischer Behandlungsablauf

Der Eingriff wurde unter angiographischer Kontrolle vorgenommen. Nach transfemoralem Zugang in Seldinger Technik über eine 6F-Schleuse erfolgte beim Ersteingriff eine Übersichtsangiographie des Oberbauches. Die Arteria mesenterica superior und der Truncus coeliacus mit Arteria lienalis und Arteria hepatica wurden selektiv dargestellt und die Vena mesenterica superior, Vena lienalis und Vena portae durch eine indirekte Mesenterico- und Splenoportographie abgebildet.

Anschließend erfolgte die Sondierung der Arteria hepatica dextra und sinistra bzw. der arteriellen Variante in Coaxialtechnik, meist unter Verwendung eines SP-Terumo-Katheters 0.035 inch der Firma Terumo, Frankfurt/Main, Deutschland.

Der Anteil an der Gesamtdosis des Therapeutikums, der daraufhin in das einzelne Gefäß appliziert wurde, richtete sich nach der Größe des von ihm versorgten Gebietes und vor allem nach seinem Anteil an der Versorgung des Tumors. Bei reduzierter Leberfunktion und Pfortaderthrombose wurde eine superselektive Sondierung der Segmentarterien mit Applikation des Therapeutikums in das endversorgende Gefäß angestrebt.

Bei selektiver Sondierung der tumorversorgenden Gefäße wurden etwa zwei Drittel der Emulsion in tumorversorgende Gefäße verabreicht und ein Drittel in die übrigen Arterien, um auch im vermeintlich gesunden Parenchym kleinste neuentstehende carcinomatöse Foki und nichtdiagnostizierte Mikrofiliae zu erreichen.

War eine selektive Sondierung nicht möglich, wurde die TACE von der Arteria hepatica propria aus durchgeführt. In jedem Fall aber mußte der Katheter distal des Abgangs der Arteria gastroduodenalis liegen, um keine Nekrose der Magen-Darm-Schleimhaut zu riskieren.

Angestrebt wurde die Stagnation des Blutflusses.

Ein postinterventionelles Computertomogramm erfolgte 3 Tage nach Chemoembolisation, um das Lipiodol-Speicherverhalten des Karzinoms festzustellen.

Vor Durchführung einer weiteren Chemoembolisation wurde eine erneute Computertomographie durchgeführt. Hiermit wurde 6-8 Wochen nach TACE versucht, das Tumoransprechverhalten jeweils aktuell zu überprüfen.

3.5. Auswertungskriterien und Methoden der Datenverarbeitung

Es wurden folgende klinische und röntgenologische Eingangsparameter bei dem gesamten Patientengut in Tabellen und Diagrammen gesammelt: Alter, Indikation zur TACE, AFP, Zirrhose, Pfortaderverschluß, Gefäßanomalien, Anzahl der TACE-Zyklen, C2-Abusus, HBV, HCV, HDV und Hämochromatose. Bei 96 Patienten aus dem gesamten Patientengut wurden weitere Eingangsparameter gesammelt: Okuda-Stadium des HCC, Durchmesser des Haupttumor, Ausdehnung des Tumors, Anzahl der HCC-Herde, Tumoranteil bezogen auf das Volumen des Leberparenchym, histologisches Grading, Anwendung von Spherex und der Allgemeinzustand vor TACE-Beginn.

Die Überlebenszeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. Es wurde die Gesamtüberlebenszeit ermittelt und die Überlebenszeiten nach Einteilung in Gruppen bezüglich der oben genannten Eingangsparameter. Mittels des Log-Rank-Test wurden die Überlebenszeiten bezüglich den Eingangskriterien auf Signifikanz geprüft, wobei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Patienten die nach Beginn der transarteriellen Chemoembolisation eine Überlebenszeit von über 24 Monaten aufwiesen wurden nochmals getrennt - bezüglich prognostisch günstiger Faktoren -ausgewertet.

Das gehäufte Auftreten bestimmter Eingangsparameter in der Gruppe der Langzeitüberleber wurde mittels des Chi-Quadrat-Test (quantitative Merkmale) und des Mann-Whithney-Test (qualitative Merkmale) auf Signifikanz geprüft; als signifikant galt ein p-Wert $< 0,05$.

Die statistischen Auswertungen wurden im Institut für Medizinische Statistik der Technischen Universität Klinikum Rechts der Isar an einem PC-Rechner mit dem Programm SPSS Version 11.0 für Windows™ erstellt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Auswertung der klinischen Eingangsbefunde

Die Auswertung umfasste im Zeitraum vom 17. Juni 1991 bis zum 31. Dezember 2000 (114 Monate) 699 transarterielle Chemoembolisationen. Es fanden pro Patient zwischen 1 und 23 Chemoembolisationen im Abstand von circa 6-8 Wochen statt. Durchschnittlich sind das 3,82 transarterielle Chemoembolisationen pro Patient.

Die Indikationsstellung zur transarteriellen Chemoembolisation war bei 18 Patienten ein HCC-Rezidiv oder intrahepatische Metastasen eines vorher resezierten Primärtumors und bei 147 Patienten wurde der Tumor bei Erstdiagnose als inoperabel diagnostiziert (Abbildung 1).

Die HCC-Klassifikation nach Okuda war bei insgesamt 78 Patienten möglich: 44 Patienten befanden sich im Stadium I, 31 im Stadium II und 3 im Stadium III nach Okuda (Abbildung 2).

Die Hauptätiologien (C2, HBV, HCV, Hämochromatose) bezogen auf das HCC waren wie folgt verteilt: bei 69 Patienten (38,55 %) lag dem HCC ein Alkoholabusus bei 27 Patienten (15,08 %) eine chronische Hepatitis B Virus Infektion, bei 26 Patienten (14,53 %) eine Hepatitis C Virus Infektion und bei 4 Patienten (2,24 %) eine Hämochromatose zugrunde.

Bei 6 Patienten (3,35 %) lag ein Alkoholabusus und eine chronische Hepatitis B Virus Infektion vor, bei ebenfalls 6 Patienten (3,35 %) lag ein Alkoholabusus und eine chronische Hepatitis C Virus Infektion, bei 2 Patienten (1,12 %) eine chronische Infektion mit dem Hepatits C und Hepatitis B Virus vor, und in einem Fall lag eine chronische Hepatitis C und eine chronische Hepatitis B-Virus Infektion mit einer Superinfektion mit dem Hepatitis D Virus vor (Abbildung 3).

125 Patienten des Gesamtkollektivs hatten eine negative Hepatitis Serologie. Im Patientenkollektiv befanden sich insgesamt 125 Patienten mit einer Leberzirrhose, was 75% des Gesamtkollektivs beträgt. Davon 91 Patienten mit einer Zirrhose Child A, 26 Patienten mit einer Zirrhose Child B, 8 Patienten mit

einer Zirrhose Child C und 38 Patienten ohne Zirrhose (Abbildung 4). Die Zirrhose ist bei 61 Patienten äthyltoxisch bedingt; bei 25 Patienten ist die Ätiologie der Zirrhose auf eine Hepatitis B Virus Infektion, bei 21 Patienten auf eine Hepatitis C Virus Infektion, bei 3 Patienten auf eine Hämochromatose zurückzuführen (Abbildung 5).

AFP positiv waren 105 Patienten; 50 waren AFP negativ - wobei Werte bis 8 IU/ml als negativ gewertet wurden - und bei 11 Patienten kann aufgrund fehlender Laborkontrolle keine Aussagen gemacht werden (Abbildung 6).

Anhand der Höhe des AFP-Wertes wurden die Patienten in 5 verschiedene AFP-Klassen eingeteilt (AFP-Einteilungskriterien siehe Tabelle 6). Diese Einteilung konnte bei insgesamt 79 Patienten vorgenommen werden; davon fielen 24 Patienten in die Klasse 1, 13 Patienten in die Klasse 2, 8 Patienten in die Klasse 3 und 6 Patienten in die Klasse 4. AFP negativ (dementsprechend in der Klasse 0) waren 28 Patienten (Abbildung 7).

Tabelle 6

AFP-Klassifizierung

Klasse 0	0-8 IU/ml
Klasse 1	8-20 IU/ml
Klasse 2	20-200 IU/ml
Klasse 3	200-2000 IU/ml
Klasse 4	2000-20000 IU/ml

Das histologische Grading des HCC konnte bei 85 Patienten nachvollzogen werden. Bei 21 Patienten war das HCC gut differenziert (G1), bei 39 mäßig differenziert und bei 25 entdifferenziert (Abbildung 8).

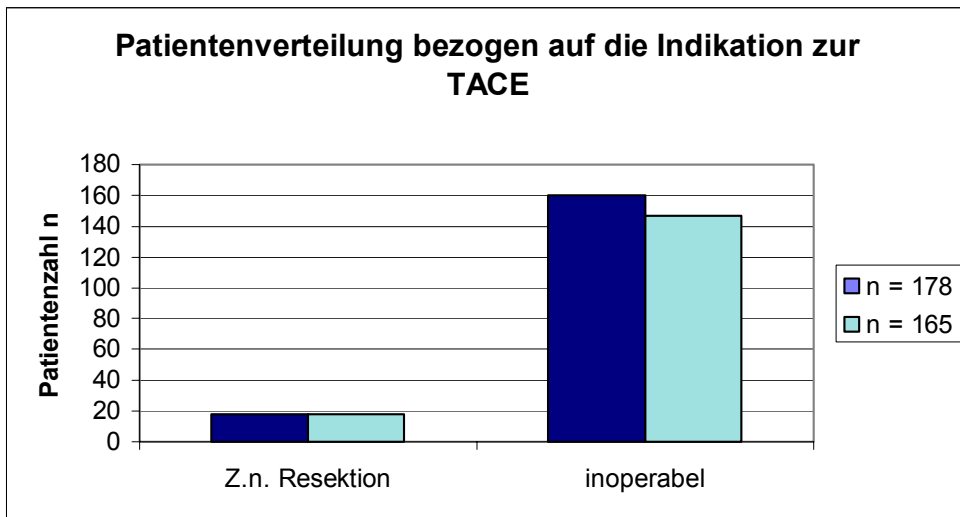


Abbildung 1

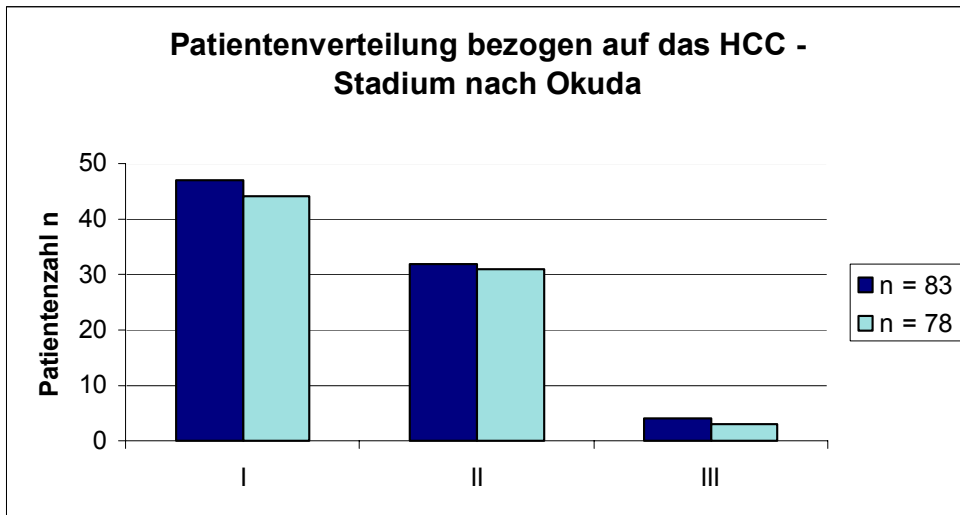


Abbildung 2

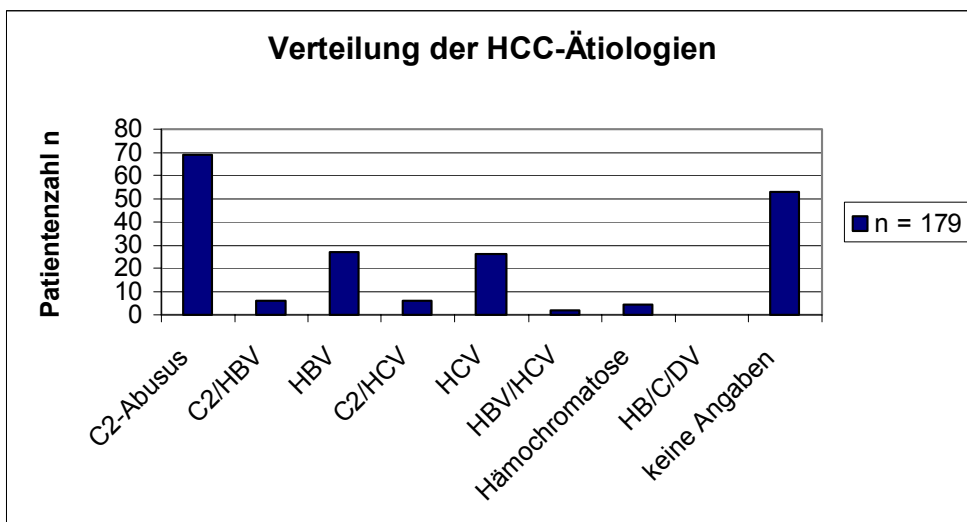


Abbildung 3

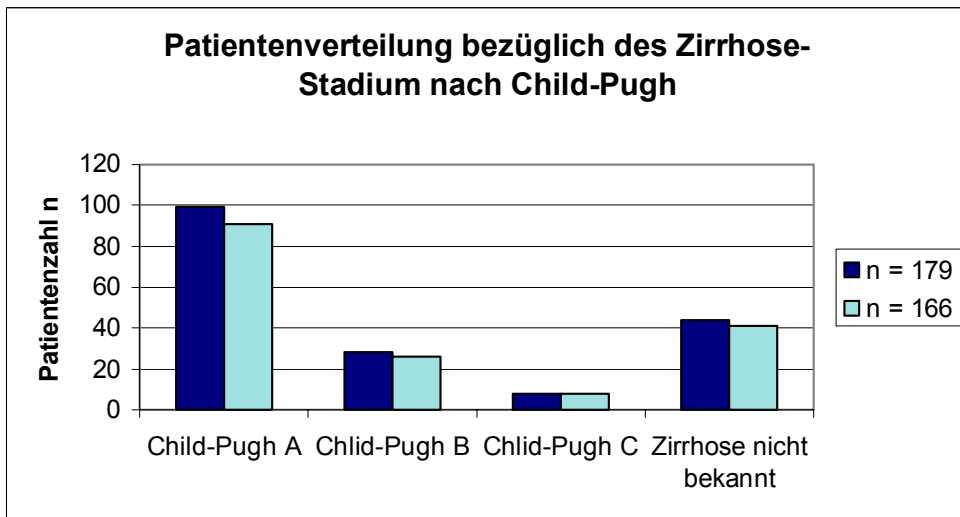


Abbildung 4

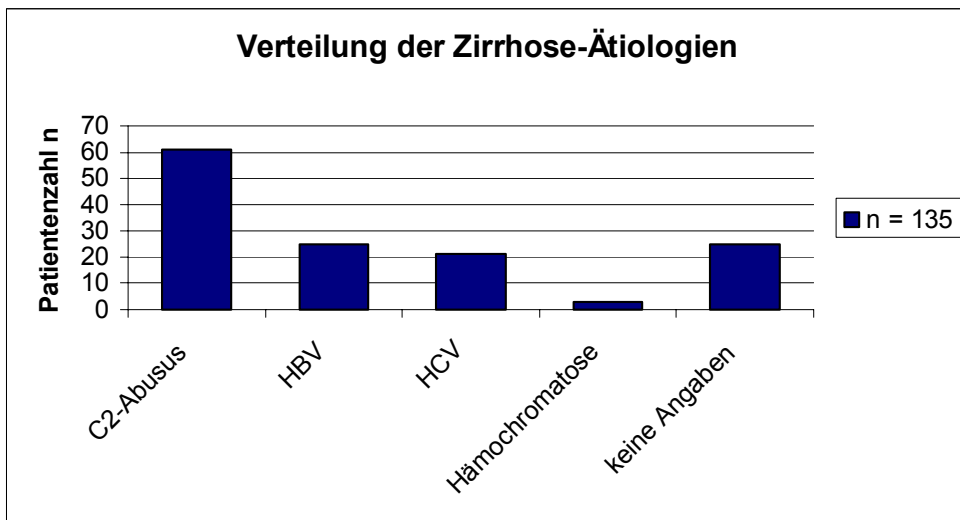


Abbildung 5

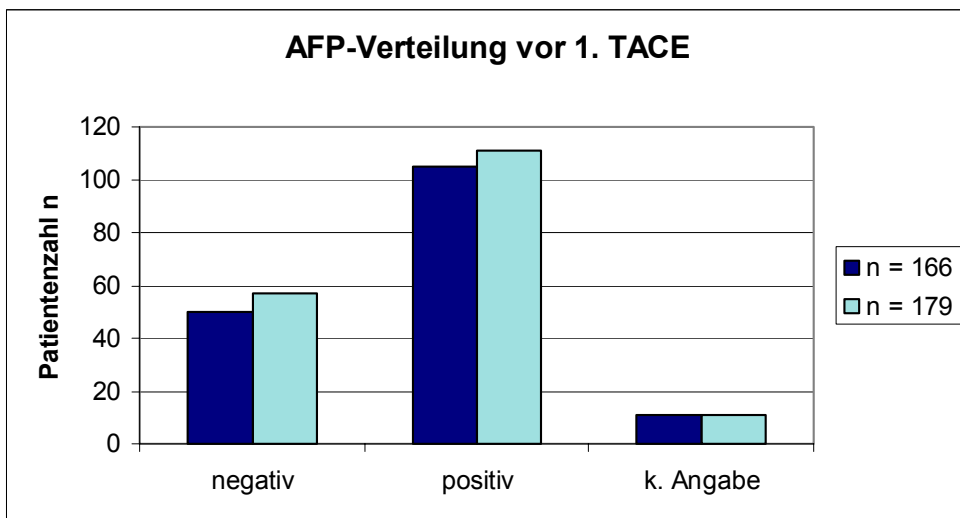


Abbildung 6

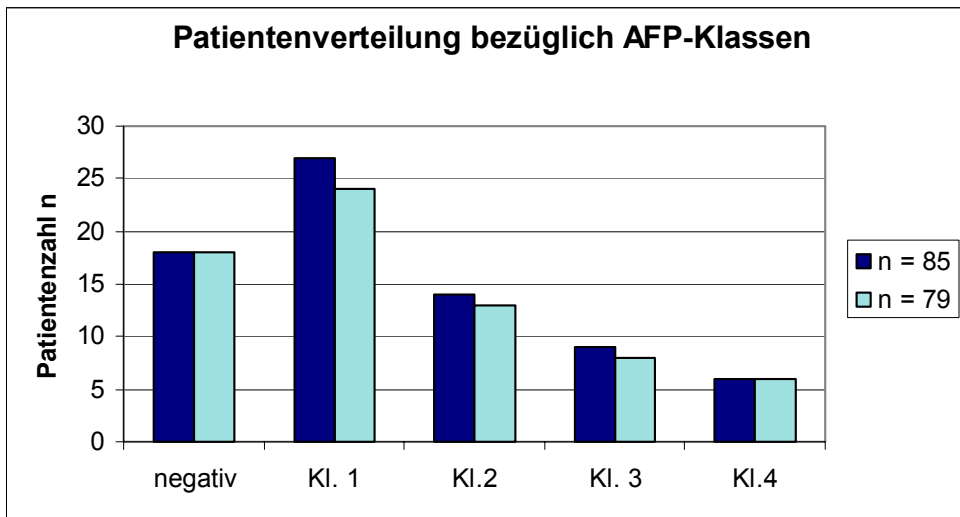


Abbildung 7

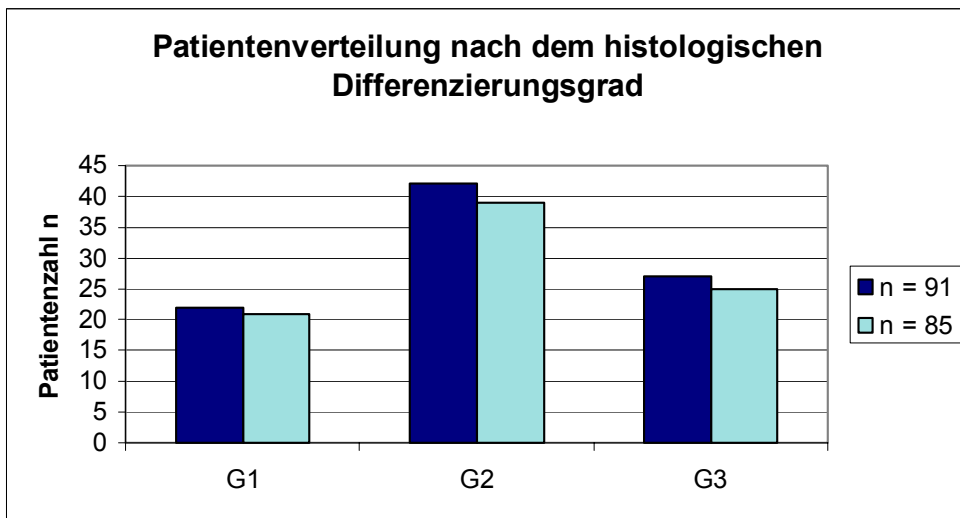


Abbildung 8

4.2. Auswertung der radiologischen Eingangsbefunde

Radiologische Eingangsdaten liegen bei 165 Patienten bezüglich der linken und rechten Vena portae und bezüglich der arteriellen Gefäßversorgung der Leber vor.

Die Portalzirkulation, überprüft durch die indirekte Splenoportographie und Mesentericoportographie, zeigte zu Therapiebeginn bei 135 Patienten offene Venae portae, bei 28 Patienten lag ein Teilverschluß mindestens einer der Pfortaderäste durch eine Thrombose vor und bei 2 Patienten zeigte sich ein retrograder Fluß innerhalb der Pfortader (Abbildung 9).

Die Auswertung der Übersichtsangiographie erbrachte folgende Aussage zur Gefäßanatomie der Leber: in 112 Fällen wird die arterielle Durchblutung durch eine normale Gefäßformation und in 53 Fällen durch anatomische Varianten gewährleistet (Abbildung 10).

Die Anzahl der Leberherde wurde bei 87 Patienten aufgenommen; dabei lagen bei 32 Patienten ein Leberherd, bei 11 Patienten 2 Herde und bei 44 Patienten 3 oder mehr Herde, also ein multifokales HCC vor (Abbildung 11).

Es konnte bei 35 Patienten eine Ausdehnung der Herde über 1 Lebersegment, bei 47 über 2-4 Lebersegmente und bei 2 Patienten eine Ausdehnung der Herde über 5 oder mehr Segmente beobachtet werden. Bei 89 Patienten lagen keine Daten über die Ausdehnung des HCC vor.

Das Tumolvolumen in Prozent des Gesamtlebervolumens wurde retrospektiv anhand der Computertomographien vor erster transarterieller Chemoembolisation bestimmt. In 48 Fällen betrug das Tumolvolumen weniger als 30%, in 28 Fällen zwischen 30% und 60%, und in 8 Fällen mehr als 60 % der Gesamtleber. In 89 Fällen lagen keine verfügbaren Computertomographien von vor der ersten transarteriellen Chemoembolisation vor (Abbildung 12).

Bei 83 Patienten lagen Daten über den Durchmesser des Haupttumors vor Therapiebeginn vor: bei 33 Patienten hatte der Haupttumor einen Durchmesser von kleiner/gleich 5cm, bei 30 Patienten zwischen 6 und 10 cm und bei 20 Patienten von über 10 cm (Abbildung 13).

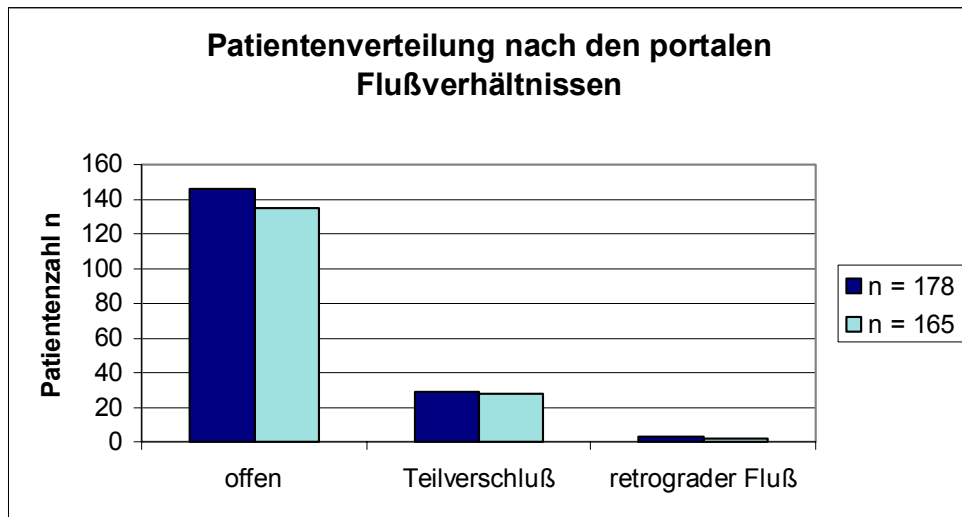


Abbildung 9

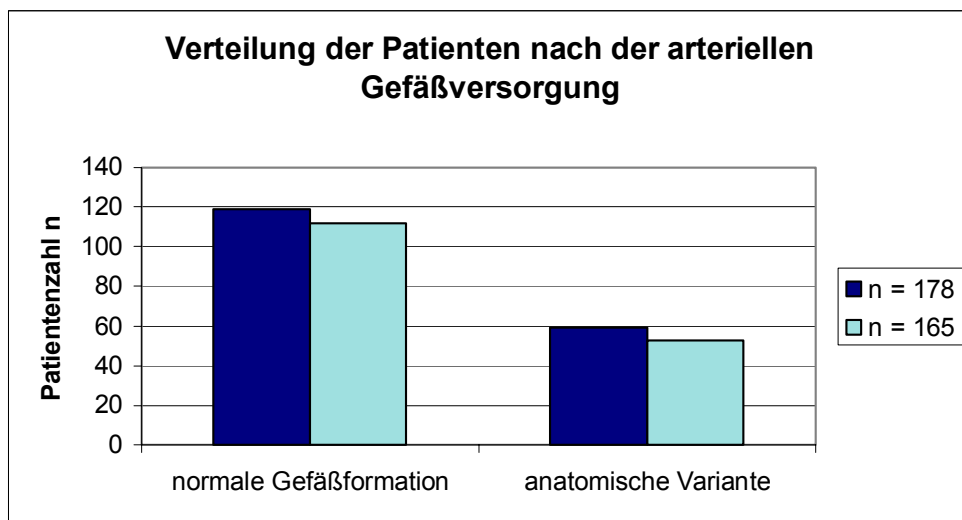


Abbildung 10

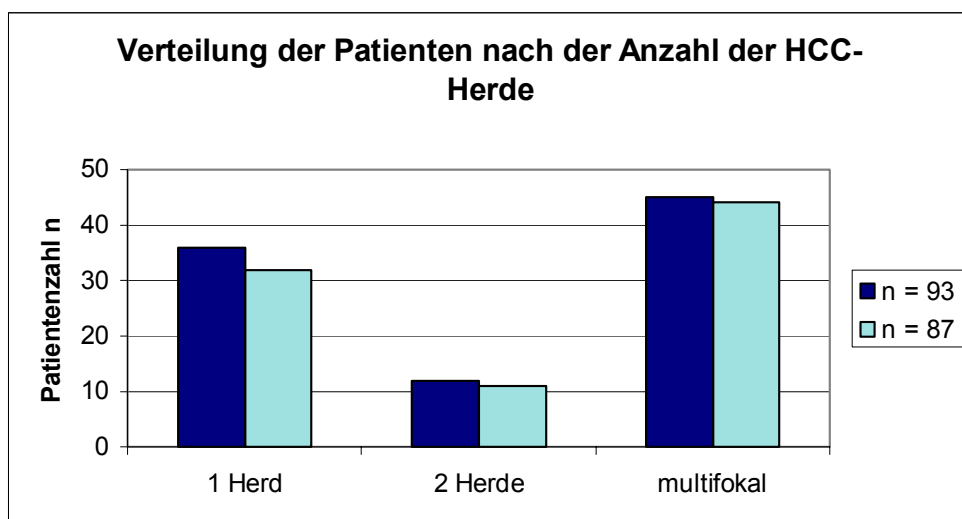


Abbildung 11

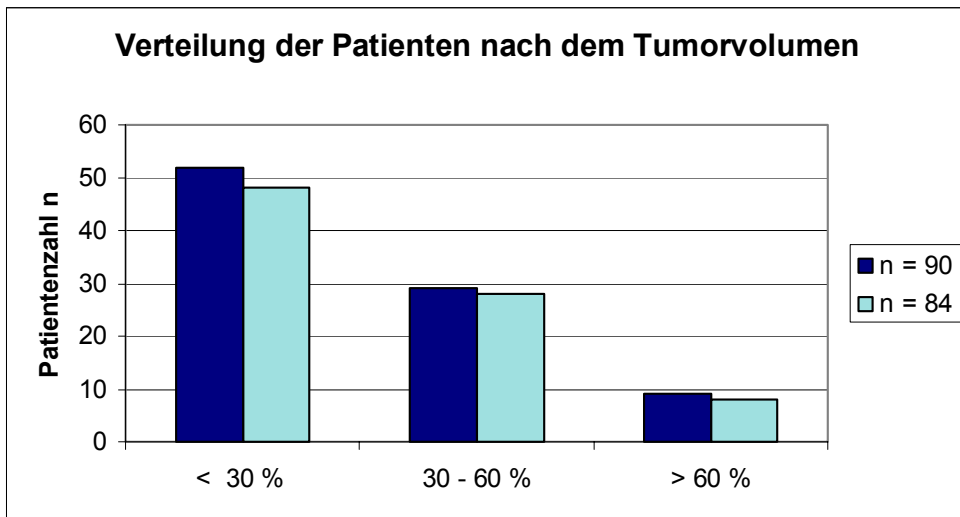


Abbildung 12

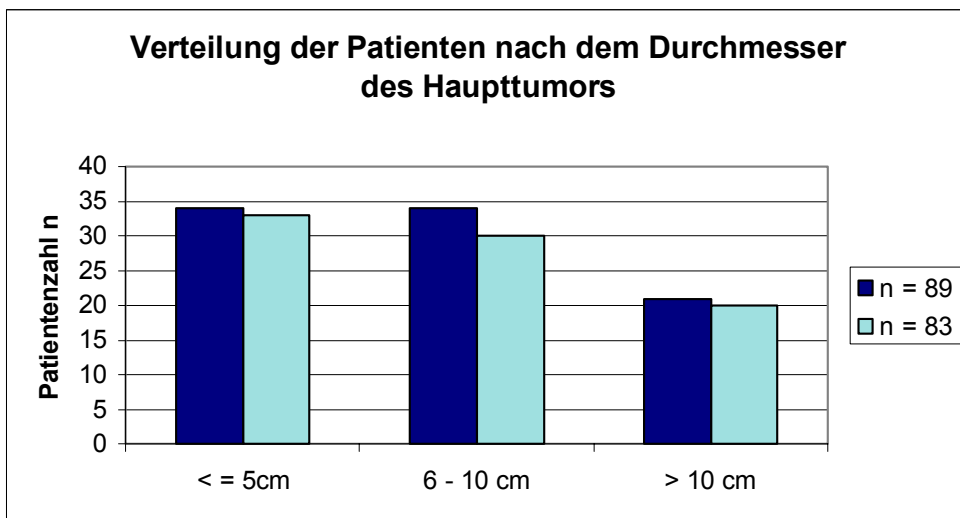


Abbildung 13

4.3. Überlebenszeitbestimmung nach Kaplan-Meier

Im Kollektiv von 166 Patienten - 13 Patienten wurden aus allen Überlebenszeitberechnungen bzw. statistischen Berechnungen anhand der Überlebenszeit ausgeschlossen (Z.n. Transplantation oder Leberteilresektion) - leben nach einem Beobachtungszeitraum von 114 Monaten noch 12 Patienten (7,2 %). Die Überlebenszeit beträgt zwischen 0,23 und 83,64 Monaten - mit einer mittleren Überlebenszeit von 16,41 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 11,04 Monaten - nach dem ersten Zyklus transarterieller Chemoembolisation.

Die Überlebensraten betragen:

6 Monate	69,12%
12 Monate	48,41%
18 Monate	35,29%
24 Monate	25,30%
30 Monate	13,24%
36 Monate	12,35%
42 Monate	07,93%

Survival Function

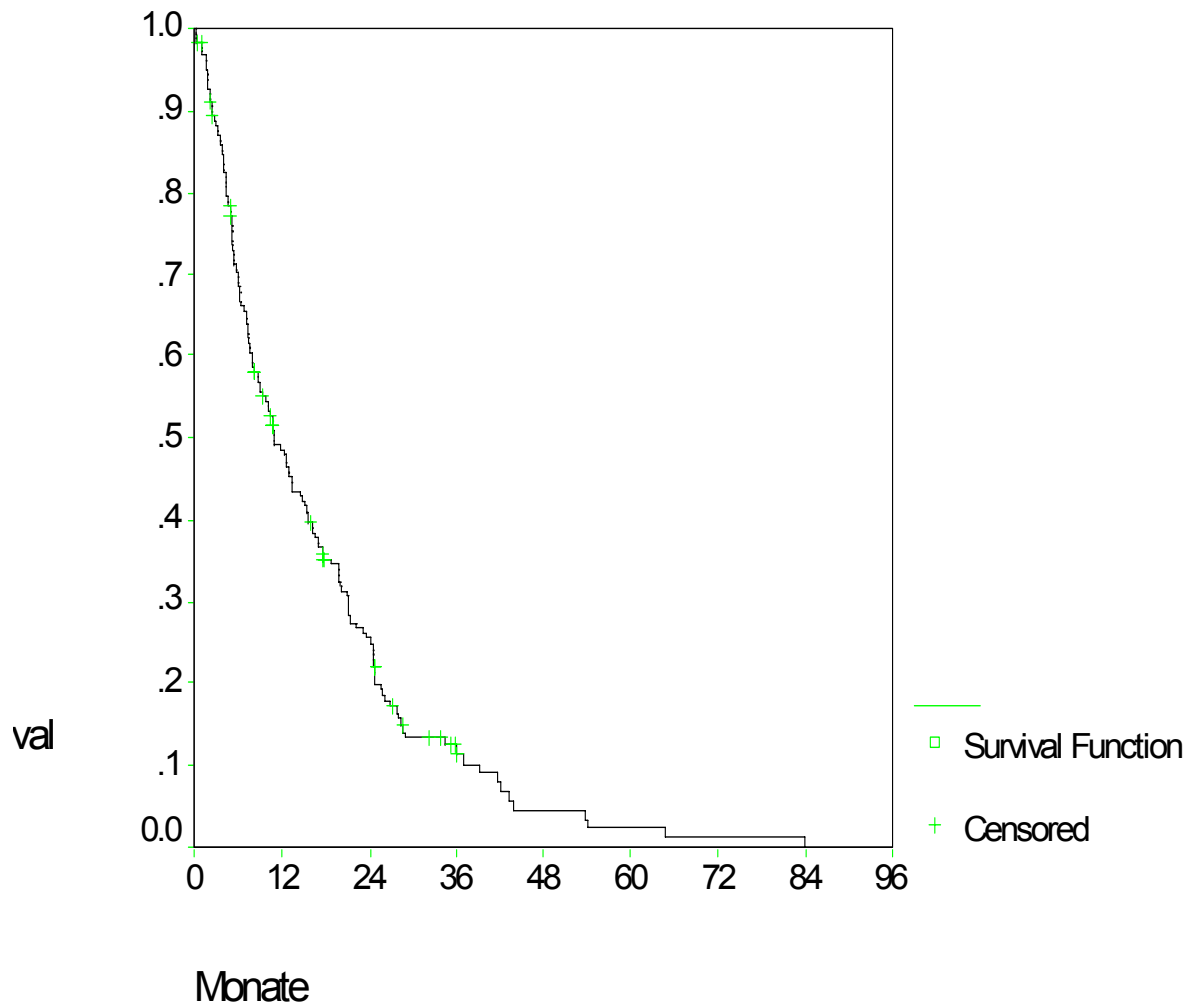


Abbildung 14 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Monaten für das Gesamtkollektiv

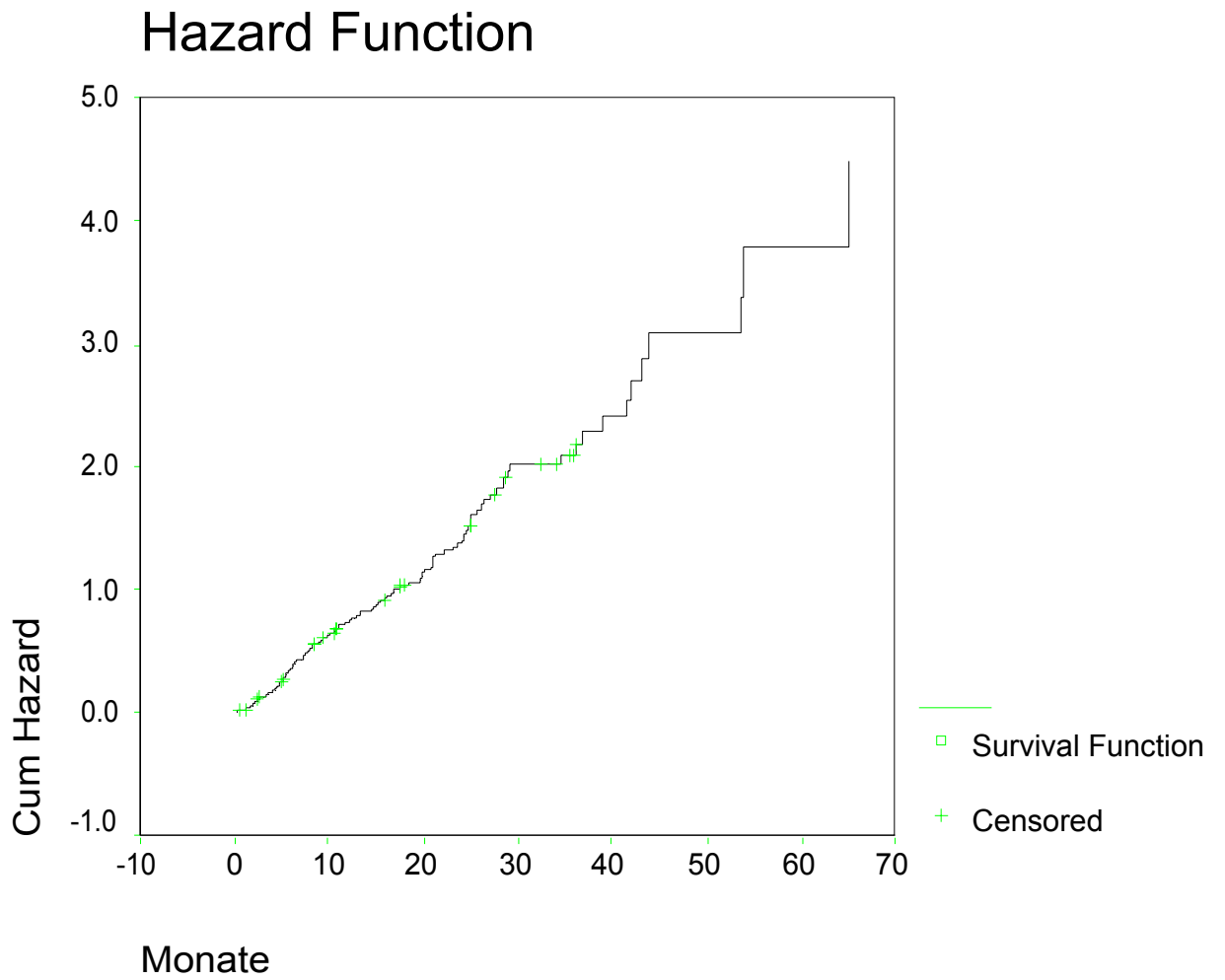


Abbildung 15 Analyse der Verstorbenen nach Kaplan-Meier in Monaten für das Gesamtkollektiv

Die Patienten mit einem Lebensalter unter 50 Jahren erreichten eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten, die Patienten über 50 Jahren von 12,23 Monaten. Bei den Patienten unter 50 Jahren betrug die längste erreichte Überlebenszeit nach erster transarterieller Chemoembolisation 20,77 Monate; nach 6 Monaten lebten noch 66 %, nach 12 Monaten 29,33 % und nach 18 Monaten noch 7,33 % der Patienten. Bei den Patienten über 50 Jahren betrug die Überlebensrate nach 6 / 12 / 18 / 24 / 30 Monaten 69,41 / 50,10 / 37,85 / 27,66 / 14,47 %.

Die statistische Überlebenszeit-Analyse ergab signifikante Ergebnisse bezüglich des Lebensalters (p-Wert im Log-Rank-Test 0,0193).

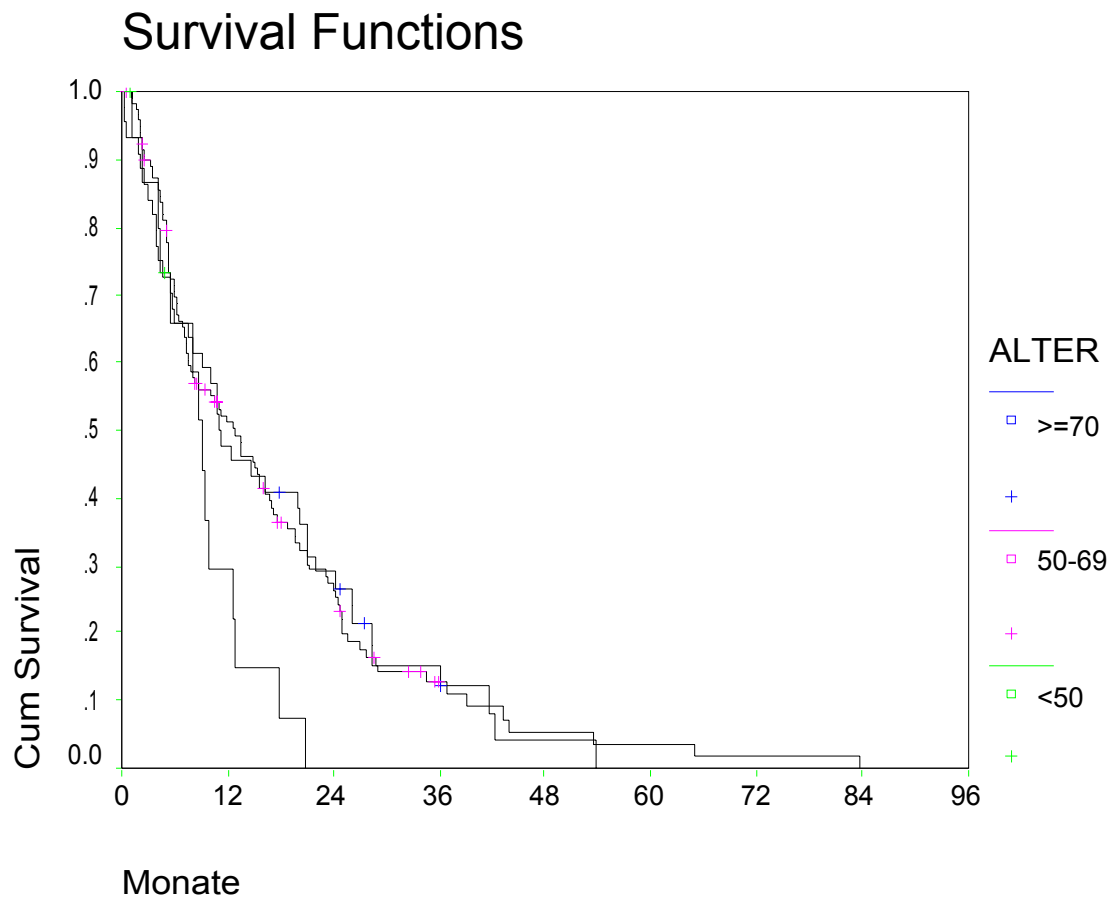


Abbildung 16 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach dem Lebensalter

Bei der Aufschlüsselung nach dem Zirrhosestadium fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten (p-Wert im Log-Rank-Test <0,00005):

Die besten Ergebnisse wurden bei den 91 Patienten mit einer Zirrhose im Stadium Child A erzielt. Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten noch 6 Patienten; die Mediane Überlebenszeit betrug 14,57 Monate. Im Folgenden die Überlebensraten der 4 Gruppen:

	keine Zirrhose erfasst	Child A	Child B	Child C
6 Monate	62,29%	78,22%	60,71%	25%
10 Monate				12,50%
12 Monate	44,85%	55,72%	42,56%	
18 Monate	29,90%	40,94%	34,82%	
24 Monate	14,95%	29,24%	34,82%	
30 Monate	11,21%	14,15%	17,41%	

Die mediane Überlebenszeit nach erster transarterieller Chemoembolisation ist mit 14,57 Monaten am höchsten bei den Child A Patienten, gefolgt von der Patientengruppe ohne Zirrhose, die eine mediane Überlebenszeit von 8,70 Monaten aufweisen. Die Child B Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 8,65 Monaten und die Child C Patienten von 2,3 Monaten.

In der Gruppe der Child C Patienten sind nach 10,8 Monaten alle Patienten verstorben.

Survival Functions

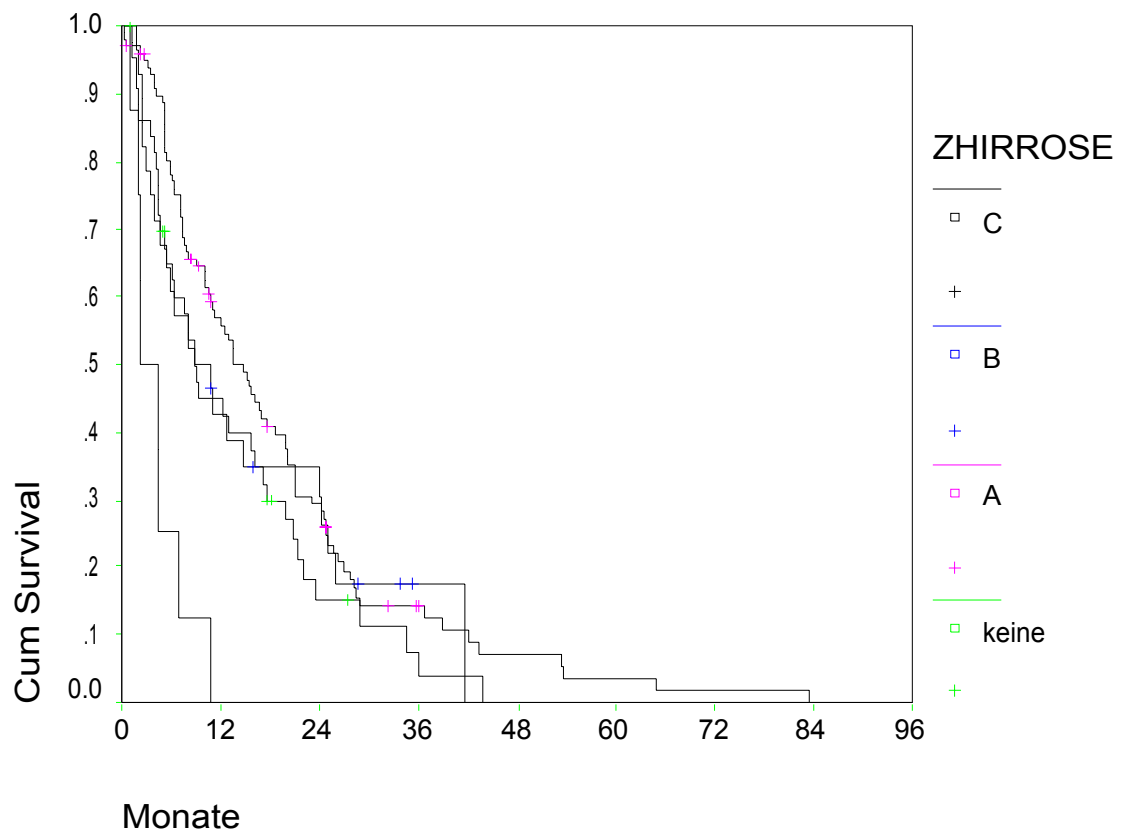


Abbildung 17 Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach dem Zirrhose-Stadium

Der Patient, der mit 83,64 Monaten die längste Überlebenszeit nach Therapiebeginn erreicht hat, hatte eine Zirrhose im Stadium Child A.

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bezüglich der AFP-Werte bei Therapiebeginn ergab eine statistische Signifikanz (p-Wert im Log-Rank-Test < 0,00005).

Die 4 AFP-Klassen entsprechen denen in Tabelle 4, wobei Klasse 3 und 4 zu einer Gruppe zusammengefasst wurden.

28 Patienten hatten ein negatives AFP, 24 Patienten einen AFP-Wert zwischen 8-20 IU/ml, 13 Patienten zwischen 20-200 IU/ml und 14 Patienten über 200 IU/ml.

Die mediane Überlebenszeit beträgt in den AFP-Klassen 0 / 1 / 2 / 3 + 4, 19,58 / 12,23 / 5,17 / 3,8 Monate.

Die Überlebensraten der verschiedenen AFP-Klassen entsprechen:

Monate	AFP-KL 0	AFP-KL 1	AFP-KL 2	AFP-KL 3+4
6	79,31 %	81,16 %	42,86 %	14,29 %
12	65,52 %	53,03 %	28,57 %	14,29 %
18	58,24 %	40,79 %	19,05 %	7,14 %
24	35,84 %	36,26 %	9,25 %	
30	21,50 %	14,10 %		

Bei Patienten mit einem AFP-Wert zwischen 20 und 200 IU/ml betrug die längste Überlebenszeit 24,55 Monate und bei den Patienten mit einem AFP-Wert über 200 IU/ml betrug sie 21 Monate.

Survival Functions

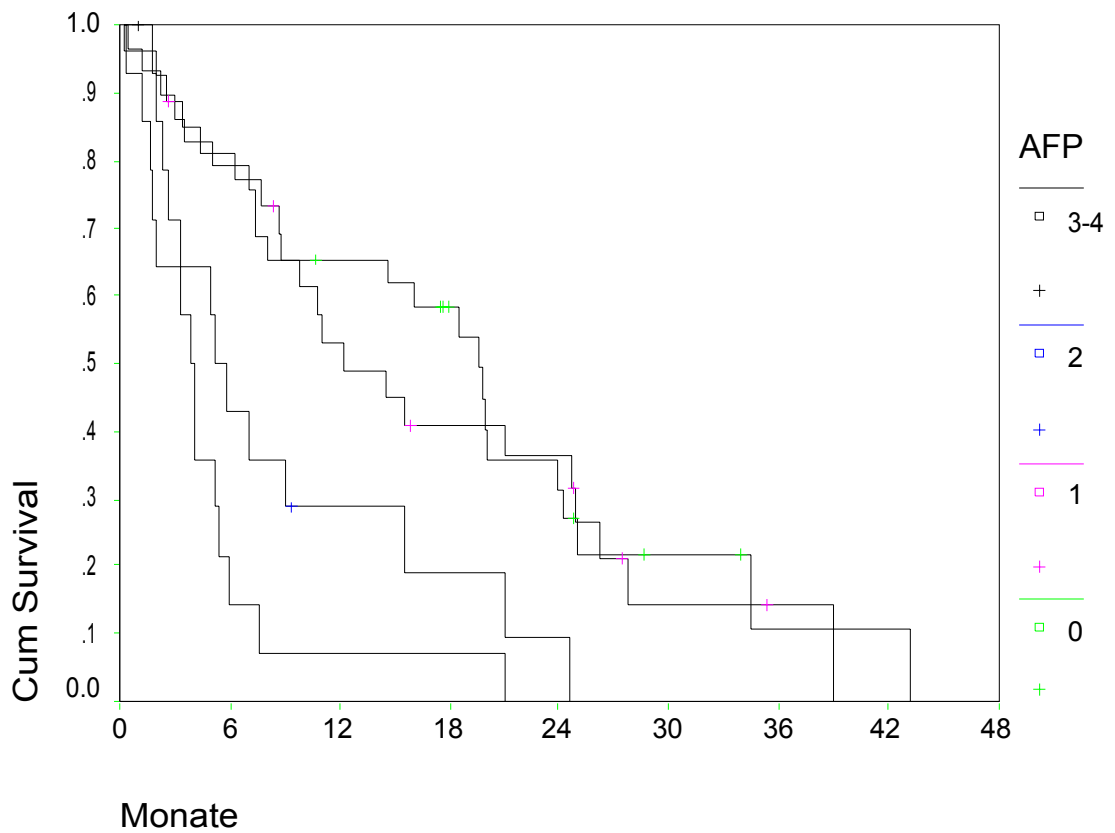


Abbildung 18 Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach den AFP-Klassen

Statistisch signifikant unterschiedliche Auswertungen bezüglich der Überlebenszeit erbrachte auch die Analyse bei Gruppierung nach den portalen Flußverhältnissen (p-Wert im Logrank-Test = 0,00005).

Insgesamt konnte bei 135 Patienten mittels der Übersichtsangiographie eine vollständig offene Vena porta gesehen werden. Zum Studienende (31.12.2000) lebten noch 11 Patienten aus diesem Patientenkollektiv, während 124 verstorben waren. Bei 28 Patienten, die alle zu Studienende verstorben waren, wurde ein Teilverschluß der Vena porta diagnostiziert. In dieser Patientengruppe war die längste erreichte Überlebenszeit nach erster Chemoembolisation 24,90 Monate.

Zu den Patienten mit retrogradem Fluß in der Vena porta vor Therapiebeginn gehörten 3 Patienten, von denen nur 2 zu werten sind, da der 3. Patient nach einer Überlebenszeit von 35,30 Monaten eine Lebertransplantation erhielt. Die beiden anderen Patienten verstarben 2,00 und 4,97 Monate nach Therapiebeginn.

Die mediane Überlebenszeit (mittlere Überlebenszeit) betrug bei den Patienten mit offener Vena porta 12,78 (17,99) Monate und bei den Patienten mit einem Teilverschluß der Vena porta 4,47 (7,67) Monate.

Überlebensraten:

Monate	Offene Vena porta	Teilverschluss der Vena porta
6	76,91%	32,14%
12	53,61%	21,43%
18	39,04%	14,29%
24	28,47%	
30	15,35%	
36	14,26%	
42	9,15%	

Survival Functions

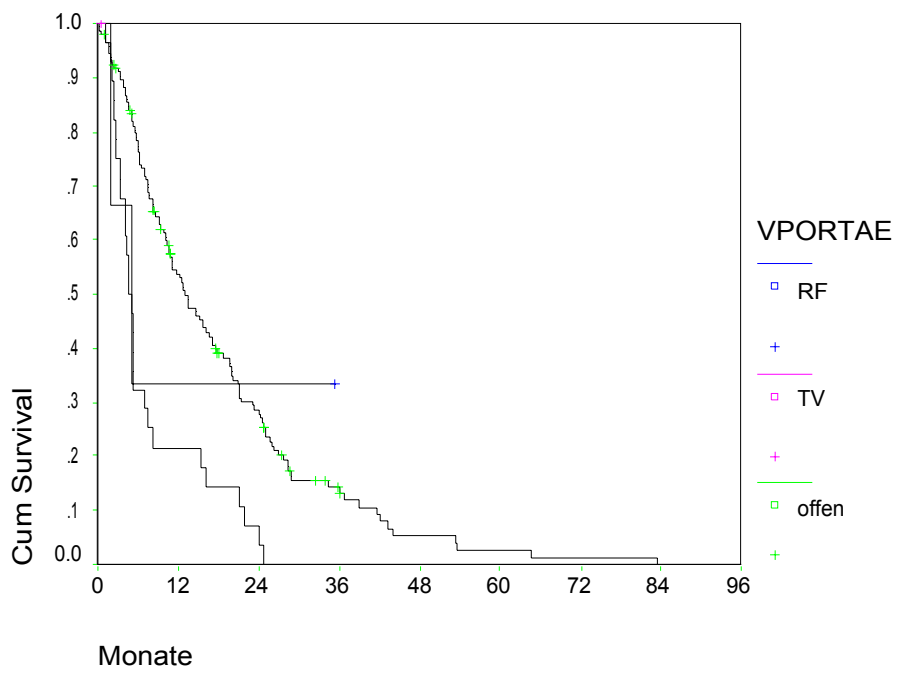


Abbildung 19 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach den portalen Flußverhältnissen

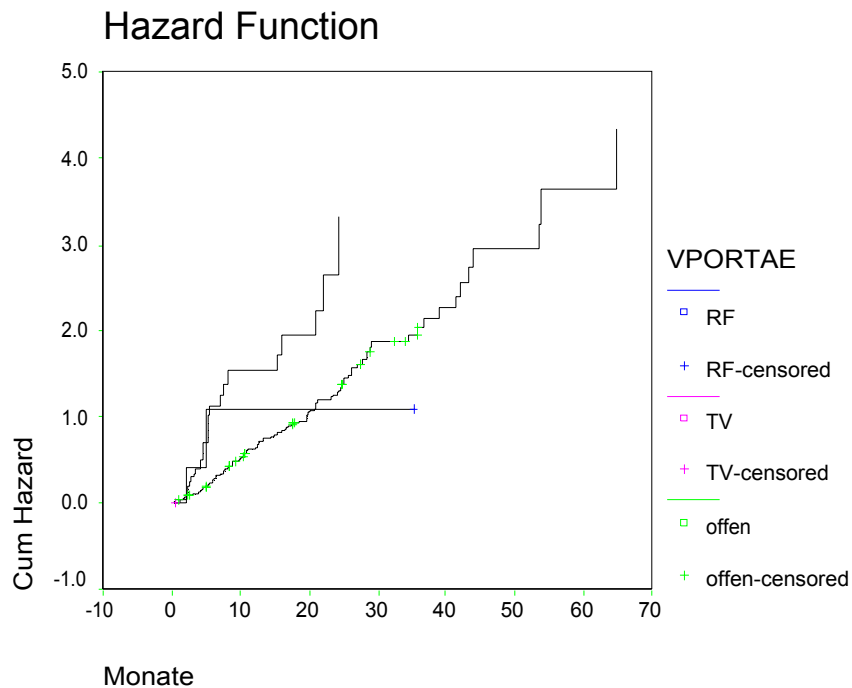


Abbildung 20 Analyse des Todeszeitpunktes nach Kaplan-Meier aufgeschlüsselt nach den portalen Flußverhältnissen

Die Anzahl der Herde eines hepatozellulären Carcinoms ist im vorliegenden Patientenkollektiv statistisch signifikant bezüglich der Überlebenszeit nach Chemoembolisation (Log-Rank-Test mit p-Wert = 0,0376). Von 87 Patienten wurde dieses Merkmal erfasst. Davon hatten 32 Patienten einen, 11 Patienten zwei und 44 Patienten multiple Herde. Es lebten noch zu Studienende 7 Patienten aus dem 1., keiner aus dem 2. und 5 Patienten aus dem 3. Patientenkollektiv. Die mediane Überlebenszeit nach Therapiebeginn bei einer HCC-Raumforderung innerhalb der Leber beträgt 14,57 Monate, bei 2 HCC-Raumforderungen 15,5 Monate und bei multiplen Raumforderungen (≥ 3) 7,7 Monate.

Überlebensraten:

Monate	1 Herd	2 Herde	multiple Herde
6	67,77 %	91,67 %	57,78 %
12	52,54 %	66,67 %	35,29 %
18	45,98 %	50,00 %	32,94 %
24	42,44 %	16,67 %	20,96 %
30	25,53 %		
36	17,02 %		

Aus dem Patientenkollektiv mit 2 Herden lebten nach 24 Monaten noch 2 Patienten (16,67 %). Ein Patient erhielt nach 35,3 Monaten eine Lebertransplantation und der letzte Patient verstarb 43,23 Monate nach erster transarterieller Chemoembolisation.

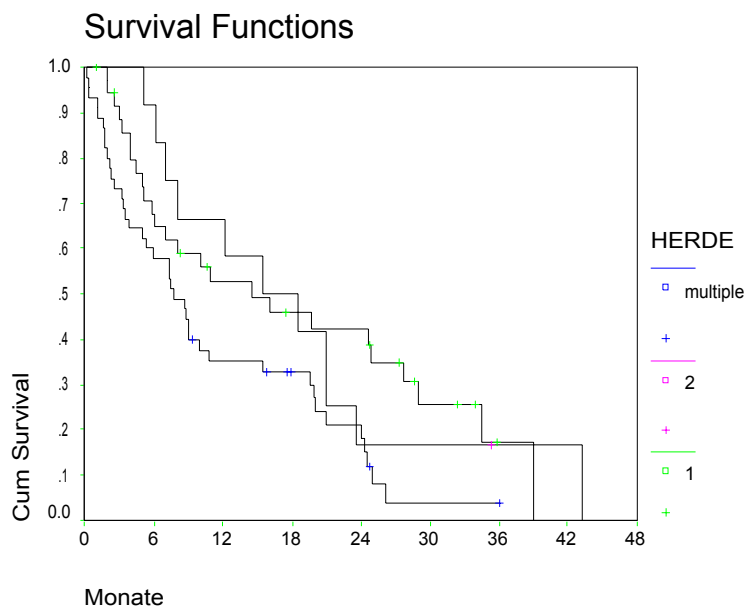


Abbildung 21 Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach der Anzahl der HCC-Herde

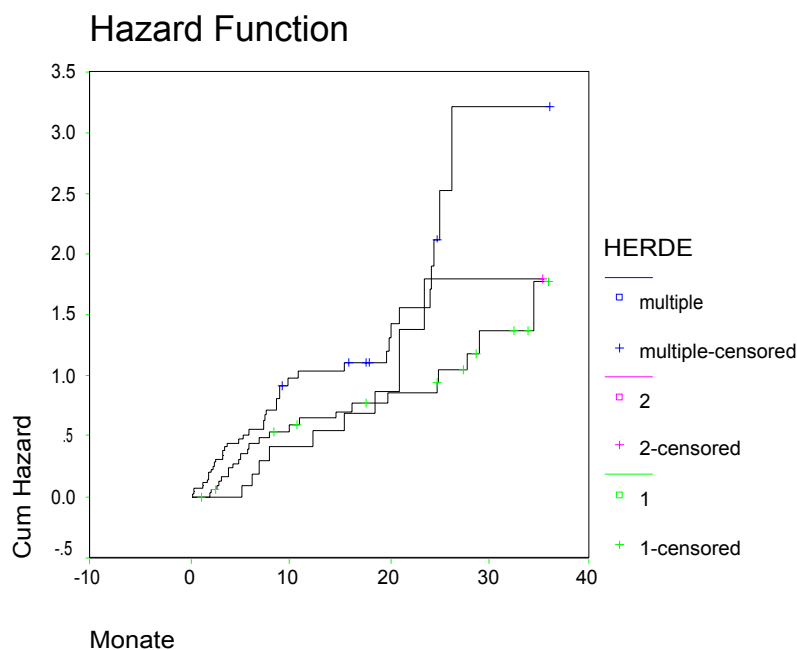


Abbildung 22 Analyse des Todeszeitpunktes nach Kaplan-Meier aufgeschlüsselt nach der Anzahl der HCC-Herde

Ebenfalls statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse erbrachte die Überlebenszeitanalyse bei Gruppierung der Patienten nach dem histologischen Grading. Insgesamt war bei 85 Patienten der histologische Differenzierungsgrad bekannt. 21 Patienten mit einem gut differenzierten HCC, 39 mit einem mäßig differenzierten HCC und 25 mit einem entdifferenzierten HCC.

Zu Studienende lebten noch 12 Patienten. Jeweils 6 dieser noch lebenden Patienten hatten ein HCC/G1 und 6 ein HCC/G2.

Die mediane Überlebenszeit betrug bei den gut differenzierten hepatocellulären Carcinomen 23,48 Monate, bei den mäßig differenzierten hepatocellulären

Carcinomen 11 Monate und bei den entdifferenzierten hepatocellulären Carcinomen 4 Monate.

Der letzte Patient aus der Gruppe der entdifferenzierten Tumore starb nach 29 Monaten.

Überlebensraten:

Monate	G1	G2	G3
6	90,91%	71,43 %	36,83 %
12	68,18 %	49,01 %	24,56 %
18	58,74 %	43,56 %	20,46 %
24	44,06 %	26,81 %	12,28 %
30	28,55 %	18,38 %	

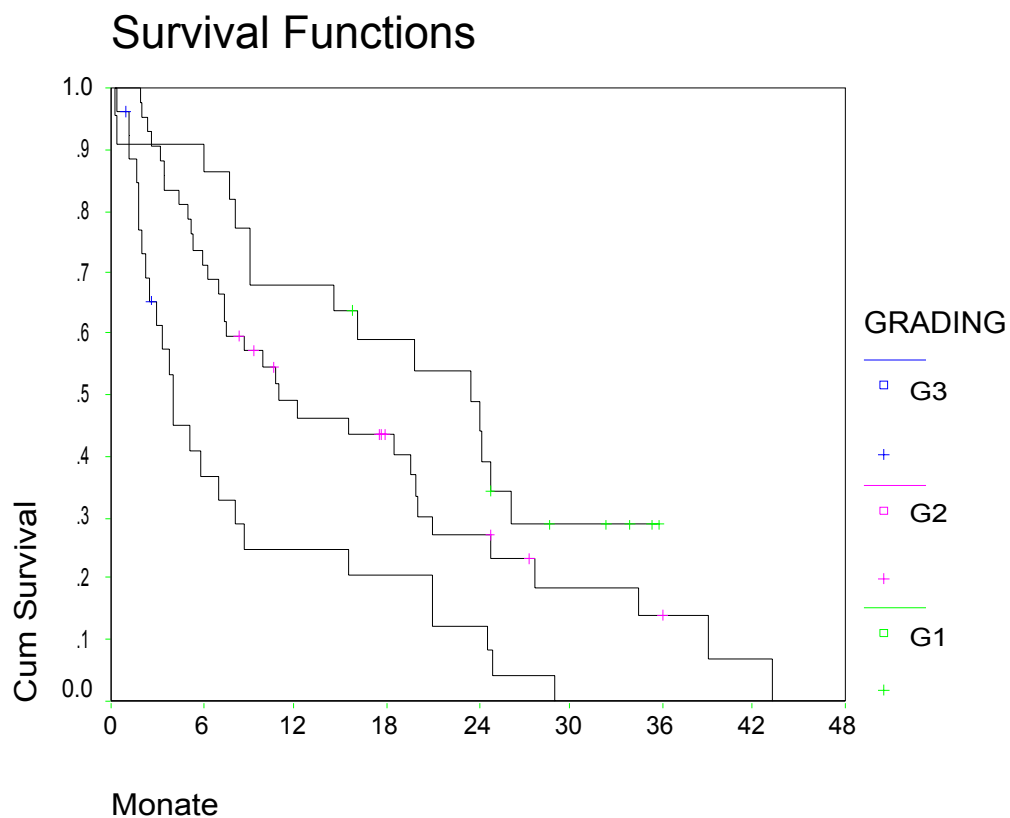


Abbildung 23 Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach dem histologischen Differenzierungsgrad

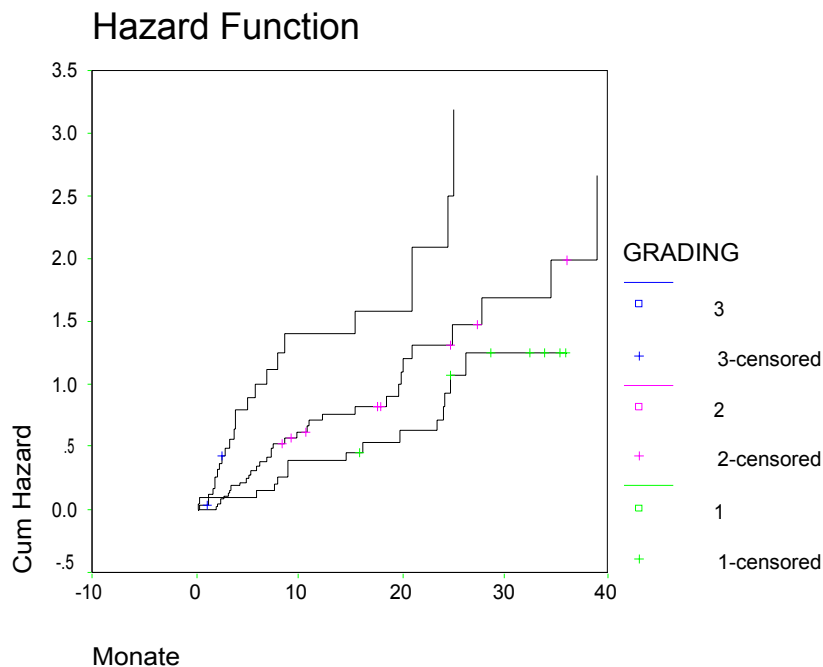


Abbildung 24 Todeszeitpunkt-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten aufgeschlüsselt nach histologischem Differenzierungsgrad

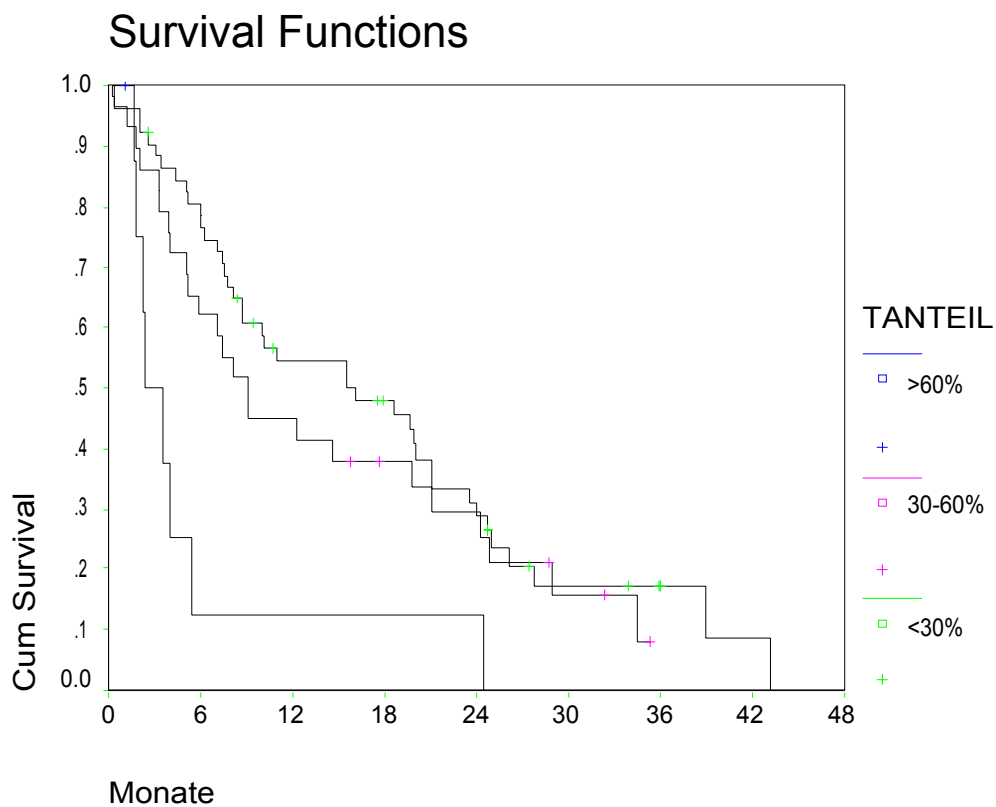
Die Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier bezüglich des Volumenanteils des hepatocellulären Carcinoms an der Gesamtleber ist statistisch signifikant (p-Wert im Log-Rank-Test 0,0024). Das Kollektiv derer mit einem Tumoranteil unter 30 % betrug 48 Patienten, wovon zu Studienende noch 8 Patienten lebten; derer mit einem Tumoranteil zw. 30-60 % betrug 28 Patienten, davon lebten zu Studienende noch 4 Patienten. Das Patientenkollektiv mit einem Tumoranteil über 60 % umfasst 8

Patienten, von denen 7 Patienten eine Überlebenszeit zwischen 1,67 und 5,35 Monaten erreichten, ein Patient erreichte eine Überlebenszeit von 24,55 Monate und ein Patient wurde 1 Monat nach erster Chemoembolisation leberteilreseziert.

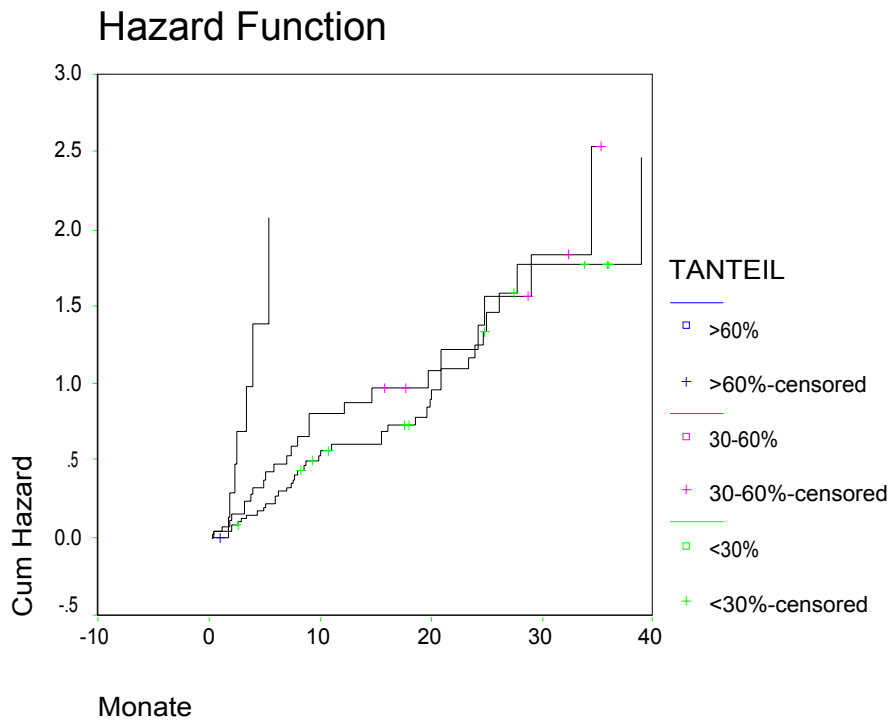
Die mediane Überlebenszeit betrug in der Gruppe mit einem Tumoranteil < 30 % 16,10 Monate, in der Gruppe mit einem Tumoranteil zwischen 30-60 % 9 Monate und in der Gruppe mit einem Tumoranteil > 60 % 2,34 Monate.

Überlebensraten:

Monate	TA < 30 %	TA 30 - 60 %
6	78,56 %	62,07 %
12	54,39 %	51,72 %
18	47,87 %	37,93 %
24	31,11 %	29,50 %
30	17,06 %	15,80 %



**Abbildung 25 Überlebenszeit-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten
aufgeschlüsselt nach dem Tumoranteil**



**Abbildung 26 Todeszeitpunkt-Analyse nach Kaplan-Meier in Monaten
aufgeschlüsselt nach dem Tumoranteil**

Tabelle 7

Eingangsparameter und ihre statistische Signifikanz bezüglich der Überlebenszeit

Eingangsparameter gesamtes Patientengut	Eingangsparameter eingeschränktes Patientengut	Statistische Signifikanz der Parameter bezüglich Überlebenszeit nach TACE
Alter		statistisch signifikant
Indikation zur TACE		
AFP-Klasse		statistisch signifikant
Zirrhose-Stadium		statistisch signifikant
Pfortaderverhältnisse		statistisch signifikant
Gefäßanomalien		
Alkoholabusus		
HBV		
HCV		
HDV		
Hämochromatose		
	Okuda Stadium	
	Durchmesser des Haupttumors	
	Ausdehnung des Tumors	
	Anzahl der HCC-Herde	statistisch signifikant
	Tumorvolumen bezogen auf Gesamtlebervolumen	statistisch signifikant
	Histologisches Grading	statistisch signifikant
	Allgemeinzustand	
	Anwendung von Spherex	

4.4. Statistische Auswertung der Patienten mit einer Überlebenszeit über 24 Monate nach erster transarterielle Chemoembolisation

Aus dem Gesamtkollektiv von 166 Patienten erreichten 37 Patienten nach transarterieller Chemoembolisation eine Überlebenszeit von 24 Monaten und länger. Zu Studienende lebten aus diesem Kollektiv noch 8 Patienten, wobei die längste Überlebenszeit der noch Lebenden 36 Monate beträgt. Die längste erreichte Überlebenszeit eines schon verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit einer Überlebenszeit über 24 Monate beträgt 83,64 Monate.

Bei 129 Patienten liegen Überlebenszeiten nach erster Chemoembolisation von unter 24 Monaten vor. Davon lebten zu Studienende noch 4 Patienten.

Die mediane Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einer Überlebenszeit über 24 Monate beträgt 34,45 Monate, die derer mit einer Überlebenszeit unter 24 Monate 7,37 Monate.

Im folgenden die Überlebensraten der beiden Patientenkollektive:

Monate	Patientenkollektiv mit ÜLZ < 24 Monate
6	58,14 %
12	30,92 %
18	14,04 %
	Patientenkollektiv mit ÜLZ > 24 Monate
24	100 %
30	50,9 %
36	47,27 %
42	30,33 %
48	17,33 %
54	8,67 %
60	8,67 %

Survival Functions

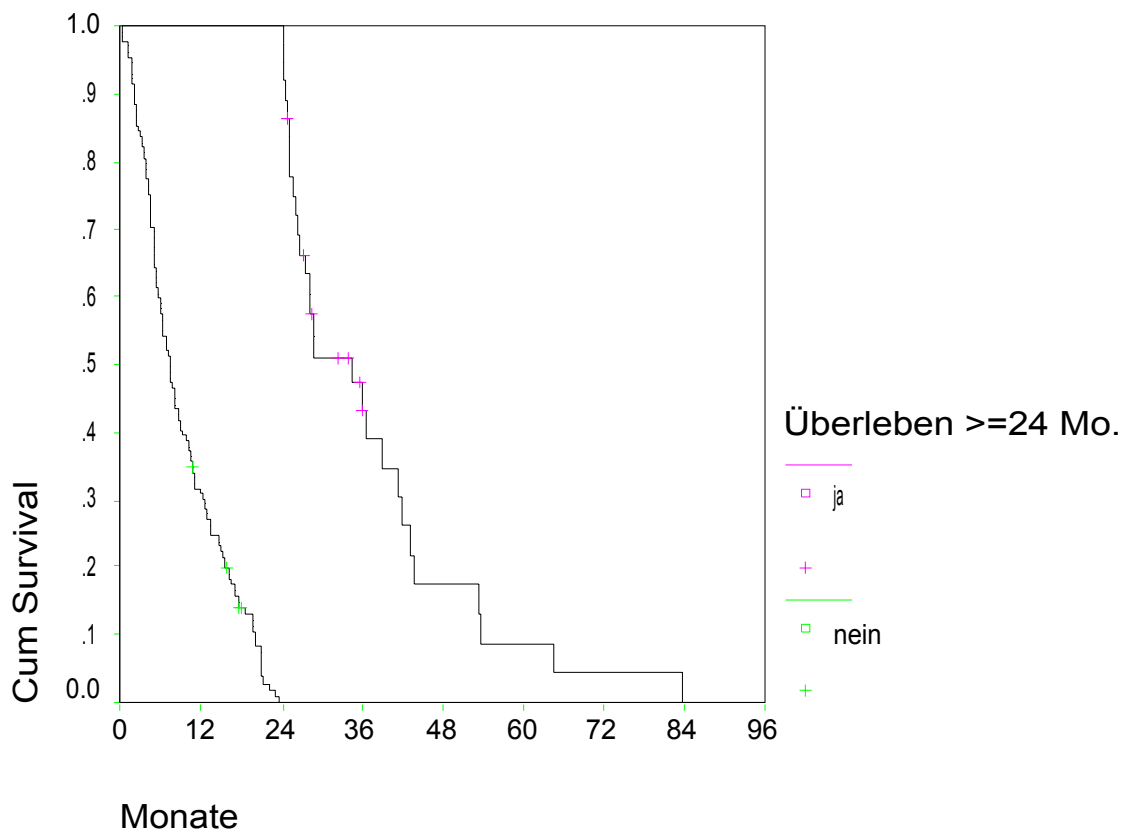


Abbildung 27 Überlebenszeit-Kurve nach Kaplan-Meier

Aufgeteilt nach dem Geschlecht erreichten 34 (23 %) von 148 Männer und 3 (16,7 %) von 18 Frauen eine Überlebenszeit von über 2 Jahren.

Bei der Auswertung der einzelnen quantitativen Merkmale bezüglich einer Überlebenszeit über und unter 24 Monaten ergaben sich statistisch signifikante Aussagen bei der Aufteilung nach dem histologischen Differenzierungsgrad des hepatocellulären Carcinoms (p-Wert im Chi-Quadrat-Test 0,034) und der Anzahl der Herde (p-Wert Chi-Quadrat-Test 0,046).

Eine Tendenz zur statistischen Signifikanz ergaben die Auswertungen der folgenden quantitativen Merkmale: Einteilung nach dem Zirrhose-Stadium nach Child-Pugh (p-Wert im Chi-Quadrat-Test 0,088), nach der Hepatitis B - Serologie (p-Wert im Fisher's Exact Test 0,054), nach der Höhe des AFP-Wertes im Serum (p-Wert im Fisher's Exact Test 0,052) und nach den portalen Flußverhältnissen (p-Wert im Fisher's Exact Test 0,091).

Insgesamt sind die Anzahl der Herde bei 87 Patienten erfasst. Bei den Patienten mit einem Herd erreichten von 32 Patienten 12 (37,5%) eine Überlebenszeit von über 2 Jahren. Innerhalb der Patienten mit 2 Herden überlebte einer (9,1 %) von 11 Patienten über 2 Jahre und bei Patienten mit multiplen Herden überlebten von insgesamt 44 Patienten 7 (15,9 %) über 2 Jahre.

Der histologische Differenzierungsgrad ist bei 85 Patienten erfasst. Je weniger gut der Tumor differenziert ist, umso geringer der Prozentsatz derer, die über 24 Monate überleben.

Bei den gut differenzierten hepatocellulären Carcinomen lebten von 21 Patienten 9 (42,9 %) länger als 2 Jahre; bei den mäßig differenzierten hepatocellulären Carcinomen lebten von 39 Patienten 8 (20,5 %) über 2 Jahre und bei den entdifferenzierten hepatocellulären Carcinomen erreichten von 25 Patienten nur 3 (12 %) eine Überlebenszeit über 2 Jahre nach Therapiebeginn.

Von 166 erfassten Patienten mit Einteilung in die Zirrhosestadien nach Child-Pugh überlebten von insgesamt 41 Patienten aus der Gruppe ohne Zirrhose 5 (12,2 %), von 91 Patienten mit einer Zirrhose Child A 25 (27,5 %), von 26 Patienten mit einer Zirrhose Child B 7 (26,9 %) und von den Child C Patienten, kein Patient über 2 Jahre nach erster transarterieller Chemoembolisation. Somit erreichten Patienten mit einer Zirrhose Child A und B zum größten Prozentsatz eine Überlebenszeit über 2 Jahre.

Die Hepatitis-B-Serologie wurde bei 165 Patienten erfasst. Von 141 Patienten mit einer negativen Hepatitis-B-Serologie überlebten 28 (19,9 %) Patienten länger als 2 Jahre, und von 24 Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie überlebten 9 Patienten (37, 5%) über 2 Jahre.

Die Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie erreichten, verglichen mit den Patienten mit negativer Hepatitis-B-Serologie, zu einem beinahe 2fach höheren Prozentsatz eine Überlebenszeit über 24 Monate.

Bei 71 Patienten wurde die AFP-Klasse (AFP-Klassen siehe Tabelle 6) erfasst. Bei den Patienten mit einem AFP-Wert bis 20 IU/ml (KL 0 und KL 1) überlebten von 45 Patienten 15 (33,3 %), von den Patienten mit einem AFP-Wert zwischen 20-200 IU/ml (KL 2) überlebten von 12 Patienten einer (7,7 %) und bei den Patienten mit einem AFP-Wert über 200 IU/ml (KL 3 und KL 4) überlebte kein Patient über 24 Monate nach erster Chemoembolisation.

Je höher der AFP-Ausgangswert (Zuordnung zu höheren AFP-Klassen) im Serum, desto geringer ist der prozentuale Anteil der Patienten die eine Überlebenszeit von > 24 Monaten erreichen.

Die portalen Flußverhältnisse liegen bei 165 Patienten vor. Von 135 Patienten mit offener Vena porta erreichten 35 (25,9 %), von 28 Patienten mit einem Teilverschluß der Vena porta erreichten 2 Patienten (7,1 %) und von den Patienten mit retrogradem Fluß in der Vena porta erreichte von 2 Patienten keiner eine Überlebenszeit über 2 Jahre nach Therapiebeginn.

Der höchste Prozentsatz der Langzeitüberlebenden innerhalb dieser Gruppen liegt bei den Patienten mit offener Vena porta und antegradem Fluß.

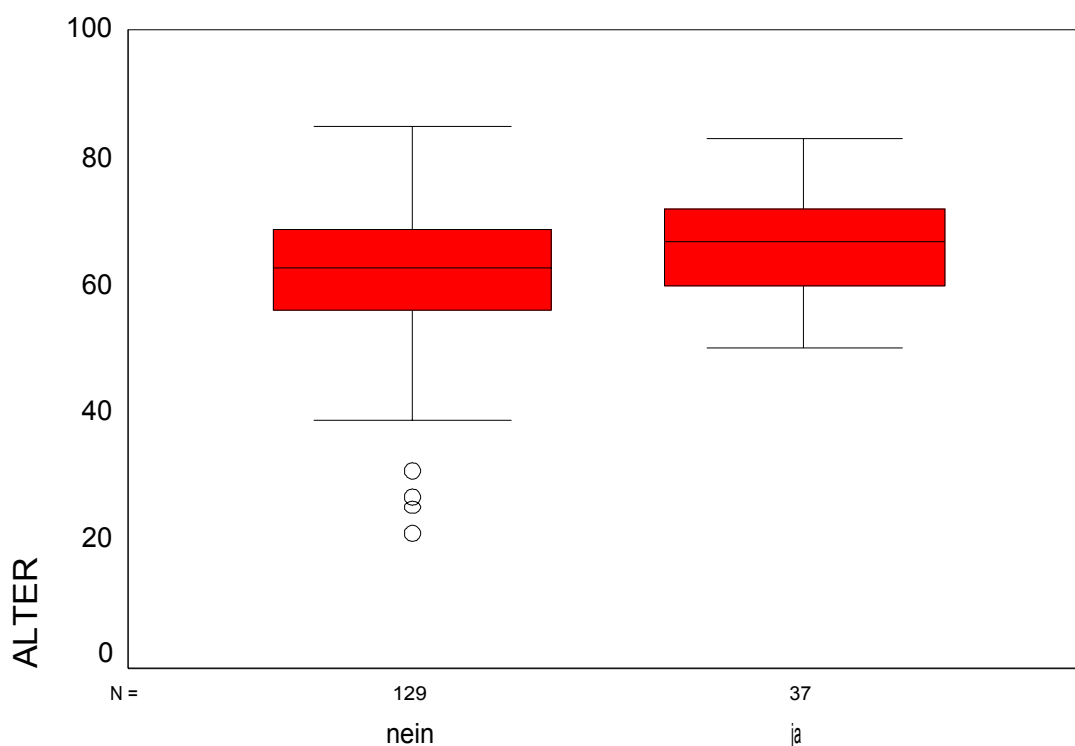
Die Auswertung der qualitativen Merkmale bezüglich einer Überlebenszeit über und unter 24 Monate ergab statistische Signifikanzen innerhalb der Altersgruppen.

Das mediane / maximale / minimale Alter beträgt bei den Langzeitüberlebenden - insgesamt 37 Patienten - 67 / 83 / 50 Jahre, während es in der Gruppe der Patienten mit einer Überlebenszeit unter 24 Monate - insgesamt 129 Patienten - 63 / 85 / 21 Jahre beträgt.

Das Patientenkollektiv mit einer Überlebenszeit über 24 Monate umfasst Patienten mit einem höheren Alter als das Patientenkollektiv mit einer Überlebenszeit unter 24 Monaten.

Statistische Signifikanz im Mann-Whitney-Test mit einem p-Wert = 0,039.

Survival Functions



Überleben ≥ 24 Mo.

Abbildung 28 Altersverteilung innerhalb der beiden Patientenkollektive

Tabelle 8

Merkmale mit statistischer Signifikanz bzw. Tendenz zur statistischen Signifikanz bezüglich einer Überlebenszeit über 24 Monate

Statistisch signifikante Eingangsparemeter	Eingangsparemeter mit Tendenz zur statistischen Signifikanz
Histologisches Grading	Zirrhose-Stadium
Anzahl der HCC-Herde	HBV
Alter	AFP-Klasse
	Pfortaderflußverhältnisse

5. DISKUSSION

Die einzige kurative Therapie des HCC ist die chirurgische Tumorentfernung. Trotz vieler Überwachungsprogramme für frühe hepatocelluläre Carcinome werden die meisten Tumore im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, für die es noch keine standardisierte Therapie gibt [Llovet J.M. et al. 1999; Bruix J. et al. 2002; Trinchet J.C. et al. 1997; Bruix et al. 2001].

Als häufigste palliative Therapieform wurde in den letzten Jahren die regionäre Chemoembolisationsbehandlung klinisch etabliert [T. Kanematsu et al. 1993].

Transarterielle Chemoembolisation induziert objektive Therapieantworten in 16-55% der Patienten und vermindert die Rate der Tumorprogression [J.M. Llovet et al. 2002].

In vielen Studien wird postuliert, dass eine Chemoembolisationsbehandlung die Lebenserwartung der Patienten deutlich erhöht. Okuda et al. [K. Okuda et al. 1985] berichtet über 229 HCC-Patienten ohne Behandlung. Ihre Lebenserwartung betrug im Mittel nur 1,6 Monate nach Diagnosestellung: 8,3 Monate im Okuda-Stadium I, 2,0 Monate im Okuda-Stadium II und 0,7 Monate im Okuda-Stadium III. Shichijo et al. [Y. Shichijo et al. 1985] errechneten bei 109 unbehandelten HCC-Patienten eine Einjahresüberlebensrate von 4,6%; im Mittel überlebten die Patienten zwei bis vier Monate.

In unserer Studie übertraf die mittlere Überlebensdauer mit 16,41 Monaten und die mediane Überlebensdauer von 11,04 Monaten, gerechnet ab dem Tag der ersten Behandlung, den zu erwartenden Spontanverlauf [Stefanini et al.; 1995]. Die Ergebnisse sind in der umseitigen Tabelle (Tabelle 9) den Ergebnissen anderer Studien gegenübergestellt.

Tabelle 9

Vergleich der Überlebenszeiten mit anderen Studien

Überlebenszeit in Monaten	Gesamtpatientenkollektivi v	Patientenanteil in %										Mediane ÜLZ	
		6	12	18	24	30	36	60					
Autor/Jahr													
Grote et al./1989	22	45	35	17,50									5
Yamada et al./1990	793		51		24					12			
Pirschel et al./1991	25	68	44	44	32								
Novell et al./1991	35		38										6
Hasan et al./1992	16	81	36	18									9
Horiguchi et al./1992	54		70		45					27			
Yang et al./1992	329		50		25					15			
Taguchi et al./1992	30												
Savastone et al./1993	39	83	75		57					43			
Yamada et al./1994	31		78,4		58,1					38,7			
Huppert et al./1994	52	83	54	39	22					11			
Stefanini et al./1995	31	54	42										
Llovet et al. 2002	40		82		63					29			
vorliegende Studie	166	69,12	48,41	35,29	25,3	13,24	12,35						11,04
Spontanverlauf													
Stefanini et al./1995	64	27	16		8					3			
nach Lebertransplantation													
Klintonm et al./1998			71,7							59,9			
HCC<3c m													
HCC>5c m			67,6							41,3			32,6

J. M. Llovet et.al. [Llovet et al. 2002] liefern relevante Daten die zeigen, dass die transarterielle Chemoembolisation mit Gelfoam und Doxorubicin die Überlebenszeit in einem selektierten Patientengut mit nicht resektablem HCC verbessert. Sie berichten über 1-, 2- und 3-jahres Überlebensraten von 82%, 63% und 29% und einer mittlere Überlebenszeit von 28,7 Monaten nach erster transarterieller Chemoembolisation während die Überlebensraten der Kontrollgruppe mit lediglich symptomatischer Therapie 63%, 27% und 17% betragen.

Ziel dieser Studie ist es unter anderem geeigneterer indikatorische Richtlinien für die Chemoembolisation festzulegen.

Unumstritten ist, dass die Lebenserwartung der HCC-Patienten eng mit dem Schweregrad einer begleitenden Zirrhose zusammenhängt [P.E. Huppert et al. 1994, P. Pavone et al. 1993, S. Savastone et al. 1993, C.-F. Yang et al. 1992]. In unserer Studie hatte das Zirrhosestadium des Lebergewebes einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit bezüglich des gesamten Patientenkollektivs. Kein Patient im terminalen Leberfunktionsstadium (Leberzirrhose Child C) erreichte eine Überlebenszeit über 24 Monate. Die Bedeutung der Leberfunktion wird dadurch bekräftigt, dass auch bei den chemoembolisierten HCC-Patienten das Leberversagen die Haupttodesursache ist [K. Aoyama et al. 1992; S.Savastone et al. 1993].

Llovet et al. [Llovet et al. 2002] schlossen Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose - Child C - aus, worauf die besseren Überlebensdaten gewiss mitunter zurückzuführen sind. Die Tatsache, dass die Patienten der Gruppe ohne Zirrhose in unserer Studie eine kürzere mittlere Überlebenszeit als die Zirrhotiker im Child A Stadium haben ist damit zu erklären, dass alle Patienten bei denen kein Zirrhose-Stadium in den Akten beschrieben war, in die Gruppe ohne Zirrhose eingeordnet wurden, diese Information jedoch oftmals nur gefehlt haben kann.

Bei der Gruppierung der Patienten nach dem histologischen Grading des HCC zeigten sich in unserer Studie auch statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit gut differenzierten hepatozellulären Carcinomen betrug 23,48 Monate während sie bei

den mäßig differenzierten Carcinomen 11 Monate und bei den schlecht differenzierten Carcinomen nur noch 4 Monate betrug.

Dies entspricht der allgemein anerkannten Tatsache, dass die Wachstumsgeschwindigkeit und die Bösartigkeit eines Tumor mit zunehmender histologischer Undifferenziertheit steigt.

Eine statistische Signifikanz der Überlebenszeit zeigt sich in unserer Studie bezüglich des Tumorumfanges bezogen auf das Gesamtleberparenchym und bezüglich der Anzahl der HCC-Herde.

Je größer der Anteil des Tumors – je mehr Herde vorliegen, um so größer ist normalerweise auch das Gesamttumorumfang - desto geringer das noch intakt funktionierende Leberparenchym, das heißt desto geringer die Leberfunktionsleistung.

Dies erklärt die längere Überlebenszeit der Patienten mit kleineren Tumorumfängen und geringerer Anzahl HCC-Herde.

Die Ätiologie des HCC bzw. der dem HCC zugrundeliegenden Zirrhose zeigt in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich der Überlebenszeit nach transarterieller Chemoembolisation, so dass dies ein für die Therapie unabhängiger Faktor ist.

Das Alphafetoprotein, ein einkettiges Glykoprotein, das normalerweise im Dottersack, der fetalen Leber und in Zellen des Verdauungstrakts (auch im Erwachsenenalter), produziert wird, hat als Tumormarker bei der Diagnose des HCC weltweit hohen Stellenwert erlangt. Jedoch steigt die Rate der HCC, die kein AFP synthetisieren, stetig an [F. Nomura et al. 1989]. Dies ist am ehesten auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten mittels bildgebender Verfahren zurückzuführen. Einige HCC produzieren während des gesamten klinischen Verlaufes kein AFP, andere aber sind nur in einem frühen Entwicklungsstadium AFP-negativ und wandeln sich mit Fortschreiten der Erkrankung in AFP-produzierende Tumore [F. Nomura et al. 1989]. Der AFP-Spiegel unbehandelter HCC-Patienten folgt mit dem Wachstum meist einem graduellen Anstieg [Y. Matsumoto et al. 1982].

Generell kann man sagen, dass der initiale AFP-Wert bei Diagnosestellung niedriger ist als der terminale [E. Alpert et al., Y. Matsumoto et al. 1982]. Obwohl die Höhe des AFP-Wertes nicht mit der Tumorgröße korreliert [Y. Matsumoto et al. 1982, F. Nomura et al. 1989], ist ein Zusammenhang zwischen AFP-Wert und Tumorgröße offensichtlich.

Bei der retrospektiven Auswertung der klinischen Daten von 606 HCC-Patienten fanden Nomura et al. [Nomura et al. 1989], dass 40,4% der kleinen, bis zu zwei Zentimeter großen Tumoren, AFP negativ waren, aber nur 10,5% der großen, die über 50% des gesamten Lebervolumens einnahmen. Umgekehrt hatten 24,5% der Patienten mit sehr großen Tumoren extrem hohe AFP-Werte von über 10000 ng/ml, aber nur 2% der Patienten mit relativ kleinen Tumoren unter fünf Zentimeter. Dieselbe Forschergruppe [Nomura et al. 1989] fand auch statistisch signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten bei Gruppierung nach dem AFP-Wert bei Diagnosestellung. Es wurde nicht nach Behandlung unterschieden. Aber da sie einen Zusammenhang zwischen initialem AFP-Wert und Tumorgröße feststellten, und da die Tumorgröße erheblichen Einfluß auf den klinischen Verlauf hat, wurden die Patienten zusätzlich nach der Tumorgröße unterteilt. Auch bei übereinstimmender Tumorgröße waren die Unterschiede der Überlebenszeiten statistisch signifikant. So lag beispielsweise die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit den größten Tumoren, die über 50% des gesamten Lebervolumens einnahmen für die Patienten mit initialen AFP-Werten:

- bis zu 20 ng/ml bei 15,1 Monaten;
- zwischen 20 und 1000 ng/ml bei 6,3 Monaten
- zwischen 1000 und 10000 ng/ml bei 5,8 Monaten
- über 10000 ng/ml bei 5,2 Monaten.

Der AFP-Wert hat also nicht nur diagnostische Bedeutung, sondern kann unabhängig von der Tumorgröße auch als bedeutender prognostischer Faktor angesehen werden. HCC-Patienten mit normalen AFP-Werten bei Diagnosestellung haben eine signifikant längere Lebenserwartung.

Auch in unserer Studie, in der sich alle Patienten der gleichen Behandlung unterzogen hatten, waren die Unterschiede der Überlebenszeit bezüglich der AFP-Werte bei erstmaliger transarterieller Chemoembolisation statistisch signifikant. In

den zusammen gewerteten AFP-Klassen 3 und 4, d.h. bei den Patienten mit einem AFP-Wert über 200 IU/ml beträgt die mediane Überlebenszeit 3,8 Monate; wohingegen die mediane Überlebenszeit der Patienten mit negativem AFP-Wert bei Therapiebeginn mit 19,58 Monaten mehr als das 5fache beträgt.

Es erreichte kein Patient mit einem primären AFP-Wert über 200 UI/ml eine Überlebenszeit von 24 Monaten; 18 Monate nach erster transarteriellen Chemoembolisation lebten noch 7,14%. In der Gruppe mit negativem AFP-Wert bzw. AFP-Wert bis 20 UI/ml liegen 18, 24, 30-Monats-Überlebensraten von 58,24% / 40,79%, 35,84% bzw. 36,26%, 21,50% / 14,10% vor.

Alpert et al. [E. Alpert et al.] stellten fest, dass AFP-positive hepatocelluläre Carcinome meist größer und schlechter differenziert sind als AFP-negative, und dass sie eher bei jüngeren als bei älteren Patienten und eher bei Männern als bei Frauen auftreten.

Matsumo et al. [Y. Matsumoto et al. 1982] stellten umso seltener eine begleitende Zirrhose fest, je niedriger der AFP-Spiegel war. Und Nomura et al. [Nomura et al. 1989] fanden bei AFP-negativen Zirrhotikern eine höhere Prävalenz des Stadiums Child A als bei AFP-positiven.

Ein besserer Zustand der tumorfreien Leber ist somit neben dem höheren Differenzierungsgrad des Tumors eine weitere Erklärung für die längere Lebenserwartung der AFP-negativen Patienten.

Große Bedeutung für die Prognose nach Chemoembolisationstherapie haben - wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen - auch die portalen Flußverhältnisse. Die mediane (mittlere) Überlebenszeit der Patienten mit offener Vena porta beträgt 12,78 (17,99) Monate, während die mediane (mittlere) Überlebenszeit der Patienten mit Teilverschluß der Vena portae 4,47 (7,67) Monate beträgt. Von den Patienten aus der Gruppe mit retrogradem Fluß bzw. Totalverschluß der Vena porta überlebte einer 2, einer 4,97 Monate, und der Dritte wurde einer Lebertransplantation nach 35,50 Monaten zugeführt.

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen bezüglich der Überlebenszeit.

Dies ist dadurch erklärbar, dass der Zustand der Portalvene einerseits Ausdruck der Invasivität des Tumors ist, und aber auch entscheidend das Ausmaß der Leberzellschädigung bestimmt und damit das Ausmaß der Leberfunktionsminderung durch die Behandlung.

Durch die Weiterentwicklung der angiographischen Kathetertechnik wird die superselektive Sondierung intrahepatischer Gefäße möglich. So dass auch bei reduzierter humoralen Versorgung der Leber durch einen Teil- oder Totalverschuß der Vena porta die Gefahr einer drohenden Ischämie mit Verschlechterung der Leberfunktion weitgehend durch eine superselektive Sondierung des speziellen Tumorareals, mittels coaxialem Kathetersystems, reduziert wird. Das nicht tumoröse Leberparenchym wird keiner zusätzlichen Ischämie ausgesetzt.

Dadurch stellen auch weder arteriovenöse Shunts noch komplizierte anatomische Variationen der arteriellen Leberversorgung eine absolute Kontraindikation der Chemoembolisation dar.

Bei der statistischen Auswertung der Tumorparameter bzw. –begleitparameter des Patientenkollektivs mit einer Überlebenszeit von über 24 Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine statistische Signifikanz des histologischen Grading und der Anzahl der HCC-Herde. Eine Tendenz zur statistischen Signifikanz zeigten das Zirrhose-Stadium, die AFP-Klasse, die portalen Flussverhältnisse und eine positive Hepatitis-B-Serologie.

Für die Tendenz zur statistischen Signifikanz eines längeren Überlebens der Patienten mit einer positiven Hepatitis-B-Serologie ist am ehesten die doch eher kleine Patientengruppe verantwortlich. Es ist davon auszugehen, dass diese Tendenz zur statistischen Signifikanz bei einem größeren Patientengut nicht auftritt. Alle weiteren Merkmale mit einer statistischen Signifikanz und einer Tendenz zur statistischen Signifikanz innerhalb der Langzeitüberlebenden entspricht den Signifikanzen des gesamten Patientenkollektivs.

Wie schon zu Beginn des Kapitels dargelegt erreichten wir eine höhere mediane Überlebenszeit als sie bei einem Spontanverlauf des HCC zu erwarten ist.

Jedoch wurden nicht die von Llovet et al. erreichten Überlebensraten erreicht. Das Patientengut der Studiengruppe Llovet et al. ist ein selektiertes Patientengut, das

Patienten mit schon schlechter Prognose und Leberfunktionsleistung aufgrund des fortgeschrittenen Tumor- oder Zirrhosestadiums ausschlossen.

Auch aus unseren Resultaten ist zu schließen, dass die Chemoembolisation für ein selektiertes Patientengut eine prognostisch sehr gute Therapieoption darstellt. Nach den Ergebnissen unserer Studie sind dabei folgende Parameter ausschlaggebend: AFP-Klasse, Zirrhose-Stadium, Pfortaderflussverhältnisse, Tumolvolumen, Anzahl der HCC-Herde, histologisches Grading.

Die Entscheidung nach der optimalen Therapie muß somit individuell anhand der Merkmale der Tumorerkrankung erfolgen

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das hepatocelluläre Carcinom gehört zu den häufigsten Malignomen weltweit. Die Prävalenz liegt bei 0,1-1% in Europa, Nordamerika und Australien und bei 5-20% in Zentral-, Südafrika und Südostasien. In den Industrieländern liegt das Prädilektionsalter meist jenseits des 6. Jahrzehnts. Risikofaktoren des hepatocellulären Carcinoms sind das Vorliegen einer Zirrhose, Hepatitis-Infektionen (B, C und D) und verschiedene Cokarzinogene.

Trotz des hochmalignen Charakters des hepatocellulären Carcinoms verursacht es erst spät klinische Symptome und wird deshalb meist in einem Stadium diagnostiziert, in dem es einer kurativen Therapie in Form einer Leberteilektomie nicht mehr zugänglich ist. Die Lebertransplantation stellt das Problem mangelnder zur Verfügung stehender Organe dar.

Als palliative Behandlungsmethode inoperabler Tumore ist die transarterielle Chemoembolisation etabliert, eine Methode, die sich selbst bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium als hocheffektiv und nebenwirkungsarm erwiesen hat.

Im Klinikum Rechts der Isar wurden in einem Beobachtungszeitraum von 114 Monaten 699 transarterielle Chemoembolisationen bei 178 Patienten mit inoperablem hepatocellulärem Carcinom oder Rezidiv eines hepatocellulären Carcinoms bzw. intrahepatischen Metastasen durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit nach dem ersten Zyklus einer transarteriellen Chemoembolisation beträgt 11,04 Monate. Die kumulativen Ein-, Zwei- und Dreijahresüberlebensraten betragen 48,41%, 25,30% und 12,35%, was die Überlebenszeit des Spontanverlaufs des hepatocellulären Carcinoms mit lediglich symptomatischer Therapie übertrifft. Statistisch signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit ergaben sich bezüglich des Zirrhosestadiums, der Höhe des AFP-Wertes, der portalen Flußverhältnisse, der Anzahl der Herde, des histologischen Grading und des Volumenanteils des Tumors an dem Leberparenchym vor der ersten transarteriellen Chemoembolisation. Dies sind alle Parameter für die Ausbreitung des Tumors in der Leber, die Aggressivität des Tumors und letztendlich die Reserven der Leberfunktion.

Separat wurden die Patienten mit einer Überlebenszeit von über 24 Monaten bezüglich des Zusammenhangs bestimmter Merkmale des hepatocellulären

Carcinoms und der zugrundeliegenden Zirrhose ausgewertet. Dabei wurden als statistisch signifikante Merkmale bezüglich der Überlebenszeit nach erster transarterieller Chemoembolisation das Grading des hepatocellulären Carcinoms und die Anzahl der vorliegenden Herde errechnet.

Die Wirksamkeit der transarteriellen Chemoembolisation als palliative Therapie des inoperablen hepatocellulären Carcinoms ist anhand der Überlebenszeiten, die die Überlebenszeiten aus anderen Studien beim Spontanverlauf deutlich übertreffen, messbar. Allerdings werden in unserer Studie keine Überlebenszeiten wie z.B. bei Llovet et al. [Llovet et al., 2002] erreicht. Dies ist dadurch zu erklären, dass unser Patientengut, das der transarteriellen Chemoembolisation zugeführt wurde, nicht in dem Maße selektiert wurde wie bei Llovet et al..

Die Ergebnisse dieser Studie sollen die Auswahl des Patientengutes optimieren, das von einer transarterieller Chemoembolisation profitiert, im Sinne einer Überlebenszeitverlängerung gegenüber dem Spontanverlauf des hepatocellulären Carcinoms.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Alpert E., Hershberg R., Schur P.H., Isselbacher K.J.
Alpha-Fetoprotein in human hepatoma: improved detection in serum, and quantitative studies using a new sensitive technique
Gastroenterology 61 (2)(1971) 137-143

Aoki K., Okazaki S., Okada S.
Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Clinicopathological study of seven autopsy cases
Hepato Gastroentrol 41 (1994) 427-431

Aoyama K., Tsukishiro T., Okada K., Tschuchida T., Aiba N., Nambu S., Miyabayashi, Ysuyama T., Higuchi K., Watanabe A.
Evaluation of transcatheter arterial embolization with epirubicin-lipiodol emulsion for hepatocellular carcinoma
Cancer chemotherapy and pharmacology 31 (suppl 1) (1992) 55-59

Arai K., Matsui O., Takashima T., Kadoya M., Yoshikawa J., Gabata T., Ueda K., Kawamori Y., Izumi R., Kobayasi K., Ida M.
Efficacy of transcatheter arterial embolization therapy for small hepatocellular carcinomas: comparison with other treatments
Radiation Medicine Vol. 8, No. 5 (1990) 191-198

Arcamone F., Penco S., Vigevani A.
Synthesis and antitumor properties of new glycosides of daunomycinone and adriamycinone
J Med Chem 18 (1975) 703-707

Barbara L., Benzi S., Gaiani
Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival
Hepatology 16 (1992) 132-137

Beasley R.
The major etiology of hepatocellular carcinoma
Cancer 61 (1988) 1942

Benvegna L., Fattovich G., Noventa F., Tremolada F., Chemello L., Cecchetto A., Alberti
Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study
Cancer 74 (1994) 2442-2448

Bernard P.-H., Blanc J.-F., Le Bail B., de Ledinghen V., Rullier A., Balabaud C., Boulac-Sage P.
Carcinome hepatocellulaire sur foie non cirrhotique: un regain d'interet
Gastroenterol Clin Biol 22 (1998) 371-374

- Breedis C., Young G.
The blood supply of neoplasma of the liver
Am. J. Path. 30 (1954) 969
- Bronowicki J.P., Boudjema K., Chone L.
Comparison of resection, liver transplantation and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma
J Hepatology 24 (1996) 293-300
- Bruix J., Llovet J.M.
Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma
Hepatology 35 (2002) 519-24
- Bruix J., Sherman M., Llovet J.M.
Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference
F. Hepatology 35 (2001) 421-30
- Camaggi C. M., Comparsi R., Strocchi E.
Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism and pharmacokinetics
Cancer - Chemoth. Pharmacol. 21 (1988) 221-228
- Camaggi C. M., Strocchi E., Martoni A.
Epirubicin plasma and blood pharmacokinetics after single i.v. bolus in advanced cancer patients
Drugs Exptl Clin Res 11 (1985) 285-294
- Castells A., Bruix J., Bru C., Ayuso C., Roca M., Boix L., Vilana R., Rodes J.
Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients
Gastroenterology 109 (1995) 917-922
- Cersosimo R. J., Waun K. H.
Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity and adverse effects of an adriamycin analogue
J Clin Oncol 4 (1986) 425-429
- Chen M.F., Hwang T.L., Jeng L.B., Wang C.S., Jan Y.Y., Chen S.C.
Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma.
Arch Surg 129 (1994) 738-742
- Chen S.C., Lian S.L., Chang W.Y.
The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma
Cancer Chemother Pharmacol 33 (Suppl.) (1994) S 124-127
- Cheng A.L., Chuang S.E., Fine R.L., Yeh K.H., Liao C.M., Lay J.D., Chen D.S.

Inhibition of the membrane translocation and activation of protein kinase C, and potentiation of doxorubicin-induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by tamoxifen

Biochem Pharmacol 55 (1998) 523-531

Chlebowski R.T., Brzechwa-Adjukiewicz A., Cowden A., Block J.B., Tong M., Chan K.K.

Doxorubicin (75 mg/m²) for hepatocellular carcinoma: clinical and pharmacokinetic results

Cancer Treat Rep 68 (1984) 487-491

Choi T.K., Lee N.W., Wong J.

Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy

Cancer 53 (1984) 401-405

Chou Y.Y., Cheng A.L., Hsu H.C.

Expression of P-glycoprotein and p53 in advanced hepatocellular carcinoma treated by single agent chemotherapy: clinical correlation

J Gastroenterol Hepatol 12 (1997) 569-575

Civalleri D.

Methods to enhance the efficacy of regional chemotherapeutic treatment of liver malignancies

In: An update on regional treatment of liver cancer: the role of vascular occlusion

Wells Medical England, 1992

Claviere C., Bronowicki J.-P., Hudziak H., Bigard M.-A., Gaucher P.

Roles des stéroïdes sexuels et de leurs récepteurs dans la physiopathologie du carcinome hépatocellulaire

Gastroenterol Clin Biol 22 (1998) 73-86

Colombo M.

The natural history of hepatocellular carcinoma

Hepato-Gastroenterology 45 (1998) 1221-1225

Colombo M., de Franchis R., Del Ninno E.

Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis

New Engl J Med 325 (1991) 675-680

Di Bisceglie A.M.

Hepatitis C and hepatocellular carcinoma

Hepatology 26 Suppl.1 (1997) 34-38

Di Bisceglie A.M., Goodman Z.D., Ishak K.G., Hoofnagle J.H., Melpolder J.J., Alter H.J.

Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis

Hepatology 14 (1991) 969-974

Di Bisceglie A.M., Rustgi V.K., Hoofnagle J.H., Dusheiko G.M., Lotze M.T.
NIH conference. Hepatocellular carcinoma
Ann Intern Med 108 (1988) 390-401

Edman P.
Rationale for the use of starch as a vascular occlusive agent
In: An update on regional treatment of liver cancer: the role of vascular occlusion
Wells Medical England, 1992

El-Serag H.B., Mason A.C.
Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States
New Engl. J. Med. 340 (1999) 745-750

Falkson G., MacIntyre J.M., Moertel C.G., Johnson L.A., Scherman R.C.
Primary liver cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Trial
Cancer 54 (1984) 970-977

Fargion S., Fracanzani A.L., Piperno A., Braga M., D'Alba R., Ronchi G., Fiorelli G.
Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis
Hepatology 20 (1994) 1426-1431

Floreani A., Baragiotta A., Baldo V., Menegon T., Farinati F., Naccarato R.
Hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis
Hepatology 29 (1999) 1425-1428

Gelin L.E., Lewis D. H., Nilsson L.
Liver blood flow in man during abdominal surgery
Acta hepato-splen. (1968) 15-21

Gerald N. Wogan
Aflatoxin as a Human Carcinogen
Hepatology 30 (1999) 573-575

Goldin A., Venditti M., Geran R.
The effectiveness of anthracycline analog 4'-epidoxorubicin in the treatment of
experimental tumors: a review
Investigational New Drugs 3 (1985) 3-21

Gross-Fengels W.
Embolisation und Chemoembolisation der Leber in
R.W. Günther, M. Thelen (HRSG)
Interventionelle Radiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 1996

Grote von R., Schmoll E., Rosenthal H., Bodemeier B.
Chemoembolisation Hepatozellulärer Karzinome - Computertomographische
Verlaufsbeobachtung
Fortschr. Röntgenstr. 151, 1(1989) 15-22

Guo J., Yen D., Huang Z.

Transcatheter arterial chemoembolization with anticancer drug in iodized oil for primary hepatic carcinoma
Cardiovasc Intervent Radiol 12 (1989) 181-187

Hasan I., Wickenhöfer R., Görlich J.
Palliative Behandlung des primären Leberzellkarzinoms mit Chemoembolisation
Dtsch. Med. Wschr. 117 (1992) 576-580

Höchster H. S., Green M. D., Speyer J.
4'Epidoxorubicin (epirubicin) : activity in hepatocellular carcinoma
J Clin Oncol 3 (1985) 1535-1540

Hoevels J.
Verteilung, Speicherung und Ausscheidung von Lipiodol Ultra Fluid (LUF) nach intraarterieller Applikation in die tumorfremde Leber
Eine computertomographische Studie
Röntgenpraxis 40 (1987) 215-21

Horiguchi Y., Itoh M., Takagawa H., Imai H., Kamei A., Sekoguchi B., Nagamura Y.
Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension
Cancer Chemotherapy and Pharmacology 31 (suppl.1) (1992) 60-64

Huppert P.E., Geissler F., Duda S.-H., Lauchert W., Dette S., Dietz K., Brambs H.-J., Claussen C.D.
Chemoembolisation des Hepatozellulären Carzinoms: Computertomographische Befunde und klinische Resultate bei prospektiv repetitiver Therapie
Fortschr. Röntgenstr. 160, 5 (1994) 425-432

Ishikawa H., Nakata K., Mawatari F.
Utilization of variant-type of human alpha-fetoprotein promoter in gene therapy targeting for hepatocellular carcinoma
Gene Ther 6 (1999) 465-470

Johansson P., Teder H., Grönquist L., Gunnarsson P.O.
Hepatic intra-arterial administration of doxorubicin and degradable starch mikrosheres
Acta Oncologica 33 (1994) 39-42

Johnson P.F., Dobbs N., Kalyci C., Aldous M.C., Harper P., Metivier E.M., Williams R.
Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinaemic patients with hepatocellular carcinoma: relation to liver tests and pharmacokinetic parameters
Br J Cancer 65 (1992) 751-755

Kan S., Sato M., Ivancev K., Uchida B., Hedgpeth P., Lunderquist A., Rosch J., Yamada R.
Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic arterial embolization: experimental study in several animal species

Radiology 186 (1993) 861-866

Kanematsu T., Matsumata T., Shirabe K., Sugimachi K., Sakamoto S., Nawata H., Hasuo K., Honda H., Masuda K.

A comparative study of hepatic resection and transcatheter arterial embolization for the treatment of primary hepatocellular carcinoma

Cancer 71 (1993) 2181-2186

Kauffmann G., Richter G.

Embolisationsmaterialien: in: Interventionelle Radiologie; Günther R. W., Thelen M. (HRSG) Thieme, Stuttgart, 1988

Kauffmann G.W., Richter G.M.

Embolisationmaterialien

In: R.W. Günther, M. Thelen (HRSG)

Interventionelle Radiologie

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996

Klintmalm G.B.

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma - a registry report of the impact of tumor characteristics on outcome

Ann Surg 228 (1998) 479-490

Kobayashi H., Inoue H., Shimada J.

Intra-arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension in liver metastases

Acta Radiologica 28 (1987) 275-280

Konno T.

Targeting chemotherapy for hepatoma: arterial administration of anticancer drugs dissolved in lipiodol

Eur. J. Cancer Vol. 28, No. 3/3 (1992) 403-409

Konno T., Kai Y., Yamashita R., Nagamitsu A., Kimura M.

Targeted chemotherapy for unresectable primary and metastatic liver cancer

Acta Oncologica Vol. 33; No. 3 (1994) 133-137

Konno T., Maeda H., Iwai K.

Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium

Cancer 54 (1984) 2367-2374

Kouroumalis E., Skordilis P., Thermos K., Vasilaki A., Moschandrea J., Manousos O.N.

Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study

Gut 42(1998) 442-447

Lau W.Y., Ho S., Leung T.W.T., Chan M., Ho R., Johson P.J., Li K.C.

Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres
Int J Rad Oncol Biol Phys 40 (1998) 583-592

Lawrance T.S., Robertson J.M., Anscher M.S., Jirtle R., Ensminger W., Fajardo N.
Hepatic toxicity resulting from cancer treatment
Int J Rad Oncol Biol Phys 31 (1995) 1237-1248

Lawrence T.S., Ten Haken R., Kessler M.
The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis
Int J Rad Oncol Biol Phys 23 (1992) 781-788

Lewin K.R., Millis R.R.
Human radiation hepatitis: A morphological study with emphasis on late changes
Arch. Pathol 96 (1973) 21-26

Lin D.Y., Liaw Y.F., Lee T.Y., Lai C.M.
Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma - a randomized controlled trial
Gastroenterology 94 (1988) 453-456

Lindberg B., Lote K., Teder H.
Biodegradable starch microspheres. A new medical tool. In: microspheres and drug therapy
Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects, Amsterdam: Elsevier (1984) 153-158

Livraghi T.
Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis
Hepatology 48 (2001) 20-24

Livraghi T., Bolondi L., Marin G., Morabito A., Rapaccini G.L., Salmi A., Torzilli G.
Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis-a study on 207 patients
Cancer 69 (1992) 925-929

Livraghi T., Festi D., Monti F.
US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors
Radiology 161 (1986) 309-312

Livraghi T., Giorgio A., Marin G.
Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection
Radiology 197 (1995) 101-108

Livraghi T., Salmi A., Bolondi L., Marin G., Arienti V., Monti F., Vettori C.
Small hepatocellular carcinoma: percutaneous alcohol injection-results in 23 patients
Radiology 168 (1988) 313-317

Llovet J.M., Bustamante J., Castells A.
Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials
Hepatology 29 (1999) 62-67

Llovet J.M., Bru C., Bruix J.
Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification
Semin Liver Dis 19 (1999) 329-39

Llovet J.M., Real M.I., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J., Ayuso C., Sala M., Muchart J., Sola R., Rodes J., Bruix J.
Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial
Lancet 359 (2002) 1734-39

Malms J.
Perkutane Interventionen bei Lebertumoren in
A. Streudel, J. Görich, H.-J.Götz (HRSG)
Interventionelle Radiologie
W. Zuckschwerdt Verlag, München 1994

Marsh J.W., Dvorchik I., Subotin M.
The prediction of recurrence and time to recurrence of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation: A pilot study
Hepatology 26 (1997) 444-450

Martini A., Moro E., Pacciarini M.A.
Cross-over study of pharmacokinetics and haematological toxicity of 4' epidoxorubicin and doxorubicin in cancer patients
Int J Clin Pharm Res 4 (1984) 231-238

Matsumoto Y., Suzuki T., Asada I., Ozawa K., Tobe T., Honjo I.
Clinical classification of hepatoma in japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels
Cancer 49 (1982) 354-360

Matsuura M., Nakajima N., Arai K., Ito K.
The usefulness of radiation therapy for hepatocellular carcinoma
Hepatogastroenterology 45 (1998) 791-796

Melia W.M., Westaby D., Williams R.
Diamminodichloride platinum (cis-platinum) in the treatment of hepatocellular carcinoma
Clin Oncol 7(1981) 275-280

Monden M., Sakon M., Gotoh M., Kanai T., Umeshita K., Wang K.-S., Sakurai M., Kuroda C., Okamura J., Mori T.
Selection of therapeutic modalities for hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions
Cancer chemotherapy pharmacology 31 (suppl I) (1992) 38-44

Moradpour D., Wand J.R.
Hepatic oncogenesis
In: Zakim D., Boyer T.,D., (eds.)
Hepatology: a textbook of liver disease, 3rd edn. Saunders Philadelphia, Vol. 2, pp
(1996) 1490-1512

Morino M., Miglietta C., Grosso M., De Giuli M., Bismuth H.
Preoperative chemoembolization for hepatocellular carcinoma
Journal of surgical oncology suppl. 3 (1993) 91-93

Mross K.B.
Aktuelle Onkologie 76: "Klinische und pharmakologische Untersuchungen zur Pharmakokinetik, Metabolisierung, Pharmakodynamik und Toxizität von Anthrazyklinen"
W. Zuckschwerdt Verlag, 1994

Nagshima T.
The study on radiotherapy of hepatocellular carcinoma
Nippon Acta Radiol 49 (1989) 1141-1151

Nakakuma K.
Studies on anticancer treatment with an oily anticancer drug injected into the feeding hepatic artery for liver cancer
Cancer 52 (1983) 2193-200

Nakakuma K., Tashro S., Uemura K.
An attempt for increasing effects of artery ligation for advanced hepatoma
Jap.-Deutsche Med. Berichte 24 (1979) 675-682

Nakakuma K., Tashiro S., T. Hiraoka, Ogata K., Ootsuka K.
Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil
Radiology 154 (1985) 15-17

Nakamura H., Hashimoto T., Oi H., Sawada S.
Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma
Radiology 170 (1989) 783-786

Nakamura H., Mitani T., Murakami T., Hashimoto T., Tsuda K., Nakanishi K., Ishida T., Tomoda K., Hori S., Kozuka T., Monden M., Kuroda C.
Five-year survival after transcatheter chemoembolization for hepato-cellular carcinoma
Cancer chemotherapy and pharmacology 33 (suppl.) (1994) 89-92

Nakao N., Kamino K., Miura K., Takayasu Y., Ohishi M., Miura T.

Transcatheter arterial embolization in hepatocellular carcinoma: A long-term follow-up
Radiation medicine: 10, No. 1 (1992) 13-18

Neelemann N., Andersson R.
Repeated liver resection for recurrent liver cancer
Br J Surg 83 (1996) 893-901

Niederrau C., Lange S., Heintges T.
Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study
Hepatology 28 (1998) 1687-1695

Nilsson B., Gunnarsson K.
Experimental and clinical basis for practical guidelines for the use of spherex
In: An update on regional treatment of liver cancer: the role of vascular occlusion
Wells Medical England, 1992

Nishimine K., Uchida H., Matsuo N., Sakaguchi H., Hirohashi S., Nishimura Y.,
Guo O., Ohishi H., Nagano N., Yoshioka T., Ohue S., Fukui H.
Segmental transarterial chemoembolization with lipiodol mixed with anticancer
drug for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic
results
Cancer chemotherapy and pharmacology 33(suppl.) (1994) 60-68

Nomura F., Ohnishi K., Tanabe Y.
Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum
alpha-fetoprotein levels - analysis of 606 patients
Cancer 64 (1989) 1700-1707

Notsumata K., Okazaki A., Yokohama T.
Radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma
Acta Hepatol Jpn 33 (1992) 611-616

Novak D.
Embolization Materials
In: Dondelinger R.F., Rossi P., Kurdziel J.C.
Interventional Radiology
Thieme Verlag Stuttgart, 1990

Novell J.R., Dusheiko G., Narkham N.I., Reddy K., Dick R., Hobbs K.E.F.
Selective regional chemotherapy of unresectable hepatic tumors using lipiodol
HPB Surg. 4 (3) (1991) 223-234

Ohishi H., Uchida H., Yoshimura H., Ohue S., Ueda J., Katsuragi M., Matsuo N.,
Hosogi Y.
Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil; use of anticancer agent
Radiology 154 (1985) 25-29

Ohishi H., Yoshimura H., Uchida H., Sakaguchi H., Yoshioka T., Ohue S., Matsui T.,
Takaya A., Tsujii T.

Transcatheter arterial embolization using iodized oil (lipiodol) mixed with anticancer drug for the treatment of hepatocellular carcinoma
Cancer Chemotherapy and Pharmacology 23 (suppl.) (1989) 33-36

Oi H., Kim T., Kishimoto H., Matsushita M., Tateishi H., Okamura J.
Effective cases of transcatheter arterioportal chemoembolization with high-dose iodized oil for hepatocellular carcinoma
Cancer chemotherapy pharmacology 33 (suppl) (1994) 69-73

Okuda K.
Intratumor ethanol injection
Journal of surgical oncology, Suppl. 3 (1993) 97-99

Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K.
Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment - study of 850 patients
Cancer 56 (1985) 918-928

Omer R.E., Bakker M.I., van't Veer P.
Aflatoxin and liver cancer in Sudan
Nutrition and Cancer 32 (1998) 174-180

Otto G., Heuschen U., Hofmann W.J., Krumm G., Hinz U., Herfarth U.
Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis
Ann Surg 227 (1998) 424-432

Park C.H., Suh J.H., Yoo H.S., Lee J.T., Kim D.I., Kim B.S.
Treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with radiolabeled lipiodol: a preliminary report
Nuclear Medicine Communications 8 (1987) 1075-1087

Pavone P., Castrucci M., Catalano C., Marsili L., Petroni G.A., Sanvito S., Salviani M.
Effect of treatment on clinical trials: chemoembolization
Journal of Surgical Oncology, supplement 3 (1993) 87-90

Pessione F., Degos F., Marcellin P.
Effect of Alcohol consumption on Serum Hepatitis C Virus RNA and Histological Lesions in Chronic Hepatitis C
Hepatology 27 (1998) 1717-1722

Phillips R., Murikami K.
Primary neoplasma of the liver. Results of radiation therapy
Cancer 13 (1960) 714-720

Pichlmayr R., Weimann A., Oldhafer K.J.
Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer
World J Surg 19 (1995) 807-813

Pirschel J., Lauchert W.
Die Chemoembolisation des inoperablen Hepatozellulären Karzinoms - Ein chirurgisch-radiologisches Therapiekonzept
Helv. Chir. Acta 57 (1993) 889-893

Pirschel J., Lauchert W.
Chemoembolisation primärer Leberkarzinome mit Epirubicin-Lipiodol
Fortschr. Röntgenstr. 155, 5 (1991) 409-415

Plosker G., Faulds D.
Epirubicin a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, therapeutic use in cancer chemotherapy
Drugs 45 (5) (1993) 788-856

Raoul J.L., Bourguet P., Bretangne J.L., Duvauferrier R., Coornaert S., Darnault P., Ramee A., Herry J.-Y., Gastard J.
Hepatic artery injection of J-131-labeled lipiodol
Radiology 168 (1988) 541-545

Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R.
Results of hepatic resection and transplantation for fibrolammellar carcinoma.
Surg gynecol Obstet 175 (1994) 299-305

Rougier P., Roche A., Peletier G., Ducreux M., Pignon J.P., Etienne J.P.
Efficacy of chemoembolization for hepatocellular carcinomas: experience from the Gustave Roussy Institute and the Bicetre Hospital
Journal of the Surgical Oncology, Suppl. 3 (1993) 94-96

Savastone S., Feltrin G.P., Neri D., Da Pian P., Chiesura-Corona M., Roman E., Battaglia G., Gerunda G., Lise M., Miotto D.
Palliative treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization
Acta Radiologica 34 (1993) FASC. 1

Schafer D.F., Sorrell M.F.
Hepatocellular carcinoma
Lancet 353 (1999) 1253-1257

Scholz A., Langer M., Felix R., Neuhaus P.
Intraarterielle Chemoembolisation nicht-resektabler Hepatozellulärer Karzinome
Fortschr. Röntgenstr. 154, 3(1991) 258-261

Schreyer H., Lammer J., Neumayer K., Klein E.
Embolisation in
J.Lammer, H. Schreyer (HRSG)
Praxis der interventionellen Radiologie
Hippokrates Verlag Stuttgart, 1991

- Sciarrino E., Simonetti R.G., Le Moli S., Pagliaro L.
Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients
Cancer 56 (1985) 2751-2755
- Seong J., Lee H.S., Han K.H., Chon C.Y., Suh C.O., Kim G.E.
Combined treatment of radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatocellular carcinoma
Yonsei Med J 35 (1994) 252-259
- Sheu J.C., Sung J.L., Huang G.T., Chen D.S., Yang P.M., Lai M.Y., Wie T.C., Su C.T., Tsang Y.C., Les C.Z., Chen J.C., Hsu H.C.
Intratumor injection of absolute ethanol under ultrasound guidance for the treatment of small hepatocellular carcinoma
Hepato-Gastroenterol. 34 (1987) 255-261
- Shichijo Y., Inoue Y.
Embolisierung der Arteria hepatica bei primären Hepatozellulären Karzinomen
Fortschr. Röntgenstr. 143 1 (1985) 63-68
- Shiina S., Tagawa K., Unuma T., Terano A.
Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma
AJR 154 (1990) 947-851
- Simonetti R.G., Liberati A., Angiolini C., Pagliaro L.
Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials
Ann Oncol 8 (1997) 117-136
- Sorensen H.T., Friis S., Olsen J.H.
Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study Denmark
Hepatology 28 (1998) 921-925
- Stefanini G.F., Amorati G., Biselli M.
Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma
Cancer 75 (1995) 2427-2434
- Taguchi T., Ogawa, B., Bunke, B., Nilsson and DSM Study Group
The use of degradable starch microspheres (Spherex) with intra-arterial chemotherapy for the treatment of primary and secondary liver tumors - results of a phase III clinical trial
Regional Cancer Treatment 4 (1992) 161-165
- Takagi H., Takayama H., Yamada S.
Radiation therapy to the hepatocellular carcinoma
Jpn J Gastroenterol 86 (1989) 237-245

Takayasu K., Shima Y., Muramatsu Y., Moriyama N., Yamada T., Makuuchi M., Hasegawa H., Hirohashi S.
Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents
Radiology 162 (1987) 345-351

Takenaka K., Shimada M., Higashi H.
Liver resection for hepatocellular carcinoma in the elderly
Arch Surg 129 (1994) 846-850

Tang Z.Y.
Treatment of primary liver cancer- with special reference to the east part of china
Ann Acad Med 9 (1980) 251-262

Taniguchi H., Daidoh T., Shioaki Y.
Blood supply and drug delivery to primary and secondary human liver cancers studied with in vivo bromodeoxyuridine labeling
Cancer 71 (1994) 50-55

Tanikawa K., Majima Y.
Percutaneous ethanol injection therapy for recurrent hepatocellular carcinoma
Hepato-Gastroenterology 40 (1993) 324-327

Terrault N.A., Wright T.L.
Viral Hepatitis A through G.
In: Feldman M., Schardschmidt B.F., Sleisenger M.H. (eds) Sleisenger & Fordtrans `s Gastrointestinal and Liever Disease, 6th edn. Saunders Philadelphia USA, pp (1998) 1123-1170

The Liver Cancer Study Group of Japan
Prediktive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan
Cancer 74 (1994) 2772-2780

Tong M.J., El-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L.
Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C
New Engl. J. Med. 332 (1995) 1463-1466

Trinchet J.C., Beaugrand M.
Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis
Hepatology 27 (1997) 759-65

Tsao J.I., Lofthus J.P., Nagorney D.M., Adson M.A., Ilstrup D.M.
Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy: a matched comparative analysis
Ann Surg 220 (1994) 199-205

Uchida H., Matsuo N., Sakaguchi H., Nagano N., Nishimine K.
How I do it; segmental embolotherapy for hepatic cancer: keys to success
Cardiovascular and interventional radiology 16 (1993) 67-71

Van Thiel D.H., Colantoni A., De Maria N.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma
Hepato-Gastroenterology 45 (1998) 1944-1949

Weimann A., Raab R., Pichlmayr R.
Chirurgische Therapie maligner Lebertumoren: Resektion und Transplantation
Internist 38 (1997) 963-969

Wollner I.S., Walker-Andrews S.C., Smith J.E., Ensminger W.D.
Phase II study of hepatic arterial degradable starch microspheres and mitomycin
Cancer Drug Delivery 3 (1986) 279-284

Yamada R., Kishi K., Sonomura T., Tsuda M., Nomura S., Satoh M.
Transcatheter arterial embolization in unresectable hepatocellular carcinoma
Cardiovascular and Interventional Radiology 13 (1990) 135-139

Yamada T., Makita F., Takehara K., Saitou S., Ssatou K., Endou K., Shimoda R.,
Matsuzaki X., Matsumoto T., Yuasa K., Takagi H., Yamada S., Mori M.
Evaluation of the therapeutic effect of TAE on primary liver cancer
Cancer Chemotherapy and Pharmacology 33(suppl.) (1994) 55-59

Yamada R., Sato M., Kawabata M., Nakatsuka H., Nakamura K., Takasima S.
Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma
Radiology 184 (1983) 397-401

Yang C.F., Ho Y.J.
Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma
Cancer Chemotherapy and Pharmacology 31 (suppl.) (1992) 86-88

Yokoyama I., Carr B., Saito H., Iwatsuki S., Starzl T.E.
Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver
transplantation
Cancer 68 (1991) 2095-2100

Yoshimi F., Nagao T., Inoue S., Kawano N., Muto T., Gunji T., Ohnishi S., Imawari
M.
Comparison of hepatectomy and transcatheter arterial chemoembolization for the
treatment of hepatocellular carcinoma: necessity for prospective randomized trial
Hepatology Vol. 16, No. 3 (1992) 702-706

Young N.
Symptom relief and survival after chemoembolization with adriamycin, lipiodol and
gelfoam for hepatocellular carcinoma
Australasian Radiology 37 (1993) 173-176

Yu L., Yu E., Zheng P.
Radiotherapy of 217 patients with primary hepatocellular carcinoma
Excerpta Med Int Congre Ser 542 (1987) 286-293

Yumoto Y., Jinno K., Tokuyama K., Arraki Y., Ishimitsu T., Maeda H., Konno T.,
Iwamoto S., Ohnishi K., Okuda K.
Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil
Radiology 154 (1985) 19-24

8. LISTE DER VERWENDETEN AKRONYME

AFP	Alphafetoprotein
AFP-KL	Alphafetoprotein-Klasse
bzw.	beziehungsweise
C2	Ethanol
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
5-FU	5-Fluoruracil
G2 Phase	prämitotische Ruhephase während der Zellteilung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
IF	involved field
IFN	Interferon
IU	international Unit
ml	Milliliter
MR-	Magnetresonanz-
PEIT	percutaneous ethanol injection therapy
RNA	Ribonukleinsäure
S Phase	DNA-Synthesephase, die DNA wird verdoppelt, die Zelle wird tetraploid
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
ÜLZ	Überlebenszeit

Danksagung

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Hermann Berger für die Überlassung des Themas, sowie die Unterstützung und Betreuung bei der Konzeption und Auswertung dieser Arbeit.

Für die Durchführung dieser Arbeit möchte ich mich beim Direktor des Instituts für Radiologie der Technischen Universität München im Klinikum Rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. E.J. Rummeny bedanken.

Lebenslauf

- 15.04.1975 in Reschitz geboren
- 22.06.1994 Allgemeine Hochschulreife am Ferdinand Porsche Gymnasium
Stuttgart/Zuffenhausen
- 10.1994 – 04.2000 Klinisches Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-
Universität Jena
- 04.2000 – 05.2001 Praktisches Jahr am Klinikum Rechts der Isar der Technischen
Universität München
- 11.5.2001 Abschluß des Medizinstudiums mit dem dritten Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung
- 01.01.2002 – 30.06.2003
Ärztin im Praktikum in den Städtischen Kliniken Frankfurt am
Main Höchst, 2. Medizinische Klinik
- ab 01.07.2003 Assistenzärztin in den Städtischen Kliniken Frankfurt am
Main Höchst, 2. Medizinische Klinik